

## СПРАВКА

за отразяване на становищата, получени след обществено обсъждане  
на проект на Наредба за приемане на фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната

Участник в общественото обсъждане	Предложение/Мнение	Приема/не приема предложението	Мотиви
<p><b>1. Д-р Христо Чалъков</b> <b>06.04.2019 г.</b></p>	<p>По отношение на новото ръководство, в полза на специалистите и специалисти, би било добре да се включи към раздела тиреоидни заболявания особеностите при протичането на Подостър тиреоидит на Де Кервен. Вече знам за четири случая, един които е мой и мога да подкрепя със съответните документи разминаването на клиничната картина с основни параклинични показатели, а именно: болката остава като постоянен симптом, но без ускоряване на СУЕ, без левкоцитоза, без промяна в стойностите на ТСХ. Ехографията от своя страна, не притежава една от трите характеристики описани в ръководството на проф. Христов, лезиите са ограничени, напомнят за нодули от 5 гр по EUTIRADS и на практика освен болката, само бързите промени в динамика от ултразвук подкрепят диагнозата. Като обобщение: нека залегне в ръководството като: „некласическо протичане на тиреоидит на De Quervain!“</p>	<p>Не се приема</p>	<p>Становището на д-р Чалъков се отнася до впечатленията от отделни случаи, които биха могли да се публикуват или да се направи съобщение на научен форум. Предложението не се отнася към съдържанието на фармако-терапевтичното ръководство.</p>
<p><b>2. УБ „Лозенец“</b> <b>доц. д-р М. Петкова</b> <b>11.04.2019 г.</b></p>	<p>Като водещ автор, отговорен за актуализиране на „Препоръките за добра клинична практика при затлъстяване“ и съавтор на „Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет“, доц. Петкова отбелязва, че публикуваният проект не е актуализиран и са пропуснати основни съвременни лекарствени групи, регистрирани и използвани в клиничната практика в България.</p>	<p>Не се приема</p>	<p>Липсват конкретни препоръки</p>
<p><b>3. МЦ „Здраве М“, гр. Стара Загора, ул „Цар Калоян“ №6</b> <b>д-р Донка Мутафчиева,</b> <b>ендокринолог</b> <b>22.04.2019 г.</b></p>	<p>Във връзка с написване на „Проект за ново ръководство по ендокринология и болести на обмяната“ са споделени виждания и мнение, както следва:</p> <p><b>Раздел заболявания на щитовидната жлеза</b> <b>Текущи предизвикателства в тироидологията</b></p> <p>Клиничното лечение на пациентите с дисфункция на ЩЖ е изправено пред сериозни предизвикателства най-вече дискусабилни и все още неуточнени референтни граници за ТСХ и ТХ /тъй като съществува логаритмична нелинейна зависимост между серумното ниво на ТСХ и ФТ4/, постоянно ниско качество на живот при значителна част от лекуваните хипотироидни пациенти, увеличаване на теглото на фона на лечението, зачестяване на автоимунния тиреоидит.</p>	<p>Приемат се по принцип</p>	<p>Практиките, подкрепени от доказателства и отразени в международните препоръки за диагноза и лечение на заболяванията на щитовидната жлеза, са отразени в актуализираните Препоръки за добри практики (2019) по ендокринология и болести на обмяната и във фармако-терапевтичното</p>

	<p>Причини:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тази важна ендокринна жлеза, осъществява своите физиологични действия чрез своите хормони / Тироксин Т4 и трийодтиронин Т3/ чрез нуклеарен рецептор, ДНК свързан протеин. Това означава, че <b>първо</b>, няма клетка в човешкото тяло, която да не е повлияна от нейното действие и <b>второ</b>, че на ниво ядрен рецептор, се осъществява комуникация с други важни хормони, които осъществяват своето биологично действие на ниво ядрен рецептор/кортикостероиди, андрогени, естрогени, прогестерон, алдостерон, Вит.Д, Вит.А, Ретиноиди Х, Мастни киселини, Фосфолипиди и др. Уникалното свойство на тези рецептори, което ги отличава от другите класове рецептори, е способността им да взаимодействат директно с ДНК и да контролират геномната експресия. Затова те се наричат още транскрипционни фактори.</li> <li>2. ЩЖ регулира много важни функции, без които организма не може да съществува: телесна температура, целият метаболизъм на белтъци, масти и въглехидрати, контролира клетъчната енергия и скоростта, с която протичат процесите в клетката. ТХ имат важно влияние върху развитието, растежа и промени в ц.н.с. напоследък има все повече доказателства и за важни, негеномни действия, които са бързи, важни и все още неясни.</li> <li>3. През последните 25-30 години се натрупаха много нови знания в областта на клетъчната биология и физиология, генетиката, молекулярната биология. Тези нови знания задължават да се променят старите митове и остарели стратегии в диагностиката и лечението на болестите на ЩЖ.</li> <li>4. Тези знания трябва да бъдат непрекъснато променяни и актуализирани и да станат достъпни до всички лекари-клиницисти, независимо от тяхната специалност.</li> <li>5. НЗОК заплаща един минимум изследвания на ЩЖ, който е недостатъчен за диагностична оценка на функционалното състояние на жлезата. Този лимит и ограничен обем в изследванията, води до грешни интерпретации и грешни решения. А какво да кажем за бременните, които трябва да се проследяват с хормонални изследвания през цялата бременност.</li> <li>6. Предлагам изследването на вит. Д и вит. В12 да стане задължително изследване и да се поема от НЗОК.</li> <li>7. В ръководството да е посочен диагностичен минимум от изследвания, които са необходими за поставяне на точна диагноза. Трябва да е възможно обективизирането и диференцирането на централен хипотиреоидизъм, периферен хипотиреоидизъм и тъканен хипотиреоидизъм. Също трябва да се детерминират функционалните отклонения, които не са свързани със заболявания на ЩЖ и/или се дължат на т.нар. екстратироидни причини- стеатоза на ч.дроб, заболявания на храносмилателната система, жлъчката, отделителна система и т.н.</li> <li>8. Важно място трябва да се отдели и на лабораторията. Какво е положението в</li> </ol>	ръководство.
--	---	--------------

