

# ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО ПЕДИАТРИЯ

## ГЛАВА ПЪРВА. ДЕТСКА КАРДИОЛОГИЯ

### Раздел I. КРИТИЧНИ ВРОДЕНИ СЪРДЕЧНИ МАЛФОРМАЦИИ

**МКБ кодове:** Q20.3, Q20.4, Q21.3, Q22.0, Q22.1,  
Q22.6, Q23.0, Q23.2, Q23.4, Q25.1, Q25.2, Q26.2

**1. Определение** – това са вродени сърдечни малформации (ВСМ), при които системното или белодробното кръвообръщение са зависими от артериалния канал и/или тези при които има нужда от оперативно или интервентно лечение в първия месец от живота.

**2. Честота** – критичните ВСМ (КВСМ) са 15-25% от всички ВСМ или около 1/1000 новородени.

**3. Социална значимост** – в съвременната ера при всички КВСМ е възможно осъществяване на хирургично или интервенционално лечение. Необходимо е това да стане в първите дни и седмици след раждането с цел максимално ранно оптимизиране на хемодинамиката и предотвратяване на органните увреждания. Закъснелата или пропуснатата в първите дни диагноза на КВСМ значително увеличава риска от усложнения, включително и смърт. Тя е причина и за увеличаване на риска от неблагоприятен изход при оперативното лечение до 2 пъти в сравнение с ранно/навременно поставената диагноза. Според проучвания в различни страни пропуснатата/закъснела диагноза се среща при 5-25% от новородените с КВСМ, като голяма част от тези деца напускат неонатологичните отделения като „зdravi“.

**4. Класификация** – разделят с в три групи

**4.1. ВСМ със зависим от АК системен кръвоток**

**4.2. ВСМ със зависим от АК белодробен кръвоток**

**4.3. ВСМ без зависим от АК кръвоток**

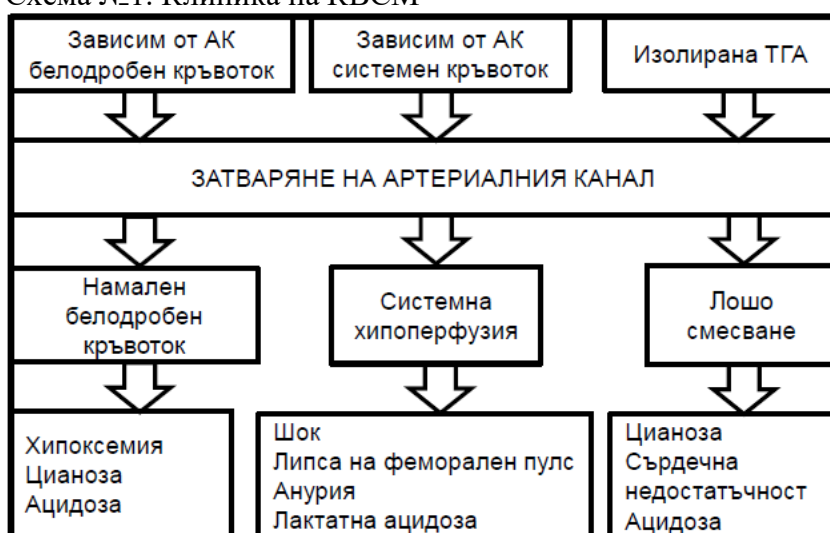
КВСМ със зависим от АК системен кръвоток	КВСМ със зависим от АК белодробен кръвоток	КВСМ без зависим от АК кръвоток
Синдром на хипопластично ляво сърце	Пулмонална атрезия с интактен междукамерен септум	Транпозиция на големите артерии с интактен септум

