

**НАРЕДБА № ..... / .....**

**за приемане на фармако-терапевтично ръководство  
по ендокринология и болести на обмяната**

**Член единствен.** С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, съгласно приложението.

**Преходни и заключителни разпоредби**

**§1.** Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

**§2.** Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

**§3.** Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

**§4.** Наредбата е приета с Решение № ..... на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

## **Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната**

### **1. ПРОЛАКТИНОМ (E22.1)**

**Пролактиномите** са тумори, произхождащи от лактотрофите, синтезиращи и секретирани 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 лабораторните и визуализиращите 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 преаналитична лабораторна грешка, е необходимо кръвта да се вземе след 20 минути покой /в легнало или седналоположение/.

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

#### ***1.2. Лечение***

Лечението на хиперпролактинемията има 3 основни цели: 1. Възстановяване на гонадната функция; 2. Възстановяване на сексуалната функция; 3. Контрол и редукция на туморния обем.

**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 средство на първи избор 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) и постепенното ѝ 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 осигурява трайна нормопролактинемия, липса на клинична симптоматика и ефективна редукция на туморния обем.

При около 10% от пациентите се наблюдава резистентност към Бромокриптин, 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, обърканост, ксеростомия, констипация, дискинезия, крампи, зрителни нарушения.

**Quinagolide tabl. 25, 50, 75 и 150 µg** - не-ерготаминов дериват, който има две основни предимства пред Бромокриптин: 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 Бромокриптин и Квинаголид: 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 Бромокриптин, но се изявяват много по-рядко

**Контраиндикации:** алергия към каберголин; чернодробна недостатъчност, анамнеза за токсикоза на бременността; фиброзна валвулопатия; психози; бременност и кърмене

До момента няма категорични данни за профибротичен ефект на Каберголин за разлика от пациентите с Паркинсонов синдром, при които обичайните лечебни дози на лекарството са десетократно по-високи. Независимо от това, специално внимание се изисква при пациентите с високи поддържащи дози, при които изходното и ежегодното ехокардиографски изследване саналожителни.

## **Хирургично лечение**

Хирургичното лечение е 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. Неподносимост 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 ѝ. 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 липса 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 на диагнозата/
2. На 6 месеца в хода на лечението
3. На 3 месеца в хода на бременност при жени спрولاктином

### **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 примикроаденом
4. На 6 месеца в някои случаи на инвазивен макропролактином
5. Постоперативно /на 3ти месец/ след трансфаноидална аденомектомия
6. Ехокардиография: изходно и ежегодно в хода на лечението с допаминови агонисти, явяващи се агонисти и на 2Всубтип серотониновите рецептори /Каберголин – пълнен агонист; Бромокриптин – 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 E22.0)**

Акромегалията е клиничен синдром, резултат от повишена секреция на растежен хормон (РХ). РХ е от групата на соматомаотрофните 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 диагностицирането. 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 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. Оперативното лечение** е първостепенно 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, синусит, риноликворея.

### **2.4.1.2. Транскраниална аденомектомия:**

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

## **2.4.2. Фармакологично лечение: използват се 2 групи лекарствени продукти:**

### **2.4.2.1. Първа група - блокери на секрецията на РХ.**

В тази група се включват две подгрупи:

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

Такива са:

- Sandostatin LAR – доза 20 – 40мг/месечно
- Lanreotide - доза 60 – 120мг/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 октреотид.

**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. Допаминаргични агонисти**

Най-често използваният такъв продукт е Каберголин в доза до 4мг/седмично. По-рядко се използва Бромкриптин в доза до 15мг/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 РХ и IGF-I.

Продължителността на лечението е доживотно.

### **2.4.2.2. Втора група - рецепторен антагонист**

Това е блокер на рецепторите за РХ. Налява синтезата на IGF-I. В тази група има само един продукт - Pegvisomant. Той е инжекционен препарат с дневна доза 10 – 40 мг. Прилага се подкожно. Неговата ефективност е до 65%, изявяваща се в нормализиране на IGF-I. Недостатък е, че не намалява туморния растеж в хипофизата.

### **Странични ефекти**

Изявяват се в: хиперхидроза до 7% от пациентите; астения до 6%; главоболие до 6%; увеличаване на трансаминазите до 1%

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.

Синергистични комбинации:

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

Продължителност на лечението - доживотно

## **2.5. Лъчелечение**

### **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**

- Овладеяване 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
- Овладеяване 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 2,5мкг/л /или под 1,0мкг/л при измерване по WHO 98/574/
- РХ потиснат в хода на ОГТТ – под 1мкг/л или под 0,4мкг/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 секреция на 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): трансфеноидална 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)
  - $Fpl < 50 \text{ nmol/l}$  – ремисия 10% до 10г.

- F pl>140 nmol/l на 6 седмица постопераивно – 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 F pl<50nmol/l
- При разнопосочни резултати- изследване на свободен уринен кортизол(СУК)
  - СУК < 55nmol/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 първостепенно 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 лъчетерапия!

### **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;
- Първостепенно – за подготовка на болните за операция.
- Палиативно лечение.
- Видове фармакологично лечение:
  1. Лечение насочено срещу процеса в надбъбречните жлези. Блокери на стероидогенезата

- Второстепенно лечение след ТСА при болест на Кушинг с/без лечение
  - Първостепенно 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: Бромокриптин, Каберголин
- b. Темозоломид (алкилиращ химиотерапевтик)
- c. Соматостатинови аналози.

#### ***3.1.2.1. Допаминови агонисти- Бромокриптин, Каберголин***

- i. ефективност до 25-30% според различните клинични проучвания
- ii. Дозировки: Каберголин: 0,5-7мг/седмично, продължителност- според преценката на лекуващия лекар;
- iii. Бромокриптин- 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 мкгр/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 седми агонист на

### 3.1.2.3. Химиотерапевтици:

- **Темозоломид (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, Aminogluthetimide, 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  $\alpha$  hydroxylase-17,20 lyase (CYP17), 11 $\beta$ -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 и калций.

#### Б) Aminogluthetimide

- Антиконвулсивно средство

- Начин на действие: блокира ензимите: 20,22 desmolase (CYP11A1), 11 $\beta$ -hydroxylase(CYP11B1).
- Дозировка: 2x500 mg до 2x1000 mg (макс 2000 mg) p.o. Продължителност – по преценка на лекуващия лекар.
- Странични действия: астения, обриви, хипотиреоидизъм, хематологични 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.
- Етомидатът е ефективен адrenoлитик, който действа бързо, но неговата употреба е ограничена поради парентералното му приложение.

**Г) Адrenoлитици – 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 11 $\beta$ -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 блокери на 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 2-3 пъти.
- Първоетапно лекарство средство: o,p'DDD самостоятелно или в комбинация с Кетоконазол – разгледани по-горе.

При авансирани карциноми: химиотерапия: Етопозид, Доксорубицин, Цисплатин, 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 /във фаза III на клинични проучвания/:

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

## 4. ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ (МКБ E23.0)

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 теллото, 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:**

- ✓ *Адренкортикална ос:* серумен кортизол в 8ч;
- ✓ *Тиреоидна ос:* Св. Т4,ТСХ;
- ✓ *Гонадна ос:*

-мъже – тестостерон, ЛХ, ФСХ;

-жени – естрадиол, ЛХ, ФСХ, 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 тропни 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 + Аргинин 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 нормални нива на хормоните;
- = Възстановяване на нормалната физиология;
- = 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 ефектна РХ е 2 години, като при липса на ефект от лечението може да се обсъди преустановяването му.

### **Противопоказания** за заместващо лечение:

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

### **Нежелани лекарствени реакции** и странични явления:

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

**Мониторирание** 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 СТ4 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:

Хидрокортизон (20 мг/дневно); Преднизон – (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

хидрокортизон 100-150 мг/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 L-thyroxin.