	<p>момента? Много лаборатории не са готови да отговорят на нуждите на клинициста-ендокринолог. Пример: не всички лаборатории изработват обратният Т3, който е важен показател за клетъчният хипотиреоидизъм, нито пък отношението св. Т3/обрТ3. За съдържанието на йод в кръв и урина да не говорим. Стратегията TSH/FT4 вече не е актуална в диагностиката и проследяване на заместителното лечение с хормони. Пациентите могат да имат оптимални стойности на ТХ в кръвта и пак да са със симптоми на хипотиреоидизъм. 10-15% от пациентите, които са на заместителна монотерапия с Л-тироксин са със симптоми на хипотиреоидизъм и намалено качество на живот. Високите дози Л-тироксин не са решение. Следователно старите изследвания вече не са актуални. Те показват какво се случва в системното кръвообръщение, но не и в клетката. Тъканната /локална/ регулация на ТХ се осъществява от дейодинази и транспортери на хормоналният сигнал в клетката. Тя е относително автономна и не корелира винаги със стойностите на ТСХ. Налага се нова интерпретация и анализ на лабораторните изследвания. Може да се посочат и много други примери. Важни въпроси повдига и ендокринният стерилитет, който засяга и гинекологите. Тук не се споменават проблемите, които има и в диабетологията, където много от изследванията също не се поемат от НЗОК./IRI, Leptin, Adiponectin/. А се говори за превенция на затлъстяването и всички болести, свързани с метаболитния синдром.</p> <p>9. Какво е положението в аптеките? Никъде не се предлага синтетичният хормон Т3. Пациентите си набавят лекарството от Турция и Гърция. Как ще се пише ръководство по ендокринология и какви препоръки ще се дават за лечение в него, ако не се засегне този въпрос. Стигайки до лечението на пациента се оказва, че нямаме избор, тъй като в аптеките има само Л-тироксин и Еутирокс. Пак в Гърция например се предлагат междинни дози на хормоните по аптеките /Л- Тироксин-12мкг, 33мкг, 63мкг, 88мкг и т.н./ UNI-PHARMA- Гърция./ В България при нужда от тези междинни дози, пациентите делят /чупят/ таблетките си или редуват дозите през ден или два дни. Д-р Мутафчиева посочва, че има личен опит с прилагането на комбинирана хормонална терапия, но в България няма такива препарати. Работи като лекар от 1976 г., когато се е лекувало с тиреокомб и тиреотом, thyroidea siccata/. Тези естествени хормони не са водели до затлъстяване /както това се случва при някои пациенти, които са на монотерапия с Л-тироксин. Има обяснение за това. Тези естествени екстракти от животински ЩЖ съдържат в себе си и другите съставки на ТХ/Т1,Т2,Т3,Т4 и Т0/, а каква е тяхната роля във физиологията на организма предстои да се уточнява. Всички хормони, които се използват в момента, са синтетични. Липсва и Луголов разтвор - широко използван за предоперативна подготовка и следоперативно.</p> <p>10. Последните новости в областта на тиреоидологията трябва да бъдат отразени в новото ръководство по ендокринология.</p> <p>11. Тази реалност в момента в България трябва да се промени, ако желанието е да се помага ефективно на нашите пациенти.</p>		
--	---	--	--

	<p>12. Написаният обзор от проф. Лозанов, Боян Ст., в кн 1/2019 на сп. Ендокринология на тема „Синдроми на придобита резистентност към тироидните хормони и тъканен хипотиреоидизъм: причини и клинично-терапевтични предизвикателства“, дава надежда, че всичко, натрупано досега като знание и се прилага в клиничната практика от д-р Мутафчиева, е правилно и работи.</p> <p>Това са само една малка част от предложенията по този въпрос. Д-р Мутавичева отбелязва, че е наясно, че специалистите, които ще участват в написването на ръководството, ще са известни професионалисти и водещи в тази област /тироидологията/, но все пак едно мнение в повече няма да навреди. Изказва се лично мнение по отношение на лечебно-диагностичния процес, терапевтичният подход, ролята на НЗОК, аптечната мрежа и личната отговорност, която носи всеки специалист в тази област.</p> <p>Виждане относно това какъв задължителен алгоритъм е необходим при заболяване на ЩЖ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Клиничен преглед на ЩЖ с подробна анамнеза</li> <li>2. Ехография на ЩЖ с подробно описание на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФОРМА</li> <li>• ПОВЪРХНОСТ</li> <li>• РАЗПОЛОЖЕНИЕ</li> <li>• СТРУКТУРА</li> <li>• РАЗМЕРИ И ОБЕМ</li> <li>• ВАСКУЛАРИЗАЦИЯ</li> <li>• ОГНИЩНИ ПРОМЕНИ</li> <li>• ШИЙНИ ЛВ</li> <li>• заключение - <b>ТОВА ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НЕ СЕ ПРАВИ ВИНАГИ, А ТО Е ВАЖНО ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПРОМЕНИТЕ В ДИНАМИКА.</b> Не се дава и заключение на описанията.</li> </ul> </li> <li>3. <b>ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ РУТИННИ КРЪВНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ</b> - ПКК, сур, морфология на еритроцити, кр. захар, мастен профил, урея, креатинин, урина - пълно изследване, като се назначават и допълнителни изследвания, - ако при насочено разпитване има съпътстващи заболявания. Затова когато се назначава консултация с ендокринолог, ОПЛ трябва да е направил всички тези задължителни изследвания и чак тогава да се правят съответните изводи.</li> <li>4. Сер желязо, ЖСК, феритин - особено важни при дефицит, тъй като не може да се лекува дисфункция на ЩЖ без да е коригиран този дефицит. На практика това са чести пропуски и лечението е неефективно. Тук идва и другият важен дефицит - Вит. Б12, той често е налице при автоимунният тиреоидит.</li> <li>5. Витамин Д, показателите на калциво-фосфорната обмяна/сер. калции, сер. Ф, АФ, калции и фосфор в 24 часова урина. Това се налага и е задължително при постоперативни състояния свързани с ЩЖ.</li> </ol>		
--	--	--	--

	<p>6. Слюнчен кортизол и кортизолов ритъм - често е налице и надбъбречна дисфункция с патологична крива от слюнченият кортизол.</p> <p>7. SHBG- важен маркер при латентно хипотироидно състояние.</p> <p>8. Нивото на естроген, прогестерон, пролактин.</p> <p>Изследвания на ЩЖ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТСХ</li> <li>• ФТ4 и ФТ3</li> <li>• Обратен Т3</li> <li>• Отношението ФТ3/оТ3</li> <li>• Ат-ТПО и АТГ-Ат</li> <li>• тиреоглобулин</li> <li>• калцитонин при нужда</li> <li>• йод в кръвта и 24 часова урина</li> </ul> <p>Изследвания на въглехидратната обмяна</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кръвна. захар</li> <li>• ИРИ</li> <li>• ОГТТ с 75гр глюкоза/със изследване на ИРИ на Очас и на 2 час/</li> <li>• ХОМА- индекс</li> <li>• Лептин ,Адипонектин при нужда</li> </ul> <p>Други важни изследвания</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• С RP</li> <li>• hs CRP</li> <li>• Хомоцистеин</li> <li>• Фолиева киселина</li> <li>• Ген МТНFR- регулиращ хомоцистеина генетично изследване</li> </ul> <p>Често патологията на ЩЖ изисква провеждане на допълнителни консултации с гастроентеролог във връзка с положителна проба за хеликобактер, хронично възпаление на стомаха и червата, които засилват автоимунната активност на ЩЖ и заместителното лечение е неефективно. Тук трябва да се спомене и чернодробната стеатоза, която се свързва с метаболизма на тироидните хормони с инсулиновата резистентност и с други вторични хормонални нарушения.</p> <p>Друга консултация, която често се налага, това е консултацията с хематолог - той трябва да се справи с железният дефицит и деф. на вит. Б12.</p> <p>Следващият по важност специалист е АГ - особено при поликистозната болест на яйчници и вторични менструални нарушения, а така също съмнения за ендокринен стерилитет. Пациентите идват за консултация с ендокринолог без хормонални изследвания и ехографска оценка, на половата система и се очаква решението да се</p>		
--	---	--	--