Прекъсната аортна дъга	Пулмонална атрезия с междукамерен дефект	Тотално аномално вливане на белодробните вени с обструкция
Критична коарктация на аортата	Тетралогия на Фало – екстремни форми	Общ артериален ствол
Критична аортна стеноза	Трикуспидална атрезия с пулмонална стеноза/атрезия	Болест на Ебщайн – тежки форми
	Функционално еднокамерно сърце с пулмонална стеноза/атрезия	

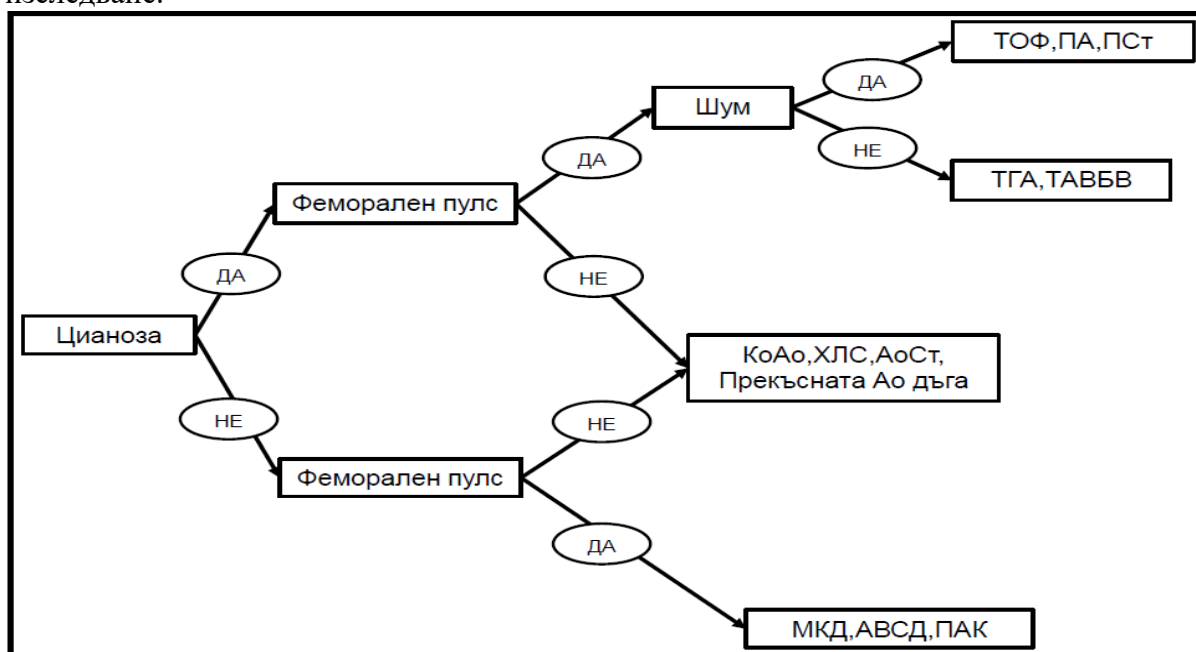
### 5. Клинична картина, физикална находка и критерии за поставяне на диагнозата

Водещите белези на КВСМ при новородените са обобщени в схема № 1, а на фиг. 1 е представен схематизиран диагностичен подход при клинични съмнения за КВСМ.

Схема №1. Клиника на КВСМ



Фиг. 1. Схематичен подход при ориентация за КВСМ чрез методите на физикалното изследване.



### 6. Параклинични методи и изследвания, подпомагащи диагнозата

### **6.1. Пулсоксиметричен скрининг.** Интерпретация на резултатите

- негативен тест SatO<sub>2</sub> над 95% на дясна ръка и долен крайник и разлика под 3%
- позитивен тест SatO<sub>2</sub> 90-95% или разлика дясна ръка/долен крайник над 3%
- позитивен тест SatO<sub>2</sub> под 90% на който и да е крайник

Препоръчва се тестът да се осъществява в интервала 24-48 часа след раждането.