- Началната доза на лекарството зависи от възрастта и съпътстващите заболявания на пациента;
- fT4 – маркер за адекватна доза, който следва да се поддържа в горната граница на нормата. 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: Levothyroxin 100-200mcg/d.
- Хипогонадизъм: ХЗТ с естрогени и гестагени при жени; субституция с тестостерон при мъже;
- Растежен хормон;
- Адиуретин 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 безвкусендиабет
- 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, неврастенниоплаквания;
- ❖ При безсъзнание или недостатъчен прием на течности - дехидратация, хипертонична енцефалопатия исмърт;
- ❖ 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 200мосм/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 десмопресин 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 спрей/назални капки Дневна доза: 5-40 µg /1-8 капки/, разделени на 1-3 приема/дневно.
- ❖ Парентерални препарати /ампули 4µg/ml за s.c., i.m., i.v./, имат 5-10 пъти по-мощен ефект от интраназалните форми. Използват 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:**

- ❖ ***Карбамазепин*** – табл. 200 mg; стимулира освобождаването и периферния ефект на вазопресина. Прилага се в постепенно повишаващи се дози до поддържаща: 2-3x200mg/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 използват 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 осмотичното налягане;

❖ Салидиуретици;

❖ Блокери на простагландиновата синтеза - тъй като PGE<sub>2</sub> инхибира ефекта на вазопресина на ренално ниво - **Индометацин** /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 хидрохлоротиазид, амилорид или индометацин може да снижи полиурията с 50-70%.

❖ **Амилоридът** /amiloride hydrochloride/. Средство на избор за лечение на безвкусен диабет, индуциран от литий /при липса на бъбречно увреждане/. Вероятно амилоридът блокира литиевата реабсорбция в дисталния нефрон. Ефектът му е подобен на този на тиазидните диуретици. **Комбинирането на амилорид 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 хлортиазид намалява полиурията, но може да доведе до водна интоксикация. Хлорпропамидът е без ефект.

❖ При болните с дипсогенен безвкусен диабет приемането на малки дози адиуретин 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.

**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.
- ❖ Адиуретинът 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 клинична симптоматика
- 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 първичния алдостеронизъм:
  - 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:**

### ***Спиронолактон***

- 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 спиронолактон- 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 спиронолактон или към някое от помощните вещества в таблетките
- Тежка бъбречна недостатъчност
- Хиперкалиемия или хипонатриемия ( $K \geq 5.5$  ммол/л;  $Na 130 \leq$  ммол/л)
- Бременност и кърмене
- При болни с креатининов клирънс  $<60$  ml/min·1.73m<sup>2</sup> трябва да се използва внимателно поради риск от хиперкалиемия

### **Нежелани лекарствени реакции**

- Свързани с ендокринната система
  - Мъже
- Гинекомастия
- Намаляване на либидото

- Жени
- Менструални нарушения, аменорея
- Окосмяване, понижаване на гласа
- Електролитни нарушения
- Хиперкалиемия, хипонатриемия

### ***Еплеренон***

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

### **Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество еплеренон или към някоеот помощните вещества в таблетките
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност
- При болни с креатининов клирънс  $<60 \text{ ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$  трябва да се използва внимателно поради риск от хиперкалиемия.

### **Нежелани лекарствени реакции**

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

### **Мониторирание 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 (E27.5)

**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 феохромоцитом“).

**Диагностика:** Диагнозата се базира на лабораторни и образни методи.

### 7.1. Лабораторна диагностика:

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 фамилените форми и за откриване на феохромоцитом при скрининг на надбъбречните инциденталомии.

### 7.2. Образна диагностика:

**Компютърна томография (СТ):** има 93-100% сензитивност при надбъбречните феохромоцитомии, около 90% сензитивност при екстра-адреналните.

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

**Сцинтиграфия с метил-йодо-бензил-гуанидин (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 локализацията и могат да се определят точните размери и характеристики на тумора.

### **7.3. Лечение:**

**7.3.1. Оперативното лечение** е първостепенно 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 плазменния 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  $\alpha$ -адренергичната блокада, след овладяване на хипертонията, пациентите трябва да започнат диета с високо съдържание на сол ( $\geq 5000$  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 ( $\alpha$ -1 плюс  $\alpha$ -2)  $\alpha$ -адренергичен блокер. Селективните  $\alpha$ 1-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  $\beta$ -антагонистична активност и да бъдат комбинирани с алфа-блокери.

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

**Калциевите антагонисти** се добивят на втори етап, при неадекватен контрол на артериалното налягане на фона на монотерапия с алфа-блокери. 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
<b><u>α-Адренергични блокери</u></b>		
Phenoxybenzamine	20 – 100	Ортостатична хипотония, тахикардия, миоза, назална конгестия, диария, потискане на еякулацията, умора
Prazosin	1 – 20	Ефект на първата доза, замаяване, сънливост, главоболие, умора, палпитации, гадене
Terazosin	1 – 20	Ефект на първата доза, замъглено зрение, замаяване, назална конгестия, гадене, периферен оток, палпитации, сомнолентност
Doxazosin	1- 20	Ефект на първата доза, ортостаза, периферен оток, умора, сомнолентност
<b><u>Комбиниранι α- и β-адренергични блокери</u></b>		
Labetalol	200 - 1200	Замаяване, умора, гадене, назална конгестия, имптентност
<b><u>Калциеви антагонисти</u></b>		
Лекарство	Доза, мг/дн	Странични реакции
Verapamil	120 - 360	Оток, замаяване, главоболие, зачервяване, гадене, диспепсия
<b><u>Инхибитори на катехоламиновата синтеза</u></b>		
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  $\alpha$ -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. *Нитриевият нитропрусид* 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  $\alpha_2$ -рецептори в понтомедуларните синапси и периферните NA неврони и постсинаптичните  $\alpha_2$  – 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
<b>За артериалната хипертония</b>	
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
Лекарство	Доза
	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 максимална 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
<b>За сърдечните аритмии</b>	

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 мг/кг в минута), съобразена с кръвните нива и с променения метаболизъм (сърдечна недостатъчност, чернодробензастой)
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 $\geq 4$ минути.

#### 7.3.4. Поведение по време на анестезията и хирургичната интервенция

Хирургичното отстраняване на феохромоцитомата е процедура, свързана с висок риск, поради което трябва да се извършва от екип с голям опит. Сутринта преди операцията трябва да се приемат последните орални дози на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергичните блокери. Трябва да се избягва прилагането на phentanyl, ketamine и morphine, защото те могат да стимулират освобождаването на катехоламини от феохромоцитомата. Трябва да се избягва също и блокирането на парасимпатиковата нервна система с атропин 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% периоперативна смъртност. При лапароскопската хирургия е налице 10 пъти по-малък риск /0,2% смъртност/, но този метод е приложим само при по-малките феохромоцитомы /максимум до 6-8 см/. Лапароскопската адреналектомия може да преминеivotворена адреналектомия при наличие на адhezии, инвазии или недостатъчен хирургичен опит. При малигнен тумор трябва да се направи възможно най-широка резекция. Ако преоперативно е планирана 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 феохромоцитомы 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 симпатиковата 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 мултиплицирани първични тумори. Проследяване чрез СТ 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:** състояние, 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 инфарктиране на надбъбреците /менингит, сепсис, антикоагуланти/;
2. вирусни /грип, HIV, CMV/;

3. бактерии /луес, бруцелоза/;
4. гъбички /кандидоза, хистоплазмоза, кокцидиомикоза, бластомикоза/
5. двустранна адреналектомия
6. метастази/БД, мл. жлеза, меланом, ГИТ/;
7. лимфоми;
8. инфилтративни заболявания /амилоидоза, хемокроматоза/;
9. грануломатозни/саркоидоза/;
10. Лекарства /цитостатици, блокери на стероидогенезата/;
11. Вродена надбъбречнокорова хипоплазия
12. Вродени ензимни дефекти в стероидогенезата
13. Адренолеводистрофия 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 физ. активност и интеркурентни заболявания; съчетава се и с психическа астения;

РЕДУКЦИЯ НА ТЕГЛО – значителна! Следствие на намаления апетит, резорбция на хр. вещества, ↓резорбция, ↓ белтъчен метаболизъм, дехидратацията

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

- физиологичните хиперпигментации се засилват /аксиларни, перинеум, гънките на дланите, ареолите/;

- поява на патологични пигментации под езика /патогномични/, 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 физ. 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 адренкортикотропния 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:**

- Хидрокортизон табл. 10 мг; 20 мг; ампули 100 мг
- Преднизон, табл. 5мг
- Преднизолон, табл.5мг
- Използват се в доза 5-10мг/дневно

##### **Нежелани лекарствени реакции**

- Покачване на теллото
- 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 флудрокортизон 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 XY; 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 кломифен цитрат, но поради опасност от усложнения (свърхстимулационен 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 естрадиолов хемихидрат и естрадиолов валерат самостоятелно или в комбинация с левоноргестрел, дидрогестерон, ципротерон ацетат, норгестрел, норетистерон ацетат и др.