	<p>вземе от ендокринолога.</p> <p>Дерматолога и психиатъра също са необходими за мнение. И така списъкът от специалисти е доста голям. Защо ли е така? Отговорът се крие в механизма, по който тироидните хормони осъществяват своето биологично действие - чрез ядреният рецептор и ДНК в клетката, като всички тези действия са обвързани и с останалите хормони - РХ, Инсулин на <b>ниво клетъчна мембрана и цитозола</b>, а /кортизол, андрогени, естрогени, прогестерон, вит. Д, вит А, Мастни киселини, Фосфолипид и др. неизвестни още лигандни фактори „сираци“- неуточнени/, <b>на ниво ДНК.</b></p> <p>Функционалната медицина е вид първична профилактика, която е много важна за преодоляване на заболяванията на ЩЖ в начален стадий, когато промените в дисфункцията на жлезата, могат да претърпят обратно развитие.</p> <p>Негеномните ефекти на ЩЖ също се уточняват през последните години, те са бързи, не са свързани със синтез на белтъци, и се осъществяват на ниво клетъчна мембрана и цитозол.</p> <p>Всичко, гореизложено е с цел да се подчертае колко е сложна тироидологията и за да има точност в диагнозата и за да се лекува правилно трябва много информираност, да се дават правилните съвети на пациентите и при нужда да се търси по-широко обсъждане на проблема.</p> <p><b>Какво се случва на практика?</b></p> <p>Лекаря няма възможност да разпита подробно пациента за всичко, което е важно в този всеобхватен метаболизъм.</p> <p>Изследванията са лимитирани от НЗОК и са абсолютно недостатъчни за поставяне на диагноза и проследяване на заболяванията на ЩЖ/ бременност и ЩЖ например/.</p> <p>Платени изследвания се правят, само ако пациента има финансова възможност за това и е информиран защо трябва да направи дадено изследване. При отказ от такива изследвания, решенията се вземат погрешно.</p> <p>Лабораториите не работят всичко, частните лаборатории изпращат кръвта да се работи на друго място. Лекаря-ендокринолог сам трябва да проявява инициатива и да назначава новите изследвания. И, най-важното, за което трябва да говорим, е качеството на изработените резултати. Те често могат да ни подведат и да вземем грешни решения.</p> <p>Не се обръща внимание на съпътстващата патология и наличните дефицитни състояния, за които споменах. Без тяхната корекция на време лечението на ЩЖ е неадекватно/ железен деф., деф. на В12, вит.Д /.</p> <p>Ехографското изследване на ЩЖ, не се прави от всички качествено и професионално /по-горе посочих как аз виждам правилно проведена и регистрирана ехография на ЩЖ/.</p> <p>Консултиращите лекари смятат, че ендокринолога трябва да направи всичко сам - да лекува ХС, да лекува чернодробната стеатоза /дори тя не се приема като голям</p>		
--	---	--	--



	<p>3. Стр.61 – Предложен алгоритъм за постигане на гликемичен контрол в схематичен вид, който онагледява последващите текстове и би бил от помощ за клиничната практика.</p> <p><b>Референции</b> Алгоритъмът отразява препоръките на Ръководството за лечение на захарен диабет тип 2 на American Association of Clinical Endocrinologists и American College of Endocrinology <a href="https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf">https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf</a></p> <p>4. Стр. 62 - Изброени са лекарствените продукти от групата на SGLT2 инхибиторите, за които са налице данни за сърдечно-съдови ползи и по отношение на бъбречната функция.</p> <p><b>Референции</b> <a href="https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32590-X/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32590-X/fulltext</a></p>	Приема се	Предложението е отразено в т. 16.4.2 към раздел 16. Лечение на захарен диабет, Тип II.
<p>5. „АМЖЕН БЪЛГАРИЯ“ ЕООД 24.04.2019 г.</p>	<p>Във връзка с публикуван проект на фармакотерапевтично ръководство по „Ендокринология и болести на обмяната“ се правят следните предложения по текстове на документа:</p> <p><b>1. В текста, в секция „Лекарствена терапия“, раздел „Антилипемични лекарства“, при описание на нозологичната единица „Метаболитен синдром“, на страница 45, след подточка 1.2. „Фибрати“, да бъде включена подточка 1.3. „Инхибитори на PCSK9“, както следва:</b></p> <p><b>1.3. Инхибитори на PCSK9:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evolocumab</b></li> </ul> <p><b><u>Първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия</u></b> Evolocumab е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата в комбинация със статин или статин с други понижаващи липидите лечения 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 лечения при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които приложението на статин е противопоказано.</p> <p><b><u>Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия</u></b> Evolocumab е показан при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с</p>	Приема се	<p><b>Лекарственият продукт Evolocumab</b> е включен във фармако-терапевтичното ръководство – т. 12.6.3. (Други средства, понижаващи серумните липиди), към раздел 12. Метаболитен синдром (E66.8).</p> <p>Последващият текст представлява описание на Кратката характеристика на лекарствения продукт.</p>



	<p>хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа в комбинация с други понижаващи липидите лечения.</p> <p><b><u>Установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване</u></b>  Evolocumab е показан при възрастни с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (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.</p> <p><b><u>Дозировка</u></b>  <b><u>Първична хиперхолестеролемиа и смесена дислипидемиа при възрастни</u></b>  Препоръчителната доза Evolocumab е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно; двете дози са клинично еквивалентни.</p> <p><b><u>Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече</u></b>  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.</p> <p><b><u>Установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване при възрастни</u></b>  Препоръчителната доза Evolocumab е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно; двете дози са клинично еквивалентни.</p> <p><b><u>Пациенти с бъбречно увреждане</u></b>  Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, вижте точка 4.4 от кратката характеристика на продукта за пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p><b><u>Пациенти с чернодробно увреждане</u></b>  Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане, вижте точка 4.4 от кратката характеристика на продукта за пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане.</p> <p><b><u>Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години)</u></b>  Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.</p> <p><b><u>Начин на приложение:</u></b> Подкожно приложение.  <i>Приложено към писмото предоставяме актуална кратка характеристика на лекарствения продукт Repatha (Evolocumab) на електронен носител.</i></p>		
--	--	--	--