При позитивен тест се препоръчват 3 поредни измервания през 1 час. Позитивният резултат от пулсоксиметричния скрининг е индикация за осъществяване на ехокардиография (ЕхоКГ)

### **6.2. Хипероксичен тест – изпълнение**

- вземане на КГА от дясна ръка;
- подаване на 100% кислород за 10 минути;
- вземане на контролен КГА от дясна ръка.

Интерпретация на резултатите:

- при парциално налягане на кислорода (pO<sub>2</sub>) от КГА на дясна ръка над 100mmHg, вероятно се касае за белодробна патология;
- при pO<sub>2</sub> под 70mmHg или покачване под 30mmHg, най-вероятно се касае за ВСМ.

**6.3. Електрокардиография (ЕКГ) – обременяване на сърдечните кухини, абнормна сърдечна ос, ритъмни и проводни нарушения.**

### **6.4. Рентгенография на гръден кош**

- кардиомегалия – обструкции в ЛКИП, болест на Ебщайн
- промени във формата на сърдечния силует – Тетралогия на Фало, ТГА
- промени в белодробния съдов рисунок – олигемия при обструкции в ДКИП, белодробен едем при обструкции в ЛКИП, тежък белодробен венозен застой тип „матово стъкло“ при ТАВБВ с обструкция.

**6.5. Ехокардиография (ЕхоКГ) – методът за дефинитивно поставяне на диагнозата КВСМ и детайлното ѝ уточняване.** Изследването се осъществява само от сертифициран специалист по Детска кардиология.

## **7. Диференциална диагноза**

Диагнозата на КВСМ е трудна и често налага широк диференциално диагностичен план. Диференциална диагноза на основните симптоми на КВСМ.

### **7.1. Цианоза**

- 7.1.1. Респираторен дистрес синдром.
- 7.1.2. Персистираща белодробна хипертония при новороденото
- 7.1.3. Неврологични заболявания с апноични паузи.
- 7.1.4. Метхемоглобинемия.

### **7.2. Нисък сърдечен дебит с шок**

- 7.2.1. Сепсис
- 7.2.2. Хипогликемия
- 7.2.3. Хипокалциемия
- 7.2.4. Вродени метаболитни заболявания – Reye-like синдром
- 7.2.5. Неонатален миокардит/кардиомиопатия
- 7.2.6. Тахиаритмии

## **8. Лечение**

Лечението на КВСМ се осъществява в няколко етапа:

- 8.1. Първоначално стабилизиране на състоянието и преодоляване на критичната хипоксемия и ниския сърдечен дебит;
- 8.2. Балансиране на циркулациите и стабилизиране на хемодинамиката;
- 8.3. Транспортиране до специализиран център;
- 8.4. Оперативно или интервентно лечение.

### **8.1. Първоначалното стабилизиране на състоянието**

Започва с възстановяване или поддържане дишането и циркулацията. Постига се чрез приложение на протоколите за основно и разширено поддържане на жизнените функции.

За подобряване на прогнозата при КВСМ е необходимо максимално ранно възстановяване на проходимостта на артериалния канал (АК). Това става възможно след въвеждане на терапията с венозни простагландини Е. Препоръчва се използването на **препарата простагландин Е1 (ПГЕ1).**

Състав: 1 ампула съдържа простагландин Е1 500mcg/1ml.

Ефекти: основен вазодилатативен ефект с локално действие върху АК, което позволява възстановяване или поддържане проходимостта на АК преди неговото дефинитивно затваряне. Най-добър ефект се очаква при стартиране на терапията до края на втората седмица (14дневна възраст).

Метаболизъм: лекарственият продукт се метаболизира при преминаването му през белодробната циркулация до неактивен метаболит до 80%. Ето защо дозите на ПГЕ1 при зависимо от АК системно кръвообръщение са по-високи.