**Пластири** с естрадиол хемихидрат и др.

**Таблетки с гестагени:** дидрогестерон, линестренол, норетистерон ацетат, медроксипрогестерон.

#### **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 кломифен цитрат:**

*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 млечните жлези
- 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 минерална плътност
- 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 – 10%** от тях.

#### **10.1. Диагнозата се поставя въз основа на два от следните три критерии от Ротердамския консенсус:**

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

След изключване на другинарушения

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 ултразвукът 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
- Рекомбинантен ФСХ
- Дългодействащи агонисти на GnRH
- 5 $\alpha$ -редуктазни инхибитори

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

**Орални контрацептиви:** етинил естрадиол в комбинация с различни гестагени/ антиандрогени като ципротерон ацетат, хлормадион ацетат, диеногест, левоноргестрел, дезогестрел и др.

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.

#### **Кломифен цитрат:**

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: Метформин**

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 метформин спомага за:*

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

*Нежелани и странични действия на метформин:*

**Гастроинтестинални:** диария, гадене или повръщане, флатуленция, коремна дискомфорт.

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

**Редукция на чревната абсорбция на витамин В12 .**

*Метформин не бива да се използва заедно с:*

cimetidine, ranitidine, digoxin, amiloride, quinidine, triamterene, trimethoprim, vancomycin, йодсъдържащи контрастни вещества

**Мониторингът** 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.

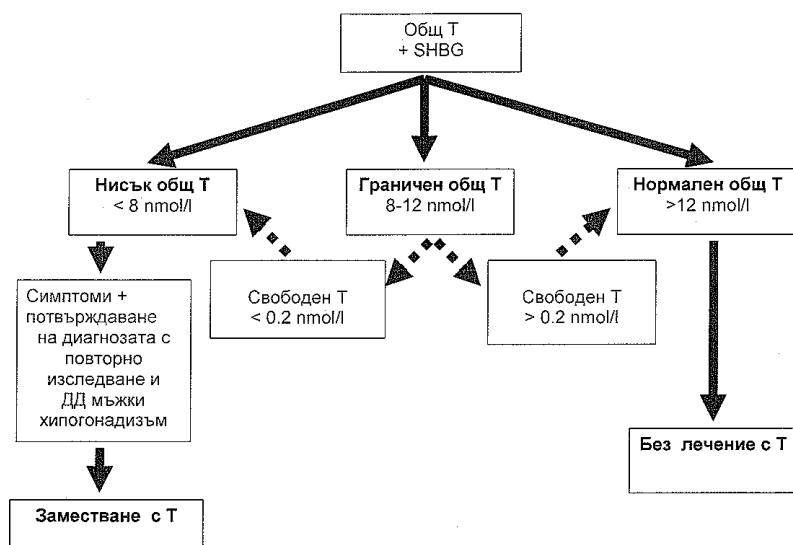
Мъжете със затлъстяване и с метаболитен синдром и всички с намалено либидо и еректилна дисфункция подлежат на изследване и при ниски стойности на тестостерона – на заместване при положение, че няма противопоказания.

### 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 ѝ (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. Мониторирание 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.

**Мониторирание:**

- 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 сексуалната функция;
- 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  $\geq 94$  cm, за жени  $\geq 80$  cm

√ **Повишени нива на триглицеридите**  $\geq 1.7$  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 на HDL-холестерола;
- √ *Повишено артериално налягане* - систолно  $\geq 130$  mmHg и/или диастолно  $\geq 85$  mmHg, или прием на антихипертензивни лекарства при анамнеза за хипертония;
- √ *Повишена плазмена глюкоза на гладно*  $\geq 5.6$  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 НОМА индекс.
2. Лабораторни показатели: СУЕ, ПКК, кръвна захар на гладно, ОГТТ с изследване на инсулинови нива /по преценка/, липиден профил (ТChol, LDL, HDL, TG), креатинин, пикочна киселина, трансаминази (ASAT, ALAT); електролити (K,Na); обща урина

При ЗД тип 2: КЗП; HbA1c; 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/m <sup>2</sup>	
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 се определя след 12-часово гладуване, ежегодно при нормални стойности.
Кръвна захар 2 ч.след хранене	< 7.8 mmol/l	
НbA1c 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

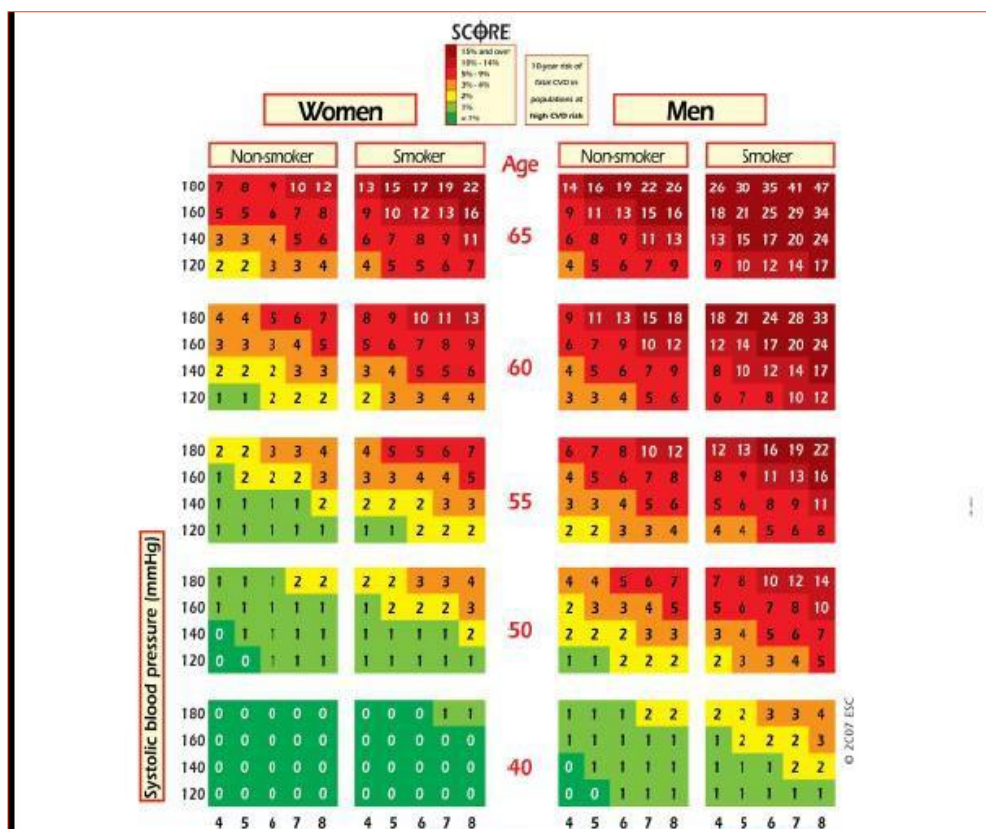
Препоръчва се да се определи глобалния 10-годишен риск за поява на коронарна болест на сърцето или сърдечно-съдово заболяване при пациентите с метаболитни нарушения.