<p><b>6. БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ</b></p> <p><b>Проф. Анна-Мария Борисова, дмн –Председател</b></p> <p><b>24.04.2019 г.</b></p>	<p>Предлага се допълване на фармако-терапевтичното ръководство с два липсващи до момента /поради грешка/ раздела на Ендокринологията - <b>Остеопороза и Дефицит на витамин Д</b>, както и раздела <b>Затлъстяване</b>, който е силно обновен с актуални медикаменти.</p> <p>За голямо съжаление в съществуващото до момента Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология не са включени два раздела от ендокринологията с много високо социално значение – Остеопороза и Дефицит на витамин Д. Последното касае възрастни, но основно деца и има изключително социално значение. И двете нозологични единици са приложими в няколко специалности – ендокринология, ревматология, ортопедия, вътрешни болести, педиатрия, акушерство и гинекология и са работени съвместно с експерти от посочените специалности.</p> <p><b>Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология</b>  <b>Фармакотерапия на остеопорозата</b>  Проф. Михаил Боянов, дмн</p> <p><b>Определение на остеопорозата</b> (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.</p> <p><b>Поставяне на диагноза и показания за лечение</b>  Диагнозата остеопороза може да се постави при постменопаузални жени и мъже след 50-годишна възраст при 2 клинични сценария:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Измерен с DXA T-скор на лумбални прешлени, общо бедро или бедрена шийка <math>\leq -2.5</math> (<b>денситометрична или инструментална диагноза</b>). <u>Денситометричната диагноза е приета като оперативна и е основание за фармакологично лечение и в момента се ползва и при реимбурсирането му.</u></li> <li>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 – <b>клинична диагноза</b>. <u>Клиничната диагноза може да бъде основание за фармакологично лечение, но не и за реимбурсирането му.</u></li> </ol> <p><b>Цели на лечението:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Намаляване честотата на новите фрактури;</li> <li>2. Намаляване на свързаната с фрактурите болестност;</li> <li>3. Повлияване на рисковите фактори – основно КМП и падания;</li> </ol> <p><b>Принципи на лечението:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Съобразен начин на живот с основна цел намаляване на паданията</li> <li>2. Здравословно хранене – достатъчен прием с храната на калций и витамин D;</li> </ol>	<p>Приема се</p>	<p>Предложението е добавено във фармако-терапевтичното ръководство, като е включен нов <b>раздел 20. ОСТЕОПРОЗА</b></p>
--	---	------------------	---

	<p>при недостатъчен прием – добавяне на медикаменти, съдържащи калций и витамин D</p> <p>3. Медикаментозно лечение – антирезорбтивни, кост-изграждащи и медикаменти с двойно действие</p> <p><b>Калций и витамин D.</b> 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.</p> <p><b>Групи медикаменти за лечение на остеопорозата:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Бифосфонати (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат)</li> <li>- Инхибитор на RANKL (деносумаб),</li> <li>- Производни на парашитовидния хормон (терипаратид)</li> <li>- Селективни модулатори на естрогеновия рецептор (ралоксифен и базедоксифен).</li> <li>- Допълнителни средства (хормонално-заместително лечение, производни на витамин D) и очаквани нови препарати (инхибитор на остеосклеростина – ромосозумаб)</li> </ul> <p><b>Бифосфонати:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Alendronate</u> 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).</li> <li>2. <u>Risedronate</u> 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.</li> <li>3. <u>Ibandronate</u> е показан за лечение на постменопаузална остеопороза (профилактика на гръбначни фрактури, и само в избрани 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.</li> <li>4. <u>Zoledronate</u> 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).</li> </ol> <p><i>Противопоказания за приложение на бифосфонати:</i> свръхчувствителност, лезии на хранопровода (например стриктури или ахалазия), невъзможност за седене или стоене за поне 30 мин. и хипокалциемия</p> <p><i>Интравенозни форми на бифосфонатите са показани при:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• противопоказания за перорални бифосфонати, а останалите средства са</li> </ul>		
--	--	--	--

- неподходящи или неефективни;
- заболявания, които компрометират абсорбцията;
- обосновано съмнение за непридържане към пероралното лечение.

**Инхибитор на RANK-лиганда (Деносумаб)**

Deposumab 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 хормоноаблативна терапия при мъже с рак на простатата и увеличен риск от фрактури (намалява вертебрални фрактури), както и за профилактика и лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Прилага се в доза 60 mg подкожно на всеки 6 месеца. *Deposumab е противопоказан* при свръхчувствителност или хипокалциемия. При чернодробна недостатъчност няма проучвания за безопасност.

**Производни на рекомбинантен човешки парацитовиден хормон**

Терипаратид 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 муса 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).

**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.

**Избор на медикамент**

Той зависи от ефикасността на отделните медикаменти, 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 медикаментите за лечение на остеопороза (2018)

	Върху вертебрални фрактури		Върху невертебрални фрактури	
	Остеопороза	Остеопороза + прешленни фрактури	Остеопороза	Остеопороза фрактури
<b>lendronate</b>	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
<b>Risedronate</b>	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
<b>Ibandronate</b>	Няма данни	+	Няма данни	+*
<b>Zoledronate</b>	+	+	Няма данни	+ (и бедро)**
<b>ХЗЛ</b>	+	+	+	+ (и бедро)
<b>Raloxifene</b>	+	+	Няма данни	Няма данни
<b>Teriparatide</b>	Няма данни	+	Няма данни	+
<b>Denosumab</b>	+	+	+ (и бедро)	+

\* само в *posthoc* анализ

\*\* пациенти със и без прешленни фрактури

Най-чест избор за първоначално лечение се прави между бифосфонатите и деносумаб. 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 деносумаб. Терипаратид има най-моцнен ефект при лица с множествени вертебрални фрактури и много ниска КМП (висок фрактурен риск). Ралоксифен и базедоксифен биха били най-уместни в ранната постменопауза при умерен фрактурен риск (основно вертебрален).

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

	Ален-дронат	Р зе-дронат	Ибан-дронат	Золе-дронат	деносумаб
Вертебрален фрактурен риск	✓	✓	✓	✓	✓

Невертебрален риск	✓	✓	✓**	✓	✓	✓***	✓*
Риск бедрени фрактури	✓	✓		✓	✓		
Мъже	✓	✓		✓	✓****		✓
Глюкокортик ид-индуцирана остеопороза	✓			✓	✓		✓

\* резервно средство (на втора линия)

\*\* в подобрани групи с T-скор на бедрото под -2.5SD и налични преиленни фрактури

\*\*\* само при Bazedoxifene в подобрани групи

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

### Най-чести нежелани странични действия на антиостеопорозните медикаменти.

Таблица 3. Основни нежелани ефекти на антиостеопорозните медикаменти

#### 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 месечен прием те са сходни с плацебо; при поява на оплаквания се препоръчва евентуално гастроскопско изследване;
2. Атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (редки при определени условия и съпътстващи заболявания);
3. Острофазова реакция – главно след интравенозно приложение скелетно болки;
4. Очно засягане – склерит, ирит (много рядко, описвани при 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 безапетит

#### ХЗЛ

Увеличение на риска от венозен тромбоемболизъм, мозъчни ишемични сърдечни инциденти и рак на млечната жлеза