Показанията за приложение:

1. Пренатално диагностицирани високостепенни обструкции в деснокамерния изходен път (ДКИ) или левокамерния изходен път (ЛКИП) или Д-транспозиция на големите артерии (Д-ТГА).
2. Съмнения за КВСМ с тежка цианоза или отслабени/липсващи феморални пулсации с шок.
3. ЕхоКГ, потвърдена диагноза КВСМ със зависимо от АК кръвообръщение.

Липсват общоприети препоръки за необходимостта от ЕхоКГ потвърдена диагноза на КВСМ за стартиране на терапия с ПГЕ1. Повечето центрове препоръчват включване на ПГЕ1 дори само при съмнение за КВСМ на база клинична картина, физикален преглед и пулсоксиметрия/КГА. Счита се терапията с ПГЕ1 не би довела до влошаване в състоянието, дори да не се касае за КВСМ и би следвало да се прилагат до отхвърлянето ѝ чрез ЕхоКГ от детски кардиолог.

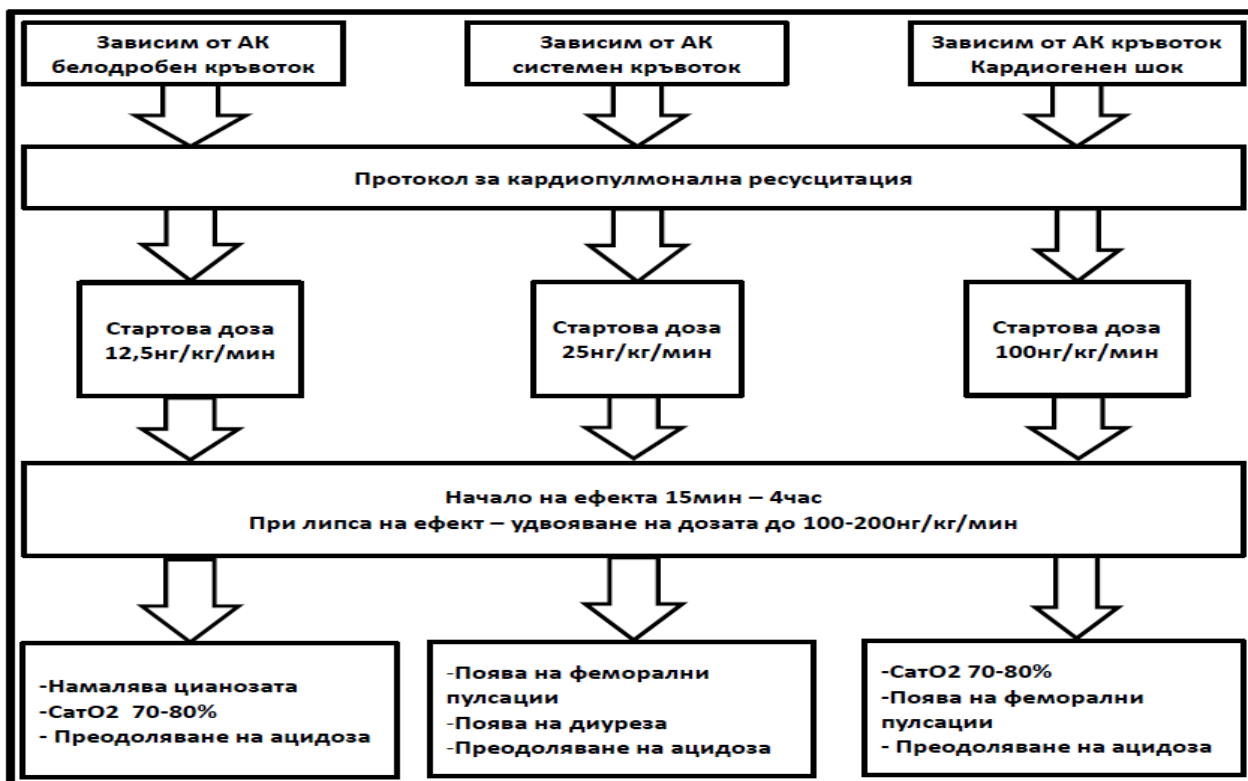
Противопоказания: липсват абсолютни противопоказания за приложението на ПГЕ1.