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 на риска:

- **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: понижаване 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-С < 3.4 mmol/l, а на не-HDL-С < 4.1 mmol/l.
- **при високорискови болни** прицелните нива са < 2.5 mmol/l за LDL-С и < 3.4 mmol/l за не-HDL-С.
- **при много висок риск** прицелните нива за LDL-С се понижават под 2.0 mmol/l.

### 12.6. Антилипемични лекарства

#### 12.6.1. Статини

##### Продукти и дозов режим

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

**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 ѝ се потенцира при комбинирането приложение на статини с др. антилипемии (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: 3x1 капс; поддържаща: 2x1 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 apo A 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**

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

**Механизъм на действие:** Еволокумаб 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 медираното 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 терапия 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.

**Допълнителни благоприятни ефекти:** Ефектът на Evolocumab върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност все още не е установен.

#### **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 еволокумаб:**

**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 еволокумаб:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества; бременност и кърмене.

#### **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* (А, D, Е, К, фолиева киселина), *минерали* (магнезий, цинк с др.)

### ***12.7. Повлияване на инсулиновата резистентност***

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

**Продукти:**

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

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

- намаляване на ексцесивната чернодробна глюконеогенеза
- увеличаване на гликогеногенезата в черния дроб
- стимулиране на глюкозното усвояване от мускулните клетки чрез инсулин-зависим механизъм (GLUT4)
- потискане на липолизата
- 

**Допълнителни благоприятни ефекти на метформин:**

- подобрява липидния профил,
- води до редукция на телесното тегло,
- увеличава фибринолитична активност,

- намалява тромбоцитната агрегация
- има благоприятен 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-блоккер+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:**

#### **Алопуринол (Милурит):**

- **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 алопуринол трябва да се започва с ниска доза – например 100mg, 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 100-200mg/д, рядко при пациенти с метаболитен синдром се налага лечение с по-високи дози 300-600mg, прилагани при умерено тежка хиперурикемия.
- **Контраиндикации** → свръхчувствителност, бременност, кърмене. Повишено внимание е необходимо при чернодробно или бъбречно увреждане, както и при употреба съвместно с АСЕ инхибитори или диуретици.
- **Нежелани лекарствени реакции** → фурунколоза, хематологични нарушения, влошаване на метаболитните показатели, анафилактични реакции, неврологични, сърдечно-съдови, очни нарушения и др.

#### **Фебуксостат**

- **Показания** → лечение 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 ADENURIC 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 ADENURIC 120 mg един път дневно.
- **Контраиндикации** → свръхчувствителност, бременност, кърмене. Повишено внимание е необходимо при чернодробно или бъбречно увреждане. Не се препоръчва лечение с фебуксостат при пациенти с исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност.
- **Нежелани лекарствени 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 фебуксостат, някои от които са били свързани със системни симптоми.

## 13. ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

### 13.1.Определение

	ИТМ, кг/м <sup>2</sup>
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/м <sup>2</sup>	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  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или пациенти с наднормено тегло и ИТМ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> 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 3x120 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 съдържа 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:** Saxenda 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)
  - $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (затлъстяване), или
  - $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  до  $< 30 \text{ kg/m}^2$  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 вечер, Седмица 3 – две таблетки сутрин и една таблетка вечер и Седмица 4 – две таблетки сутрин и две таблетки вечер.
- **Противопоказания** → свръхчувствителност към налтрексон/бупропион, 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 MAO 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 18mg лираглутид 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)
  - $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (затлъстяване), или
  - $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  до  $< 30 \text{ kg/m}^2$  при наличие на поне едно съпътстващо заболяване, като дисгликемия (предиабет или захарен диабет тип 2), хипертония, дислипидемия или обструктивна сънна апнея. Лечението със Saxenda 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 лираглутид или към някое от помощните вещества, бременност, кърмене;
- **Нежелани лекарствени реакции** → хипогликемия, стомашно-чревни оплаквания, холелитиаза, панкреатит, холецистит, тахикардия, анафилактична реакция, остра бъбречна недостатъчност.

#### 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).

• <b>Нормален глюкозен толеранс</b>	
плазмена глюкоза на гладно	< 6.1 mmol/l
и	
плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ	< 7.8 mmol/l
• <b>Нарушена гликемия на гладно (НГГ)</b>	
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
• <b>Нарушен глюкозен толеранс (НГТ)</b>	
плазмена глюкоза на гладно	< 7.0 mmol/l
и	
плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ	≥7.8 и <11.1 mmol/l
• <b>Захарен диабет</b>	
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.

Преиабетните състояния 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 (метформин, акарбоза, орлистат, тиазолидиндиони, лираглутид) 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. Метформин (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. Акарбоза (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)**

Захарният диабет е признат за един от най-значимите здравни проблеми в световен мащаб. По данни на Международната Диабетна Федерация (IDF) през 2017г. заболяването засяга 424.9 милиона души по света или 8.8% от населението на възраст между 20 и 79 години, и прогнозите са броят им да достигне 628.6 милиона души през 2045г. или 9.9% от населението. Захарният диабет е глобален проблем, който засяга и нашата страна. Понастоящем в България има около 424 300 души със захарен диабет, което представлява 7.9% 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**

### Препоръчва се:

- Провеждане на интензифицирано инсулиново лечение с бързодействащ инсулин/аналог преди всяко хранене и базален НРН 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 НРН 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 инсулинованалог:
  - 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 (деглудек, гларжин 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 HbA<sub>1c</sub>, 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 предисън:
  - 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<sub>1c</sub> – 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. Допълнителна терапия при захарен диабет тип 1**

В опит за подобрене на гликемичния контрол при захарен диабет тип 1 са изследвани различни лекарствени продукти в допълнение към провежданата инсулиновата терапия.

- SGLT2 инхибитори – благоприятен ефект по отношение на инсулинова доза, телесно тегло, гликемичен контрол, глюкозен вариабилитет (дапаглифлозин с показание за приложение при захарен диабет тип 1); повишен риск от диабетна кетоацидоза

**15.5. 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, авансирани 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 < 7.2mmol/l
  - постпрандиално < 10.0 mmol/l
- Телесно тегло – ИТМ < 25.0кг/м<sup>2</sup>
- Липидни показатели
  - Общ холестерол < 4.5 mmol/l
  - HDL холестерол > 1.0 mmol/l (мъже) и > 1.2 mmol/l (жени)
  - LDL холестерол < 2.5 mmol/l (при много висок риск < 1.8 mmol/l)
  - Триглицериди < 1.7 mmol/l
- Артериално налягане < 140/85mmHg (при албуминурия >1g/24h 130/80mmHg)

#### **15.6.Критерии за оценка на ефикасността на провежданата терапия:**

- HbA<sub>1c</sub>
- Кръвно-захарен профил – кръвна захар на гладно, препрандиално и постпрандиално (лабораторно изследване или данни от самоконтрола);
- Телесно тегло;
- Остри усложнения на диабета – кетоацидоза, 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;

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

о Показания – лекарствената терапия се започва, когато:

- ✓ вече е проведено обучение/направена е адекватна промяна в стила на живот;
- ✓ HbA<sub>1c</sub> > 7.0%, венозна плазмена глюкоза на гладно > 6.1mmol/l;

о Групи продукти – използват се:

- Бигваниди (метформин);
- Инсулинови секретагози (СУП, меглитиниди);
- Тиазолидиндиони;
- Алфа-глюкозидазни инхибитори;
- DPP- 4 инхибитори
- GLP-1 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)
<b>Инсулинови секретагози</b>			
<b>СУП – втора генерация</b>			
Глибенкламид	1-2	5	2.5-20
Глибенкламид микропониран	1-2	3.5	1.75-14
Гликлазид	2	80	80-320
Гликлазид с модифицирано освобождаване (MR)	1	60	30-120
Глипизид	3	5	2.5-30
Глипизид с удължено действие (XL)	1	5; 10	5-20