#### 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

	<p>оптимални дози. Лечението не се спира след 5-годишен период при наличие на един от следните фактори:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- предшестваща фрактура на прешлени или бедро</li> <li>- Т-скор на бедрена шийка или общо бедро в края на периода <math>\leq -2.5</math> SD</li> <li>- висок фрактурен риск поради неотстранени фактори, например провеждано лечение с глюкокортикоиди.</li> </ul> <p><i>Към края на 2018 г. максималният срок с доказана ефикасност е:</i> 10 години за Alendronate, 7 години за Risedronate, 5 години за Ibandronate, 6-9 години за Zoledronate, 10 години за Denosumab, 7 години за SERM, 2 години за Teriparatide и препоръчително до 1 год. с Romosozumab.</p> <p><i>Лечението с антиостеопорозни медикаменти се рестартира при наличие на едно от следните обстоятелства:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- настъпване на нова голяма фрактура;</li> <li>- повишаване на beta-CrossLaps над горната граница за пременопаузални жени</li> <li>- спад на КМП с над <math>0.030 \text{ g/cm}^2</math> на прешлени и бедрена шийка</li> <li>- изтичане на 2 до 5 години терапевтична ваканция.</li> </ul> <p>Не могат да се дадат указания дали да се продължи с прилагания дотогава препарат или да се премине към друга група. Преценката е индивидуализирана.</p> <p><b>Показатели за успех на прилаганото медикаментозно лечение</b></p> <p><b>Краткосрочен показател</b> – понижаване с над 56 % спрямо изходните стойности на beta-CrossLaps между 3<sup>ти</sup> и 6<sup>ти</sup> месец от началото на лечението или с над 35 % на Osteocalcin или PINP на 6<sup>ти</sup> 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 <math>&lt; 0.2 - 0.3 \text{ ng/dl}</math>.</p> <p><b>Средносрочен показател</b> – стабилизиране (липса на значим спад) или повишение на КМП на прешлени, общо бедро или бедрена шийка, изследвана на 1<sup>та</sup> година от началото на лечението и след това – на 2-3-годишни интервали.</p> <p><b>Дългосрочен показател</b> – понижаване на фрактурния риск</p> <p>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, медикаменти и заболявания, водещи до вторична остеопороза.</p> <p><b>Неуспех на лечението</b></p> <p>Той се дефинира като:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- настъпване на две или повече нови нискоенергийни фрактури по време на лечението</li> <li>- липса на потискане на костните маркери при антирезорбтивно лечение</li> <li>- продължаващо понижаване на КМП.</li> </ul>		
--	--	--	--

	<p><b>Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология</b>  <b>Лечение на затлъстяването На стр.56</b></p> <p>Доц. Малина Петкова, дм  Фармакотерапията на наднорменото тегло и затлъстяването трябва да се използва само като допълнение към промяната стила на живот и не самостоятелно (ААСЕ/АСЕ Ниво А ; Клас I).</p> <p><b>А. Медикаменти за редукция на тегло</b>  Показани за медикаментозна терапия са пациентите с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ИТМ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> или</li> <li>✓ ИТМ &gt; 27 kg/m<sup>2</sup>, но с придружаващи затлъстяването заболявания, като артериална хипертония, захарен диабет тип 2.</li> </ul> <p>Фармакотерапията е част от общата стратегия за контрол на заболяването, която има за цел:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ да помогне за по-успешно постигане на поставената цел;</li> <li>✓ да съдейства за по-лесно придържане на пациента към лечението;</li> <li>✓ да модифицира здравния риск, свързан със затлъстяването и</li> <li>✓ да подобри качеството на живот.</li> </ul> <p>Има доказателства, че част от медикаментите за лечение на затлъстяване демонстрират ползи за превенция от развитие на свързани със затлъстяването болести и усложнения (например ЗДТ2).</p> <p>Продължителността на лечението с един медикамент трябва да се съобрази с начина му на одобрение – за краткосрочна употреба или за хронично лечение на затлъстяването (от ЕМА в Европа, респ. от FDA в САЩ).</p> <p>Ефективността на лечението трябва да бъде оценена след първите три месеца. “Отговарящи на лечението“ се определят лицата без ЗДТ2, които са редуцирали теглото си &gt;5% или пациентите със ЗДТ2, които са редуцирали &gt;3% теглото си за посочения период. При тях лечението може да продължи. При пациентите, неотговарящи на лечението или при регистриране на нежелани лекарствени реакции се препоръчва приложението на медикамента да се преустанови и да се включат други лекарствени средства или терапевтични подходи (An Endocrine Society clinical practice guideline, 2015).</p> <p>Медикаментите, одобрени понастоящем за дългосрочно лечение на наднормено тегло и затлъстяване от ЕМА за употреба в Европа и регистрирани в България са: orlistat, liraglutide, naltrexone/bupropion,</p>	<p>Приема се</p>	<p>Предложението е добавено във фармако-терапевтичното ръководство, като е включен нов <b>раздел 13. ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ.</b></p>
--	---	------------------	---



	<p><b>Orlistat (Xenical®120 mg, Alli® 60 mg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Мощен, специфичен и дългодействащ инхибитор на стомашно-чревните липази; понижава мастната резорбция с приблизително 30% при употреба в терапевтични дози;</li> <li>✓ Препоръчвана доза – 120 mg (1 капсула) непосредствено преди, по време или до 1 час след хранене;</li> <li>✓ Противопоказан при бременни, кърмещи, при синдром на хроничната малабсорбция и холестаза;</li> <li>✓ Странични ефекти: гастроинтестинални, включващи флатуленция, абдоминални болки, стеаторея, фекална инконтиненция; нарушена резорбция на мастно разтворимите витамини, което понякога налага заместването им.</li> <li>✓ Ефективността и безопасността на Орлистат са оценени в няколко рандомизирани клинични проучвания: XXL (the Xenical Extra Large study), X-PERT (the Xenical Prospective Evaluation in Real practice Treatment) и XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects).</li> </ul> <p><b>Liraglutide 3 mg (Saxenda 3 mg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutide е GLP-1 (глюкагоноподобен пептид-1) рецепторен агонист с 97% хомоложност с човешкия хормон. С търговско име Victoza се използва за лечение на ЗДТ2 в дози 0,6, 1,2 и 1,8 mg дневно. С търговско име Saxenda и дозов режим 3 mg s.c. еднократно дневно е одобрен от FDA през 2014 г. и от ЕМА през 2015 г. за дългосрочно лечение на затлъстяването.</li> <li>• Механизъм на действие – регулатор на апетита и енергийния внос посредством свързване с GLP-1рецептори, локализирани в хипоталамуса и мозъчния ствол.</li> <li>• Ефективността и безопасността му са оценени в цялостна научно-изследователската програма SCALE (Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in Non-diabetic and Diabetic people), включваща над 5000 души и 4 плацебо-контролирани, рандомизирани, многонационални клинични проучвания, които показват, че liraglutide 3,0 mg за период от 36-52 седмици води до 7,5% редукция на тегло в сравнение с плацебо – 2,3%; има по-ниска честота на прогресия към предиабет, в сравнение с плацебо и се подобряват метаболитните и сърдечно-съдови рискови маркери.</li> <li>• Най-честите нежелани лекарствени реакции са гастроинтестинални (гадене,</li> </ul>		
--	---	--	--