Принципите на терапията с ПГЕ1 включват:

- ранно стартиране;
- различни дози при различните групи заболявания – при КВСМ със зависимо от АК системно кръвообръщение се започва с по-високи начални дози;
- стъпаловидна промяна на дозата в зависимост от ефекта;
- намаляване на дозата до най-ниската ефективна след възстановяване проходимостта на АК.

Протокол за дозиране и мониториране на ефекта от ПГЕ1 - схема №2

Схема №2.



При постигане на ефект дозата на ПГЕ1 се намалява до минималната необходима за поддържане на АК отворен – обикновено 0,005mcg/kg/min.

В някои случаи, дори при отворен АК, не настъпва желания ефект на стабилизиране на хемодинамиката (ХД). Причините в тези случаи могат да са:

- синдром на хипопластично ляво сърце (ХЛС) с рестриктивна предсърдна комуникация;
- ТГА с рестриктивна предсърдна комуникация или белодробна хипертония(БХ);
- Камерна дисфункция.

#### Странични ефекти на ПГЕ1 са:

- фебрилитет – 14%
- апнея – 12%
- генерализирано зачервяване на кожата – 10%
- брадикардия – 7%
- гърчове – 4%

Най-честият значим страничен ефект е апнеята. Тя се изявява до 1ч. от началото на приложението на ПГЕ1 и е по-честа при незрели новородени и такива с телесна маса под 2кг. Дихателните нарушения се повлияват добре от приложението на аминофилин или кофеин.

#### Индикации за интубация и апаратна вентилация:

- тежка хипоксемия, ацидоза, дихателна недостатъчност (ДН),сърдечна недостатъчност (СН)
- стартова доза ПГЕ1 0,1mcg/kg/min
- планова интубация при незрели новородени
- брадипнея/апнея без ефект от аминофилин/кофеин
- транспортиране при дози ПГЕ1 над 0,025mcg/kg/min

Приготвяне на стандартна инфузия : стандартна концентрация 300mcg/ 50ml 5% глюкозен р-р. (концентрация 6mcg/1ml).

Скорост на инфузия и доза на лекарствения продукт: скорост 0,5ml/kg в час ще даде доза 0,05 mcg/kg/min

Стабилност на приготвения разтвор : 48часа

Начин на приложение : продължителна венозна инфузия.

Съвместимост с други лекарствени продукти: няма данни, поради което се препоръчва приложение през отделен периферен или централен венозен път.

След възстановяване проходимостта на АК се постига преодоляване на критичните нарушения в ХД в рамките на 6-12 часа. В този интервал от време децата обикновено са хоспитализирани в НИО. До организирането на транспорта на детето в специализиран център е необходимо допълнително стабилизиране на състоянието, чрез продължаване на лечението в посока балансиране на белодробната и системната циркулации.

При КВСМ със зависимо от АК кръвообръщение в условията на широко отворен отворен АК се реализира паралелен тип циркулация. За да бъдат балансирани двете циркулации (както е при серийният тип кръвообръщение), т.е. белодробното кръвообръщение  $Q_p$  да е еднакво със системното кръвообръщение  $Q_s$  или  $Q_p=Q_s$ , е необходимо да са изпълнени определени критерии. Индиректните критерии за балансирани циркулации са:

- Артериална сатурация около 80%;
- Системна венозна сатурация (СвО<sub>2</sub>)>50%;
- Артерио-венозна разлика в сатурациите <30%.