Глимепирид	1	1; 2; 3; 4; 6	1-8
<b>Меглитиниди</b>			
Репаглинид	3	0.5; 1; 2	0.5-16
<b>Бигваниди</b>			
Метформин	2-3	500; 850; 1000	500-3000
Метформин с удължено освобождаване (XR)	1	500; 750; 1000	500-3000
<b>Алфа-глюкозидазни инхибитори</b>			
Акарбоза	3	50; 100	50-300
<b>Тиазолидиндиони</b>			
Пиоглитазон	1	15; 30; 45	15-45
<b>DPP-4 инхибитори</b>			
Ситаглиптин	1	100	25-100
Вилдаглиптин	1-2	50	50-100
Саксаглиптин	1	5	2.5-5
Линаглиптин	1	5	5
<b>SGLT2 инхибитори</b>			
Дапаглифлозин	1	10	10
Емпаглифлозин	1	10	10-25
Канаглифлозин	1	100; 300	100-300
Ертуглифлозин	1	5; 15	5-15

<b>Комбинирани препарати</b>			
Вилдаглиптин/метформин	1-2	50/850; 50/1000	
Ситаглиптин/метформин	1-2	50/850 50/1000	
Линаглиптин/метформин	2	2.5/850 2.5/1000	
Саксаглиптин/метформин	2	2.5/850 2.5/1000	

Дапаглифлозин/ метформин	2	5/850, 5/1000	
Емпаглифлозин/метформин	2	5/850 5/1000	
Канаглифлозин/метформин	2	50/850 50/1000 150/850 150/1000	
Ертуглифлозин/метформин	2	2.5/850 2.5/1000 7.5/850 7.5/1000	
Емпаглифлозин/линаглиптин	1	10/5	
Пиоглитазон/метформин	2	15/850	
<b>GLP-1 рецепторни агонисти</b>	Инжектиране (пъти дневно)	Заредени писалки/фл	Дневна доза
Екзенатид	2	300; 600µg	10-20µg
Ликсизенатид	1	280; 560µg	10-20µg
Лираглутид	1	18 mg в 3ml	0.6-1.8 mg
Дулаглутид	1/седм	1,5 mg	1,5 mg/седмично
Семаглутид	1/седм	2.0 mg/1.5 ml 4.0 mg/3.0 ml	0.5 mg/седмично 1,0 mg/седмично
<b>Комбинирани препарати базален инсулин/GLP-1 аналог</b>			
Инсулин деглудек/лираглутид	1	300 единици/ 10.8 mg в 3ml	10-50 дозови стъпки (1 единица/ 0.036mg)

## 16.2. Съображения при избор на продукт:

### 16.2.1. Метформин

- 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 метформин 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 метформин трябва да се намали наполовина при гломерулна филтрация < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> и лекарствени продукт трябва да се преустанови при гломерулна филтрация < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; проследява се бъбречната функция поне веднъж годишно

### 16.2.2. Сулфонилурейни препарати

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Високо ефективни и мощни инсулинови секретагози
  - ✓ Бъбречна протекция (гликлазид MR)
- *Странични ефекти:*
  - ✓ Риск от хипогликемия (по-изразен при дългодействащите продукти и при тези с активни метаболити - глибенкламид) - глибенкламид > глипизид > глимепирид > гликлазид; 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 гликлазид 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 секретagoзи (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 (пиоглитазон)**

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Подобряват директно инсулиновата чувствителност
  - ✓ По-траен дългосрочен ефект върху нивото на кръвната захар в сравнение със СУП и метформин
  - ✓ Благоприятни ефекти на пиоглитазон 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 (пиоглитазон).
  - ✓ Приложение при всички степени на нарушена бъбречна функция (пиоглитазон).
- *Странични ефекти:*
  - ✓ Задръжка на течности - отоци, анемия, сърдечна недостатъчност при предразположени пациенти;
  - ✓ Увеличаване на телесното тегло;
  - ✓ 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 акарбоза;
  - ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия (акарбоза 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  $25 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , 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 GLP);
  - ✓ 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 (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин)
- *Странични ефекти:* наличните в клиничната практика представители на групата на DPP-4 инхибиторите се понасят 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 (саксаглиптин).
- Дозата им трябва да се коригира според бъбречната функция, определена чрез ГФ (при линаглиптин 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. GLP-1 рецепторни агонисти

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Активират GLP-1 рецепторите
  - ✓ 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 (лираглутид, семаглутид)
  - ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на риска от нефропатия (лираглутид, семаглутид)
- *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.
- *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.

### 16.2.8. SGLT2 инхибитори

- *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 (емпаглифлозин, канаглифлозин); по-нисък риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин)
  - ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на релативния риск от развитие или влошаване на съществуваща нефропатия (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин)
- *Странични ефекти:* генитални инфекции, диабетна кетоацидоза, ампутации на долни крайници (канаглифлозин, ертуглифлозин) и фрактури (канаглифлозин)
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат по време на бременност и кърмене, при пациенти с намалена гломерулна филтрация < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, при лица под 18-годишна и над 75-годишна възраст.

### 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 периперативен период;
- бременност и лактация;
- пациенти в критично състояние.

*Лечение с инсулин се включва когато HbA<sub>1c</sub> 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 метформин / 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**

##### **16.4.1. Начална терапия - Монотерапия**

- Метформин, освен в случаите с противопоказания или непоносимост, е средство на първи избор при захарен диабет тип 2. Обичайно се назначава непосредствено след поставяне на диагнозата на заболяването.
- Ако поради някаква причина не може да се използва метформин, трябва да се избере друго перорално или инжекционно средство.
- При висок изходен HbA1c (>9.0%) е малка вероятността да се постигнат целите на гликемичен контрол с монотерапия; в такива случаи е оправдано започване директно с комбиниране на два лекарствени продукта.
- При пациенти с изразена хипергликемия (кръвна захар > 17 mmol/l или HbA1c  $\geq$  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.

##### **16.4.2. Преминаване към двойна комбинирана терапия**

- Ако само с монотерапия не се постигнат и поддържат прицелните нива на HbA1c за период от 3 месеца, трябва да се добави второ перорално или инжекционно средство.
- При пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване се предпочита включване на GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи (лираглутид > семаглутид > екзенатид LAR) и/или SGLT2 инхибитор с доказани сърдечно-съдови ползи (емпаглифлозин > канаглифлозин) при адекватна гломерулна филтрация
- При пациенти с водеща сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване се предпочита SGLT2 инхибитор с доказано снижение на сърдечна недостатъчност и/или прогресия на хронично бъбречно заболяване (емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) при адекватна гломерулна филтрация; при непоносимост или противопоказания за SGLT2 инхибитор или при неадекватна гломерулна филтрация се предпочита GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи (лираглутид > семаглутид >

екзенатид LAR).

- При пациенти с необходимост от намаляване на риска от хипогликемия се предпочитат DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецепторни 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 с добра ефикасност за намаляване на телесното тегло или SGLT2 инхибитори.

#### **16.4.3. преминаване към тройна комбинирана терапия**

- Ако с комбинация от два продукта не могат вече да се постигат целите на гликемичен контрол, може да се добави трети, като идеята е да се използват лекарства с различни и допълващи се механизми на действие. При приложение на тройна комбинация пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, тъй като с увеличаване на броя на лекарствата нараства и възможността за поява на странични ефекти и лекарствени взаимодействия.
- 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. 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.

#### **16.4.4. 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, SGLT2 инхибитори, или прандиален инсулин. Когато базалният инсулин е титриран добре и е постигнато прицелното ниво на кръвната захар на гладно, или дозата на базалния 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

покрытие 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 приложения 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. Метформин обичайно остава в терапията след включване на базален инсулин, като редица проучвания са установили по-малко наддаване на тегло при комбиниране на инсулин и метформин. При приложение на базален инсулин може да продължи приемът на инсулинови секретagoзи (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-рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори. Разработени са и комбинирани препарати на GLP-1 рецепторен агонист и базален инсулинов аналог (ликсизенатид/ гларжин, лираглутид/деглудек).

***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.

- HbA<sub>1c</sub> <7%
  - HbA<sub>1c</sub> 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;
  - HbA<sub>1c</sub> 7.5–8.0% - при пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирани 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 инсулин.