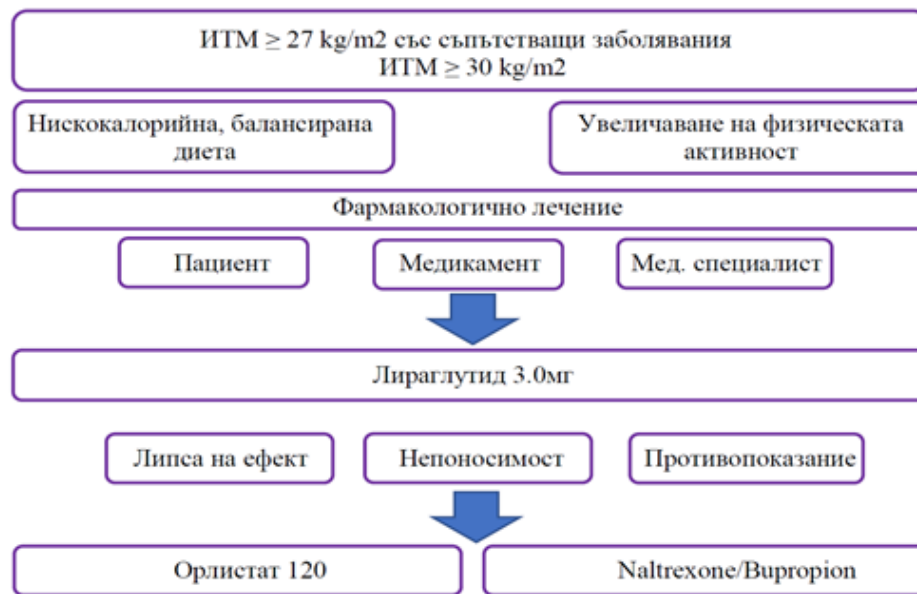
диария, констипация, повръщане), които обичайно са преходни и изискват постепенно титриране на дозата.

**Naltrexone/ Bupropion (Mysimba)**

- Комбиниран медикамент, одобрен от FDA през 2014г. под наименованието Contrave и от ЕМА през 2015 г. под наименованието Mysimba. Bupropion инхибира обратното захващане на норадреналин и допамин. Одобрен е за лечение на депресия, и за пациенти, отказващи тютюнопушенето. Naltrexone е опиоиден антагонист, използван за лечение на опиоидна и алкохолна зависимост.
- Механизъм на действие – стимулиращ ефект върху хипоталамичните про-опиомеланокортин (POMC) неврони, освобождаващи алфа-меланоцит стимулиращ хормон (alfa-MSH), който свързвайки се с меланокортин-4 рецепторите (MC-4), активира каскада от реакции, водещи до редукция на тегло чрез понижаване на енергийния внос и увеличаване на енергоразхода.
- Най-честите странични ефекти са: гадене, повръщане, констипация, главоболие, световъртеж, сухота в устата.
- Ефективността и безопасността на медикамента са оценени в многоцентрови, двойно слепи, плацебо контролирани клинични проучвания COR-I, COR-II (Contrave Obesity Research), COR-BMOD (Contrave Obesity Research-Behavior Modification) и COR-Diabetes (Contrave Obesity Research-Diabetes).
- Контраиндикации – неконтролирана хипертония; гърчове; доказан тумор на централната нервна система; зависимост от опиоиди; данни за злоупотреба с лекарствени вещества и алкохол; бременност; тежко чернодробно и бъбречно увреждане; съпътстващо лечение с MAO инхибитори; данни за свръхчувствителност към медикамента.

**На стр.56**

**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 (ААСЕ/АСЕ Ниво А ; 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 целевите стойности на HbA1c (ААСЕ/АСЕ Ниво А ; 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 (ААСЕ/АСЕ Ниво А ; Клас I).

**Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология**  
**Профилактика и лечение на дефицит / недостатъчност на витамин D**

Приема се

Предложението е добавено  
във фармако-терапевтичното

	<p>Проф. Анна-Мария Борисова, дмн включено на стр.104</p> <p>Клинично хиповитаминоза D се проявява с рахит при децата и остеомаляция 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.</p> <p>Практическият въпрос, който стои пред нас е: Каква да бъде субституиращата доза витамин D ?</p> <p>Имайки предвид 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, <b>ние приемаме за българската популация праг на достатъчност за 25(OH)D&gt;50 nmol/l, за недостатъчност между 25-49.99 nmol/l и за дефицит &lt;25 nmol/l.</b> На Консенсусната конференция (BergmeyerConference) 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.</p> <p>Практическите изводи при суплементация с витамин D са три:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. С по-голяма доза се достига по-високо прицелно ниво</li> <li>2. С по-голяма доза не се скъсява срокът за достигане на плато</li> <li>3. За насищане с витаминD 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.</li> </ol> <p><b>МЕДИКАМЕНТИ, СЪДЪРЖАЩИ ВИТАМИН D – ВИДОВЕ, НАПРАВЛЕНИЯ ЗА ОПТИМАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ</b></p> <p><b>1. Retinol palmitate, Ergocalciferol (Deavit)</b></p> <p>Комбиниран продукт - разтвор, перорални капки; 1 мл разтвор съдържа 30 000 IU ретинол палмитат (витамин А) и 40 000 IU ергокалциферол (витамин D2).</p> <p>Кога, защо ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ главно за деца</li> <li>✓ за възрастни</li> </ul>		<p>ръководство, като е включен нов <b>Раздел 21. Профилактика и лечение на дефицит / недостатъчност на витамин D</b></p>
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при дефицит на витамин А и витамин D</li> <li>✓ слаб Ergocalciferol (D2) спрямо Cholecalciferol (D3)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2. Cholecalciferol (Vigantol)</b> - разтвор, перорални капки (1 капка=500 IU)</p> <p>Кога, защо ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ за профилактика на витамин D дефицит респ. рахит</li> <li>✓ за лечение на витамин D дефицит респ. рахит</li> <li>✓ за базисно задължително нефармакологично лечение при остеопороза</li> <li>✓ за популационно приложение</li> <li>✓ удобен</li> <li>✓ евтин</li> <li>✓ ефективен</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>3. Alfacalcidol (1alfa D3)</b></p> <p>Кога, защо ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при ХБЗ</li> <li>✓ за по-възрастни лица</li> <li>✓ за лечение на витамин D дефицит респ. рахит</li> <li>✓ за Постменопаузална остеопороза - самостоятелно</li> <li>✓ за глюкокортикоид-индуцирана остеопороза</li> <li>✓ при Хипопаратиреоидизъм</li> <li>✓ ефективен</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>4. Calcitriol (Rocaltrol / Osteo D)</b></p> <p>Кога, защо ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при болни с ХБЗ</li> <li>✓ при Хипопаратиреоидизъм</li> <li>✓ при хипо-Са рахит</li> <li>✓ при хипо-Р рахит</li> <li>✓ при хронични чернодробни заболявания</li> <li>✓ при употреба на медикаменти, влияещи върху метаболизма на витамин D в черния дроб</li> <li>✓ при витамин D резистентните форми на рахит</li> <li>✓ при Постменопаузална остеопороза – отделни случаи</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>5. Paricalcitol (Zemplar)</b> – по класификацията на Световната Здравна</p> <p>Организация е антипаратиреоиден препарат. Прилага се при болни с хронично бъбречно заболяване. Синтетичен селективен активатор на VDR. Има по-малък</p>		
--	--	--	--