Препоръки за балансиране на  $Q_p$  и  $Q_s$  в условията на КВСМ със зависимо от АК кръвообръщение и отворен АК под терапия с ПГЕ1. Алгоритми за поведение:

#### **8.1.1. При КВСМ със зависимо от АК белодробно кръвообръщение:**

1. ПГЕ1 – ниска стартова доза
2. Апаратна вентилация (при индикации) със следните параметри:
  - нормокапнея
  - SatO<sub>2</sub> 70-80% , pO<sub>2</sub> 40mmHg с възможно най-ниско FiO<sub>2</sub>
  - физиологичен PEEP +4
3. Термален комфорт
4. Корекция на:
  - електролитни отклонения
  - хипогликемия
  - метаболитна ацидоза
5. Седиране за синхронизиране с апаратната вентилация
6. Подържане на нормоволемия (подаване на обем)

#### **8.1.2. При КВСМ със зависимо от АК системно кръвообръщение:**

1. ПГЕ1 – по-високи стартови дози
2. Апаратна вентилация със следните параметри:
  - хиповентилация с pCO<sub>2</sub> 50-55mmHg
  - FiO<sub>2</sub> 0,21
  - PEEP +5-10
3. Термален комфорт
4. Корекция на:
  - електролитни отклонения

- хипогликемия
- метаболическа ацидоза
- 5. Диуретик
- 6. Катехоламини

След първоначалното стабилизиране на състоянието следва организиране на транспорт до специализиран център за провеждане на интервентно или оперативно лечение.

## Раздел II. СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ I50

### 1. Определение

Сърдечната недостатъчност (СН) е клиничен и патофизиологичен синдром, настъпващ в резултат на камерна дисфункция, систолно или обемно обременяване на сърдечните кухини (или комбинация от тези нарушения). Изявява се с характерни признаци и симптоми като изоставане в растежа, затруднения в храненето, респираторен дистрес, намален физически толеранс и умора и е съчетан с циркулаторни, неврохормонални и молекулярни аномалии. Етиологичните причини са многобройни, следствие на вродени или придобити, сърдечни и несърдечни заболявания.

### 2. Епидемиология и етиология

Честотата на СН в детска възраст е трудно определяема и варира в широки граници 0,9-7,4/100 000. Най-честа причина за СН в детска възраст са вродените сърдечни малформации (ВСМ), в до 80% от случаите при кърмачета. В рамките на ВСМ, СН може да е водещ симптом при критични ВСМ при новородено или се изявява в хода на естествената или следоперативна еволюция на кардиопатията. В широкия етиологичен спектър се включват и множество първични или придобити заболявания от сърдечен и извънсърдечен произход.

### 3. Патофизиология

СН се развива, когато сърдечно-съдовата система не може да осигури сърдечен дебит (СД), необходим за адекватна кислородна доставка до тъканите. СД или минутен обем (МО) е количеството кръв, което камерите изгонват за една минута. Той е функция на сърдечната честота (СЧ) и ударния обем (УО).

$$\text{СД} = \text{СЧ} \times \text{УО}$$

Намаленият СД е пусков механизъм за включване на редица компенсаторни механизми, целящи възстановяване на системната перфузия и кислородната доставка до тъканите. Хроничното активиране на тези компенсаторни механизми с течение на времето води до повишаване на миокардната кислородна консумация, системна вазоконстрикция, задръжка на течности и обемно обременяване на сърдечните кухини, електролитни нарушения и увреждане на кардиомиоцитите с прогресивно влошаване на миокардната помпената функция и на хемодинамиката. Описаните патофизиологичните промени определят и клиничната изява на СН.

### 4. Клинична картина

Тя представлява комбинация от симптоми и белези, които зависят от възрастта на детето, етиологията на СН и патофизиологичните промени в организма и тежестта на състоянието. Синусовата тахикардия в покой (която не се дължи на болка, фебрилитет, инфекция, интоксикация, дехидратация, анемия и др.) често е първи симптом на СН в детска възраст.