- Кръвна захар (лабораторно изследване или данни отсамоконтрол)
  - на гладно < 7.2 mmol/l
  - постпрандиално < 10.0 mmol/l
- Телесно тегло – ИТМ < 25.0кг/м<sup>2</sup>
- Липидни показатели
  - Общ холестерол < 4.5 mmol/l
  - HDL холестерол > 1.0 mmol/l (мъже) и > 1.3 mmol/l (жени)
  - LDL холестерол < 2.5 mmol/l (при много висок риск - < 1.8 mmol/l)
  - Триглицериди < 1.7 mmol/l
- Артериално налягане < 140/85mmHg (при албуминурия >1g/24h<130/80mmHg)

#### **16.6. 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 – кетоацидоз, 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)**

Хипертиреозидизъмът се характеризира с повишена продукция и/или отделяне 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. Подостър тиреоидит
6. Безболков и постпартален тиреоидит

## 7. Йод-индуциран (амиодарон, контрастни вещества и други)

### 17.1.1. Лечение на хипертиреозидизма

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 хипертиреозидизъм 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 ефективност – в 40-50 % от случаите с хипертиреозидизъм

Странични ефекти:

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

Лекарствени продукти:

- **Метимазол** – начална доза 30-40 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус.
- **Пропилтиоурацил** – начална доза 300-400 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус.
- Обща продължителност на лечението – средно 2 години. При възрастни и увредени пациенти може да остане като постоянна терапия в доза 1 – 2 т.

**Симптоматично лечение** с бета-блокери, антиаритмици (по възможност без Амиодарон), седатива

### 17.1.3. Хирургично лечение

Средство на втори избор, като е необходима предварителна тиреостатична подготовка за постигане на еутиреоидно състояние и имунологична ремисия.

Показания:

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

Недостатъци: нисък процент на следоперативен еутиреоидизъм, следоперативни усложнения – увреждане на п. ресургенсе, хипотиреоидизъм, 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 и имунологична ремисия.

##### Показания:

Неефективно тиреостатично лечение  
Рецидив след хирургично лечение  
Противопоказания или нежелание за хирургично лечение

##### Противопоказания:

Абсолютни - бременност, кърмещи жени, детска възраст  
Относителни - фертилна възраст, високостепенна струма, компресивен синдром, ретростернална и ретротрахеална струма, левкопения, ТАО, съпътстващ карцином на щитовидната жлеза, Йод-Базедов

## **17.2.ПРОСЛЕДЯВАНЕ В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО**

**Продължителността на тиреостатичното лечение** зависи от тежестта на заболяването, 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 с оглед ранно установяване на рецидив на хипертиреозидизма или на постоперативен хипотиреоидизъм.

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

Оперирани 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 дни преди приема на радиойод. При комбинирано лечение с левотироксин, последният трябва да се спре 2 седмици преди приема на радиойод. Възприето е лечението да се провежда в доза 6 - 8 миликюри. В случаите на по-малка

дифузна ЩЖ от I-II ст. или полинодозна струма от III ст. е уместно даването на 4 или съответно 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.

На възрастни болни със сърдечно-съдови заболявания и риск от обостряне на хипертиреозидизма, се включва тиреостатично лечение 7 – 10 дни след приема на определената терапевтична доза  $^{131}\text{I}$  за 1 – 3 месеца или по преценка на лекаря специалист - и повече.

Независимо от метода на лечение, при хормонални данни за хипотиреозидизъм се включва заместително лечение с Levothyroxine в дози според нуждите на пациента.

### **17.3.ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ БРЕМЕНИ**

*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 тиреоидната функция в горните граници на нормата

*Проследяване*

изследване на FT4 и TSH ежесечно по време на бременността

изследване на тиреоидната функция на новороденото

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

### **17.4.ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ ЙОД-БАЗЕДОВ**

Лечението с амиодарон води до нарушена тиреоидна функция при 14-18 % от болните. Наблюдават се два типа амиодарон-индуциран хипертиреозидизъм:

**тип I** (по типа на Базедовата болест)

повишени FT3 и FT4

потиснат TSH

повишена  $^{131}\text{I}$ -каптация

повишена васкуларизация при ехографско изследване с цветен Доплер

**Лечение** – тиреостатично (Propylthiouracil или Methimazol)

**тип II** (по типа на деструктивните тиреоидити)

повишени FT3 и FT4

потиснат TSH

потисната  $^{131}\text{I}$ -каптация

намалена васкуларизация при ехографско изследване с цветен Доплер

**Лечение** – кортикостероиди, тиреостатик, хирургично.

### **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 ( $< 0,1$  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, тремор, умора, депресивност.

*Субклиничният хипертиреозидизъм е рисков фактор за:*

- прогресия към клиничен хипертиреозидизъм
- ритъмни нарушения на сърдечната дейност
- развитие на остеопороза

*Поведение:*

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

Тиреостатично лечение, евентуално радиойодтерапия се предвижда при:

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

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

*Рискови фактори:*

1. Тютюнопушене
2. Хипотиреозидизъм, вкл. посттерапевтичен
3. Продължителност и тежест на хипертиреозидизма

#### **17.6.1. Лечение на ТАО**

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

1. Лекарствени продукти – локално и системно с глюкокортикоиди (ГК)
2. Телегаматерапия на ретроорбиталното пространство
3. Хирургично

*Общи грижи за пациента:* висока възглавница, намален прием на сол, тъмни очила, закриване на едното око

#### **17.6.2. Лекарствена терапия**

а/ общо лечение

- лечение на хипертиреозидизма с тиреостатици (вж. хипертиреозидизъм)
- включване на Levothyroxine при хипотиреозидизъм, дозиран в зависимост от хормоналния статус, възрастта и придружаващите заболявания. Продължителността на лечението е доживот, като не е изключено преминаване в хипертиреозидно състояние и смяна на заместващото лечение с тиреостатично.
- Селенови препарати в доза 200 мкг дн. В продължение на 6 мес.
- Глюкокортикоиди:
  - *парентерално* – 3 сеанса от 3-кратни венозни инфузии през ден на 500 мг (максимум 1000 мг) Метилпреднизолон, с междинно мускулно приложение на ГК, като общата кумулативна доза не бива да надхвърля 6 - 8 грама ГК. Продължителността на един курс на лечение е 4 - 6 месеца.
  - *Орално* – алтерниращ 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
- Rituximab 1000 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 слъзи
  - 17.10. Бета-блокери локално и диуретици - при повишено вътреочно налягане (ВОН), под контрола на стойностите на ВОН
  - 17.11. Антибиотични колири и унгвенти – при наличие на инфекция

### **17.6.3. Телегаматерапия**

- 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. на хипертиреозидизма – субтотална/тотална тиреоидектомия
- 17.17. декомпресивна орбитотомия
- 17.18. тарзорафия
- 17.19. корекция на фиксиран страбизъм

Оценката на ефекта се извършва въз основа на резултатите от компютърната томография (КТ) на орбити, екзофтальмометрията по Hertel, визус, ВОН, фундоскопия и изследване на 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 4,7% 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 телегаматерапия (ТГТ) в областта на ЩЖ
- лекарствен хипотиреоидизъм – тиреостатици, литий, йод
- 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

**3. Вродена резистентност към тиреоидните хормони – периферна и генерализирана**

**17.7.1. Лечение**

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

При серумен TSH > 10 mIU/L и повишен риск от сърдечна недостатъчност и СС смъртност.

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

- клинична симптоматика
- позитивни ТРОАб
- исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, или рискови фактори за тези заболявания

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 ТАТ, ТРОАб
- 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 рефер. граници – **0,4 – 4,12** mIU/L

*Средство на избор* при възрастни е монотерапията с Levothyroxine в средна доза 1,6 mcg/kg телесно тегло дневно, сутрин на гладно, 60 мин преди закуска. L-T4 не бива да се приема едновременно с вещества и лекарствени продукти, които интерферират с неговата

резорбция и метаболизъм. Лекарственият продукт трябва да се съхранява при 20°-25° С, на сухо и тъмно място.