хиперкалциемичен и хиперфосфатемичен ефект. Капсули – 1 µg. Дефинирана дневна доза – 2 µg.  
Запрофилактика 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 поддържаща доза
30-50 nmol/l (10-20 ng/ml)	Недостатъчност	Риск от заболяване	Поддържаща суплементация
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 (nmol/l)		
	Препоръки за Централна Европа, 2013 г.	Глобални препоръки
<b>Оптимално ниво</b> Деца и подрастващи Възрастни и старци	>30–50 ng/ml	>20 ng/ml
<b>Недостатъчност</b>	>20–30 ng/ml	12–20 ng/ml
<b>Дефицит</b>	0–20 ng/ml	<12 ng/ml
<b>Токсично ниво</b>	>100 ng/ml	>100 ng/ml

<b>Препоръки за дозата на vitamin D за суплементация (40 iU = 1 µg)</b>		
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

<b>Препоръки за дозата на vitamin D за лечение на дефицита (40 iU = 1 µg)</b>		
<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

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

**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.**

<p><b>7. BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)</b> Веселин Думанов - упълномощен представител</p> <p><b>30.04.2019 г.</b></p>	<p>Предлага се включването във фармако-терапевтичното ръководство (в раздел Метаболитен синдром, Антихипертензивна терапия, стр. 47) на лекарствения продукт Zofenopril, съдържащ <b>INN Zofenopril – Zofen 30 mg x 28 film-coatedtablets, Zofen 7,5 mg x 60 film-coatedtablets</b></p> <p>Основание за това дават терапевтичните показания на лекарствения продукт, съгласно Кратката характеристика на продукта:</p> <p>- <i>Лечение на лека до умерена есенциална хипертония.</i></p> <p>В одобрената Кратка характеристика на Zofen 7,5 mg и Zofen 30 mg липсва информация, която ги отличава в изброените на стр. 47 ACE-инхибитори enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, trandorapril, ramipril, perindopril, cilazapril, fosinopril. Zofenopril не повлиява глюкозната хомеостаза и не води до значими промени в глюкозните и инсулиновите нива, както и в НОМА индекса. Zofenopril демонстрира антихипертензивен ефект и допълнителни благоприятни ефекти върху атерогенната дислипидмеия при хипертоници с поне 2 рискови метаболитни фактора. (<i>Rizos E, et al, Open Clin Chem J. 2008;1:64-68</i>).</p> <p>Приложения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кратката характеристика на продукта Zofen 30 mg x 28 film-coatedtablets, Zofen 7,5 mg x 60 film-coatedtablets</li> </ol>	<p>Не се приема</p>	<p>В настоящия проект на ФТР е включена групата на ACE – инхибитори, какъвто е <b>INN Zofenopril</b>. Лечението на есенциална хипертония е предмет на ФТР по кардиология.</p>
<p><b>8. ELI LILLY</b> д-р Цвета Андонова</p> <p><b>02.05.2019 г.</b></p>	<p>Предложения на Eli Lilly в отговор на публикуваното фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната:</p> <p><b>1. Глава: „Лечение на ЗД тип I“</b></p> <p>Поведение при хипогликемична кома: Да се добави „или 3 mg назален глюкагон“.</p> <p>Поведение при хипогликемична кома: При състояние на безсъзнание да се инжектира венозно 20% глюкоза или 1mg глюкагон мускулно или <b>3 g назален глюкагон*</b>. 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.</p> <hr/>	<p>Приема се</p>	<p>Предложението е отразено в т. 15.2 (Поведение при хипогликемична кома) към раздел <b>15. Лечение на захарен диабет тип I</b>.</p>



	<p>*очаква се <i>Eli Lilly</i> да пусне назален глюкагон. Приложен проект на <i>KXII Baqsimi 3 mg nasal powder (glucagon)</i></p> <p><b>2. Глава: „Лечение на ЗД тип II“:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Стр. 58 GLP-1 рецепторни агонисти, да отпадне реферирането към лираглутид при сърдечно-съдови ползи. Аргументи: През юни 2019 се очаква публикуването да резултатите от проучването REWIND на Eli Lilly за dulaglutide относно кардиопротективния ефект на продукта. Приложен абстракт относно проучването.</li> </ul> <p><b>GLP-1 рецепторни агонисти –</b>  <i>о Положителни ефекти:</i>      ✓ Подобряват трайно гликемичния контрол;      ✓ Основно допълнително предимство е редуцията на тегло;      ✓ 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  <del>(лираглутид) – стр 71</del>      ✓ Бъбречни ползи</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Стр 60. Преминаване към двойна комбинация – аналогично на гореизложеното:</li> </ul> <p><b>Преминаване към двойна комбинирана терапия</b>  <i>Ако само с монотерапия не се постигнат и поддържат прицелните нива на HbA1c за период от около 3 месеца, трябва да се добави второ перорално средство (СУП, меглитинид, тиазолидиндион, DPP-4 инхибитор, алфа- глюкозидазен инхибитор, SGLT2 инхибитор), GLP-1 рецепторен агонист или базален инсулин. Най-общо, всеки добавен втори лекарствен продукт е свързан с допълнително снижение на HbA1c с около 1%. Ако не се постигне значимо снижение на кръвната захар, този лекарствен продукт трябва да бъде преустановен и/или да се включи друг с различен механизъм на действие.</i>  <i>- При пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване се предпочита включване на GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи (<del>лираглутид</del>) и/или SGLT2 инхибитор с доказани сърдечно-съдови ползи (емпаглифлозин &gt;канаглифлозин) при адекватна гломерулна филтрация.</i></p>	<p>Приема се</p>	<p>Предложението е отразено в т. 16.2.7. към раздел <b>16. Лечение на захарен диабет тип II.</b></p>
--	---	------------------	--

	<p><b>3. В раздел „Преминаване към двойна комбинирана терапия“ е редно да се спомене и възможността за комбиниране на DPP-4, SGLT2 и GLP-1 продукти с инсулин.</b></p> <p>Аргументи:  а/ В КХП на продуктите от посочените групи е посочена възможността за комбиниране с инсулин като двойна комбинация - приложена КХП Trulicity /dulaglutide/  б/ В настоящите Изисквания на НЗОК при лечение на ЗД тип II от 03-05-2018 г. е посочена възможността за двойна комбинация с базален човешки инсулин – стр. 6 (Г), стр. 10 (Г), стр. 12 (Б).</p> <p>Приложения:  1. КХП Baqsimi 3 mg nasal powder (glucagon)  2. Gershein HC, Design and baseline characteristics of participants in the REWIND trail on the CV effects of dulaglutide, Diabetes Obes Metab, 2018 Jan; 20(1); 42-49. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28573765">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28573765</a>  3. КХП Trulicity sol inj. 1,5 mg (dulaglutide)  4. Изисквания на НЗОК при лечение на ЗД тип II  5. Изисквания на НЗОК при лечение на ЗД тип II от 03-05-2018 г</p>	Приема се	Предложението е отразено в т. 16.4.2 към раздел <b>16. Лечение на захарен диабет тип II.</b>
<p><b>9. АСТРА ЗЕНЕКА</b> <b>10.09.2019 г.</b></p>	<p>Предложения за промени на Наредба за приемане на фармако-терапевтично ръководство, публикувана на Портала за обществени консултации и на интернет страницата на НСЦРЛП на 29.08.2019 г., в резултат на актуализираната кратка характеристика на продукта Forxiga ( dapagliflozin ) от 31.07.2019 г.:</p> <p><b>1. стр. 71 – 16.2.8. SGLT 2 инхибитори в частта за Сърдечно-съдови ползи - по-нисък риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин). Предлага се да се добави, че: „Ползата от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо се наблюдава както при пациентите със или без установено сърдечносъдово заболяване, така и при тези със или без сърдечна недостатъчност на изходно ниво и е съответстваща в основните подгрупи, включително възраст, пол, бъбречна функция (eGFR) и регион.“</b></p> <p>Референции: КХП Forxiga 31.07.2019 (в прикачен файл)</p>	Не се приема	Посочените в 16.2.8 (раздел 16. Лечение на захарен диабет тип II) сърдечно-съдови ползи на SGLT2 инхибитори при сърдечна недостатъчност касаят всички пациенти, вкл. и посочените в искането конкретни групи пациенти.

	<p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga</a></p> <p>2. стр.71, в частта „Противопоказания“ – предлага се за Дапаглифлозин да отпадне ограничението на възрастта над 75 години.</p> <p>Референции: КХП Forxiga 31.07.2019 (в прикачен файл)  <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga</a></p> <p>3. стр. 71, в частта „Противопоказания“, според наличните кратки характеристики на SGLT2 i. - предложението е да се дефинира: <b>„Не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, с изключение на дапаглифлозин, който има индикация за лечение на ЗДТ“.</b></p> <p>Референции: КХП Forxiga 31.07.2019 ( прикачен файл )  <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga</a></p> <p>4. Стр. 71, след част „Противопоказания“, според наличните кратки характеристики на SGLT2 i, се предлага да бъде включен следния текст: <b>„Не се препоръчва употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (емпаглифлозин, канаглифлозин), с изключение на дапаглифлозин, който при тези пациенти се започва с 5 мг. и ако се понася добре, дозата може да се повиши до 10 мг.“</b></p> <p>Референции: КХП Forxiga 31.07.2019 (прикачен файл)  <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga</a></p>	<p>Приема се</p> <p>Приема се</p> <p>Не се приема</p>	<p>Препоръката е съобразена в т. 16.2.8 (раздел 16. Лечение на захарен диабет тип II), в частта „Противопоказания“</p> <p>Предложението е отразено в т. 16.2.8 (раздел 16. Лечение на захарен диабет тип II), в частта „Противопоказания“,</p> <p>Предложението е обект на Кратката характеристика на продукта.</p>
<p><b>10. ELi Lilly</b>  <b>Д-р Цвета Андонова</b>  <b>11.09.2019 г.</b></p>	<p>На проведения тази година конгрес на Американската диабетна асоциация (ADA) бе представено проучването REWIND (двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано, с над 9000 пацианта), което има за цел да проследи ефекта на дулаглутид върху кардио-васкуларния риск при пациенти с T2 ЗД. Важно е да се маркира, че това се отнася както за пациенти със съществуващо СС заболяване, така и за такива с множествени СС рискови фактори. Проучването проследява настъпването на първо събитие на нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт или сърдечно-</p>		

	<p>съдова смърт. След период на проследяване от средно 5,4 години резултатите показват 12% намаляване на комбинирания риск от настъпване на СС събитие (HR=0.88, CI 95%). Очаква се през октомври 2019 г. да завърши процедурата в ЕМА за актуализация на КХП на Trulicity (dulaglutide) с данните от проучването REWIND. Във връзка с гореизложеното, след приключване на процедурата за актуализация на КХП Trulicity (dulaglutide) в ЕМА, се предлага следното:</p> <p>1. В раздел 16 „Лечение на захарен диабет тип 2“, т. 16.2.7. да се добави лекарствения продукт dulaglutide, в частта „Сърдечно-съдови ползи - по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност“.</p> <p>2. Да се създаде нова препоръка, базирана на данните от проучването REWIND (7 от всеки 10 пациента включени в проучването имат само рискови фактори, без установено СС заболяване):  <i>„Сърдечно-съдови ползи – по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти с множествени рискови фактори <u>без установено сърдечно-съдово заболяване (дулаглутид)</u>“</i></p> <p>3. Предлага се в т. 16.4.2. <b>„Преминаване към двойна комбинирана терапия“</b>, позиция 3, след думите <i>„При пациенти с установена атеросклеротично ССЗ се предпочита включване на GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи“</i> <b>да се добави</b> лекарствения продукт dulaglutide.</p> <p>Предлага се уеднаквяване на текстовете на базата на посочените по-горе аргументи и дулаглутид да бъде добавен към групата на изброените 3 медикамента в раздел 16.4.2, както и да се създаде нова препоръка относно лечението на пациенти без СС заболяване, но с повишен СС риск:</p> <p><i>„При пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване се предпочита включване на GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи</i></p>	<p>Приема се</p> <p>Приема се</p> <p>Приема се</p> <p>Приема се</p>	<p>Предложението е отразено в т. 16.2.7. (раздел 16. Лечение на захарен диабет тип II)</p> <p>Предложението е отразено в т. 16.2.7. (раздел 16. Лечение на захарен диабет тип II)</p> <p>Предложението е отразено в т. 16.4.2. (първо тире) към т. 16 Лечение на захарен диабет тип 2 (E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9)</p> <p>Предложението е отразено в т. 16.4.2. (първо тире) към т.</p>
--	---	---	---

	<p><i>(дулаглутид&gt;лираглутид&gt;семаглутид&gt; екзенатид LAR)“.</i></p> <p><i>„При пациенти без установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, но с множествени рискови фактори (дулаглутид)</i></p>	<p>Приема се</p>	<p>16 Лечение на захарен диабет тип 2 (E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9)</p> <p>Предложението е отразено в т. 16.4.2. (пето тире) към т. 16 Лечение на захарен диабет тип 2 (E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9)</p>

\*Справката отразява постъпилите предложения и становища от проведени обществени консултации, както следва: 02.04.2019 – 01.05.2019 г. и 29.08. – 11.09.2019 г. (съкратен срок).

**20.11.2019 г.**

**ГАЛИНА СТОЕВА /П/**  
*Главен секретар на НСЦРЛП*