Не е доказано предимство на комбинираното приложение на L-T4 и L-T3. Въпреки това, при 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 доказателства, 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.

*Допълващо лечение* – селенови препарати 200 мкг дневно в случаите на тиреоидит на Хашимото и повишен титър на антимицрозомални и антитиреоглобулинови антитела  
Заместването с тиреоидни хормони трябва да става постепенно, в зависимост от:

- възрастта
- тежестта на заболяването
- продължителността на протичане
- 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.

Мониторирание 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 – холестирамин, железен сулфат, сукралфат, калций, антиацидни съдържащи алуминиев хидроксид, забавят резорбцията на Levothyroxine. Някои антиконвулсанти, рифампин 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

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
- 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, в зависимост от наличието на струма и/или тиреоидни антитела.

*Субклиничният хипотиреоидизъм е рисков фактор за:*

- 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

Поведение:

- 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
- 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

Дозиране на лечението:

Тъй като отклоненията от еутиреоидно състояние са по-леки, дозите могат да варират от 12,5 до 125 микрограма дневно, като понякога са необходими и по-високи дози в зависимост от телесното тегло и степента на резорбция на продукта. Лечението в повечето случаи е доживотно.

Проследяване:

- 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**

Най-често се дължи на съпътстващ тиреоидит на Хашимото. Изявява се с менструални нарушения и стерилитет. Включването на заместително лечение с Levothyroxine може да нормализира менструалния цикъл и да доведе до бременност.

### **17.10. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕННОСТ**

**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.

При бременни жени, ако няма изработени триместър-специфични рефер. граници, се използват следните горни рефер. граници на TSH:

- Първи триместър - 2.5 mIU/L
- Втори триместър - 3.0 mIU/L
- Трети триместър - 3.5 mIU/L

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

- Жени в детородна възраст с TSH 2.5 – 4.12 mIU/L, ако са бременни в **I триместър** или планират бременност
- Бременни във **II** и **III** триместър с TSH 3.0-4.12 mIU/L
- Жени в детородна възраст с ТРОAb(+) и TSH е в рефер. граници
  - ако са бременни или планират бременност
  - ако са имали спонтанен аборт или хипотиреоидизъм в миналото

Проследяване на FT4, TSH на всеки 4-6 седмици по време на бременността и адаптиране на дозата Levothyroxine след раждането

### **17.11. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

Около 10 % от пациентите със захарен диабет тип I развиват съпътстващ аутоимунен

тиреоидит, който може да е свързан с наличието на струма (дифузна или нодозна) и субклиничен или клиничен 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: E04)**

**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 %, при аутопсия – в 45–57 %. 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: E04.0)**

Лечение с Levothyroxine се започва в следните случаи:

- пациенти под 50 годишна възраст, без ССЗ
- еутиреоидно състояние и наличие на тиреоидни антитела
- субклиничен хипотиреоидизъм

Цел на терапията е да се поддържа TSH в долните граници на нормата (0,4 – 1,0 mIU/ml). При долно-гранични стойности на TSH не е уместно включване на лечение с Levothyroxine.

В хода на лечението се проследява TSH на 3-и, 6-и и 12-и месец, след което веднъж годишно. Успоредно се проследяват ехографски размерите на ЩЖ.

##### **17.13.1.2. Нодозна ЕС (МКБ: E04.1, E04.2, E04.8)**

За хирургично лечение са показани болни с:

- Възли с размери над 3,0 cm и с данни за компресия
- Токсични декомпенсирани аденоми
- Възли с цитологични данни за малигненост

Следоперативно болните подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол (FT4, TSH).

Нискостепенните нодозни струми също подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол (FT4, TSH).

Прилагането на лечение с Levothyroxine при нодозна струма е с временен и неубедителен ефект върху размера на възлите при еутиреоидна функция.

### **17.15. ТИРЕОИДИТИ (МКБ E06)**

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 (интерферон, амиодарон, кетоконазол и др.)

### **17.15.1. Лечение**

**17.15.1.1. Остри бактериални (МКБ E06.0)** – широкоспектърно антибиотично лечение, при формиране на абсцес – инцизия

#### **17.15.1.2. Подостри вирусни (МКБ E06.1)**

- 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 – Acetylsalicylic acid, средно 1500 мг дневно при по-леките случаи

**17.15.1.3. Микотични (МКБ E06.9)** – антимикотични продукти (Кетоконазол, Амфотерицин В)

**17.15.1.4. Автоимунни (МКБ E06.3)** – заместително лечение на хипотиреоидизма – вж.хипотиреоидизъм

**17.15.1.5. Фиброзен тиреоидит (МКБ E06.5)** – хирургично при компресия, заместително при хипотиреоидизъм, антифибротично – Tamoxifene, ГК

**17.15.1.6. Ятрогенни (МКБ E06.4)** – при възможност изключване на причинителя, симптоматично

### **17.15.2. 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 под 1%

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 мета в шийни лимфни възли

#### **Б. Радиойодтерапия**

- радиойодаблация на тиреоиден остатък

- радиойодтерапия при наличие на метастази

**В. Лъчетерапия** - 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

### **18.3. ПРОСЛЕДЯВАНЕ**

#### **А. Определяне на тиреоглобулин (Tg) – веднъж годишно**

- в условията на хипотиреозидизъм 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, цялостно 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 хиперхолестеролия (>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 <sup>131</sup>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 хипотиреозидизъм или след стимулация с rhTSH

1/ Диагностично

- 6–8 седмици след тиреоидектомия
- 6–12 месеца след радиойодаблация
- ежегодно до получаване на негативен образ при целотелесно скениране  $^{131}\text{I}$

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

**Г. Супресивно лечение с Levothyroxine** - TSH под 0.1 mIU/ml, доживот.

При пациенти с нисък риск за рецидиви TSH се поддържа от 0,1 – 0,4 mIU/ml

При пациенти с висок риск за рецидиви TSH се поддържа от 0,01 – 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 D резистентен рахит(E83.3)
5. Псевдо витамин D резистентен рахит(E83.3)
6. Хипофосфатемични рахити(E83.3)

### **19.1 Дефиниция**

Хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) представлява състояние на неадекватно висока на серумното ниво на калция секреция на паратхормон (ПТ).Хипопаратиреоидизъм представлява състояние на неадекватно ниска на серумното ниво на калция секреция на ПТ.Псевдохипопаратиреоидизъм представлява състояние на нарушено действие на ПТХ (резистентност) при запазена секреция, но дефект в рецептора или пострецепторните механизми за предаване на сигнала. Витамин D резистентен рахит е вродено заболяване, характеризиращо се с дефект в рецептора на витамин D. Псевдо витамин D резистентен рахит е вродено заболяване, характеризиращо се с дефект в 1- алфа хидроксилазата и нарушено активиране на витамин D в бъбрека.

Хипофосфатемичният рахит е хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с екстремна уринна загуба на фосфати.Вродените се дължат на дефект в екскреторните системи или на бобречни тубулни дефекти, а придобитите – на фосфатурични фактори, секретирани най-често от тумор.

### **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 D
- 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

### **19.3. Постановяне на диагнозата**

Диагнозата на нарушенията в секрецията и действието на ПТХ и обмяната на фосфатите и витамин D 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)2D	Creatinine
Първичен ХПТ	Висок	Нисък	Висока Нормална	Висок	Различен	Нормален Висок	Нормален*
Вторичен ХПТ**	Нисък Нормал ен	Висок Нормален Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Нисък Нормален	Висок Нормален
Хипопаратиреоидизъм	Нисък	Висок	Ниска Нормална	Нисък	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата
Псевдо-хипопаратиреоидизъм***	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
Хипофосфатемичен рахит	Нормален Нисък	Много нисък	Нормална	Нормален Висок	Нормален	Нисък Нормален	Няма отношение към диагнозата

\* При дългогодишен ХПТ е възможно увреждане на бъбречната функция

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

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

## 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 лечение са:
    - Серумен калций над 0.25 mmol/l над горна референтраграница
    - Гломерулна филтрация под 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>
    - Остеопороза
    - Възраст под 50 години
  - При невъзможност или противопоказания за хирургическо лечение се прилагат някои 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 (алендронат, золедронат, ризедронат):
    - 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 преценка на съотношението полза/риск и се обсъжда по-нататъшното поведение.
  - Калцимитетици (синакалцет)
    - 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 парациотовидна тъкан при невъзможност за хирургическо лечение и подходящи анатомо-физиологични характеристики на пациента.
  - Перкутанно склерозирание с абсолютен алкохол под ехографски контрол

- Перкутанна радиофреквентна или лазерна аблация
- Перкутанна аблация с високоенергиен фокусиран ултразвук

*Критерии за оценка на ефекта от лечението:*

***Нормализиране на серумните 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.
  - Синакалцет в доза 30-180 мг намалява значимо нивата на ПТХ при болни на хроничен диализ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин.
  - Калцитриол коригира недостига на калцитриол в резултат от бъбречното увреждане. В доза 0.25 мкг през ден или ежедневно увеличава серумния калций при болни с ХБЗ и такива на хроничен диализ и хипокалциемия и намалява нивата на ПТХ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ.
  - Парикалцитол 0.5-2 мкг дневно намалява нивата на ПТХ и увеличава слабо серумния калций при болни с ХБЗ и такива на хроничен диализ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин.
- Хирургическо – за отстраняване на хиперплазираните ПЩЖ
- Алтернативни подходи за разрушаване на хиперфункциониращата паращитовидна тъкан при невъзможност за хирургическо лечение и подходящи анатомо-физиологични характеристики на пациента
  - Перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол
  - 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 торна 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.
  - Калцитриол в доза 0.25 – 3.0 мкг според индивидуалните нужди.
  - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг като алтернатива на калцитриол.

- В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3 г дневно.
- Холекалциферол в супрафизиологични дози (50 000-100 000 IU/d) може да се опита при отделни пациенти. При липса на ефект се преминава към калцитриол или алфакалцидол.

*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 време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, креатинин, калциурия. Не е необходимо следене на нивата на ПТХ. Лечението на псевдохипопаратиреоидизма е непрекъснато и доживотно.
  - Калцитриол в доза 0.25 – 3.0 мкг според индивидуалните нужди.
  - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг като алтернатива на калцитриол.
  - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-2.5 г дневно.
  - Холекалциферол в супрафизиологични дози (50 000-100 000 IU/d) може да се опита при отделни пациенти. При липса на ефект се преминава към калцитриол или алфакалцидол.

*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.
  - Калцитриол според нуждата, без горен праг на дозата.
  - Алфакалцидол според нуждата, без горен праг на дозата като алтернатива на калцитриол.
  - 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 блики до долна референтна граница, изчезване на болковия синдром.*

#### **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.

- Калцитриол в доза 0.5 – 3.0 мкг дневно.
- Алфакалцидол в доза 1-3 мкг като алтернатива на калцитриол.
- 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. Доживотно при вродените форми на заболяването. При тумор-индуцирана остеомаляция може да отзвучи след отстраняване на тумора.
  - Препарати, съдържащи неорганични фосфати в доза 1-2 г неорганичен фосфат дневно.
  - Активни 1-алфа хидроксилирани метаболити на витамин Д
    - Калцитриол в доза 0.5 – 2.0 мкг дневно
    - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг дневно.

*Критерии за оценка на ефекта от лечението:*

*Нормализиране на серумните фосфати, поддържане на нормални серумни калциеви нива и калциурия; изчезване на клиничната симптоматика.*

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. 26ба, 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. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

## **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. Постановяне 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 T-скор на лумбални прешлени, общо бедро или бедрена шийка  $\leq -2.5$  (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 (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат)
- Инхибитор на RANKL (деносумаб),
- Производни на парацитовидния хормон (терипаратид)
- Селективни модулатори на естрогеновия рецептор (ралоксифен и базедоксифен).

- Допълнителни средства (хормонално-заместително лечение, производни на витамин D) и очаквани нови препарати (инхибитор на остеосклеростина – ромосозумаб)

### **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 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.
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 хранопровода (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 (Деносумаб)**

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 глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Прилага се 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 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 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	Върху вертебрални фрактури	Върху невертебрални фрактури
-------------	----------------------------	------------------------------

продукти				
	Остеопороза	Остеопороза + прешленни фрактури	Остеопороза	Остеопороза + прешленни фрактури
<b>Alendronate</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 post hoc анализ

\*\* пациенти със и без прешленни фрактури

Най-чест избор за първоначално лечение се прави между бифосфонатите и деносуаб. 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 деносуаб. Терипаратид има най-мощтен 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 лекарствен продукт в зависимост от вида на желания ефект и лекуваната подгрупа

	Ален-дрона т	Ризе-дронат	Ибан-дронат	Золе-дронат	деносум аб	SERM	Терипаратид
Вертебрален фрактурен риск	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*
Невертебрален риск	✓	✓	✓**	✓	✓	✓****	✓*
Риск бедрени фрактури	✓	✓		✓	✓		

Мъже	✓	✓		✓	✓****		✓
Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза	✓			✓	✓		✓

\* резервно средство (на втора линия)

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

\*\*\* само при *Vazedoxifene* 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
<u>SERM</u>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Засилване на климактеричната симптоматика („топли вълни”);</li> <li>2. Увеличение на риска от тромбоемболизъм до 3 пъти;</li> <li>3. Понижаване честотата на инвазивния карцином на млечната жлеза.</li> </ol>
<u>Бифосфонати</u>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>2. Атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (редки явления, при определени условия и съпътстващи заболявания);</li> <li>3. Острофазова реакция – главно след интравенозно приложение; мускуло-скелетно болки;</li> <li>4. Очно засягане – склерит, ирит (много рядко, описвани при Alendronate, Zolendronate);</li> <li>5. Предсърдно мъждене – при бърза инфузия на Zolendronate;</li> <li>6. Изостряне на латентна хипокалциемия – задължителна е суплементация с калций и витамин D.</li> </ol>
<u>Denosumab</u>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кожни реакции по типа на целулит или екзема – редки</li> <li>2. Флатуленция</li> </ol>
<u>hPTH(1-34)</u>	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 -  $\leq 2$  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
- T-скор на бедрена шийка или общо бедро в края на периода  $\leq -2.5$  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 Zoledronate, 10 години за Denosumab, 7 години за SERM, 2 години за Teriparatide и препоръчително до 1 год. 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  $0.030 \text{ g/cm}^2$  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<sup>ти</sup> и 6<sup>ти</sup> месец от началото на лечението или с над 35 % на Osteocalcin или P1NP 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  $< 0.2 - 0.3 \text{ ng/dl}$ .

**20.8.2. Средносрочен показател** – стабилизиране (липса на значим спад) или повишение на КМП на прешлени, общо бедро или бедрена шийка, изследвана на 1<sup>та</sup> 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 понижаване 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 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, ние приемаме за българската популация праг на достатъчност за 25(OH)D  $>50 \text{ nmol/l}$ , за недостатъчност между 25-49.99 nmol/l и за дефицит  $<25 \text{ nmol/l}$ . 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 изводи 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. Retinol palmitate, Ergocalciferol**

Комбиниран продукт - разтвор, перорални капки; 1 мл разтвор съдържа 30 000 IU ретинол палмитат (витамин А) и 40 000 IU ергокалциферол (витамин D2).

Кога, защо ?

- ✓ главно за деца
- ✓ за възрастни
- ✓ при дефицит на витамин А 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.

<b>Размерът за заместване с витамин D се определя от серумното ниво на 25(OH)D (1 ng/ml = 2.5 nmol/l)</b>		
	<b>Препоръки за Централна Европа, 2013 г.</b>	<b>Глобални препоръки, 2016 г.</b>
<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 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. 2013г.) на министъра на здравеопазването.