Водещи в клинична изява на СН в кърмаческа възраст са затруднения в храненето: умора и/или потене по време на хранене, лош тегловен прираст; рецидивиращи респираторни инфекции на долни дихателни пътища (протичащи често с бронхообструктивен синдром), „хронична кашлица“; тахипнея, с/без диспнея; синусова тахикардия в покой и хепатомегалия.

Клиничната изява на СН при по-големи деца е със задух и умора при физическо натоварване, намален физически капацитет, ортопнея, пароксизмална нощна диспнея /

кашлица, хепатомегалия, отоци, асцит и по-рядко - кардиачен инфантилизъм, прекордиална болка, световъртеж, синкоп, коремна болка, гадене, повръщане.

Удобна за практиката оценка състоянието на пациенти със СН е въз основа на:

- Комбинация от белези на белодробен венозен застои (тахипнея, диспнея, ортопнея, влажна хрипова находка) и/или системен венозен застои (хепатомегалия, бързо „наддаване на тегло“ от задръжка на течности при кърмачета, а при по-големи деца-периферни отоци, асцит, плеврални изливи, разширени шийни вени, застоини прояви от ГИТ, периферна цианоза)
- Белези на влошена системна перфузия и нисък сърдечен дебит: бледа кожа, студени крайници, удължен капилярен рефил, отслабени периферни пулсации, неспокойствие/сънливост, тахидиспнея, влажна хрипова находка, тахикардия, галопен ритъм, хепатомегалия, олигурия

В зависимост от състоянието на системната циркулация, пациентите се разделят на „топли“ и „студени“, а в зависимост от наличието или не на застоини прояви – съответно на „влажни“ и „сухи“, като „А“ е най-леката, а „D“ – най-тежката степен (схема).



За оценка тежестта на СН се използва класификацията на Американската сърдечна асоциация (NYHA) за големи деца, а при кърмачета и малки деца – модифицираната скала на Ross (таблица).

## 5. Диагноза

Диагнозата се основава на анамнестичните и клинични данни и на множество лабораторни, неинвазивни и инвазивни изследвания. Специфични серумни биомаркери са нивата на мозъчния натриуретичен пептид (BNP) и NT pro BNP, които се повишават при СН и в практиката се използват за отдиференциране на задух от белодробен и

сърдечен произход, както и за оценка тежестта на СН и проследяване на терапевтичния ефект, като прогностичен фактор. Стойности на BNP под 100 pg/ml отхвърлят диагнозата СН, докато стойности над 500 pg/ml са в полза на диагнозата СН. Ехокардиографията е основен неинвазивен метод за диагностично уточняване и оценка на камерна функция. Задължителни при всяко дете със СН са рентгенография и 12-канална ЕКГ.

ФК	Ross	NYHA
I	асимптомни	асимптомни
II	Кърмачета – лека тахипнея или изпотяване при хранене; нормален растеж По-големи деца- диспнея при умерено усилие	Леко ограничение във физическата активност
III	Кърмачета -изразена тахипнея или изпотяване при хранене, изоставане в растежа Малки деца –диспнея при леко или минимално усилие	Изразено ограничение във физическата активност
IV	Тахипнея, изпотяване или респираторен дистрес в покой	Симптоми в покой

## 6. Диференциалната диагноза

Диференциалната диагноза включва широк кръг заболявания:

- 6.1. При новородени: сепсис, респираторен дистрес синдром (RDSS), пневмония, тежка анемия, хипогликемия, хипокалциемия, хиперхидратация.
- 6.2. Извън периода на новороденото, най-често се налага да се отдиференцира дали се касае за тахипнея/тахидиспнея от белодробен или от сърдечен произход. Освен анамнеза и физикален статус, диагностичният подход включва задължително извършване на рентгенография на бял дроб и сърце, ЕКГ и изследване на BNP, а при резултати от тези изследвания в полза на СН, се извършва и ехокардиография.
- 6.3. За отграничаване на кардиогенен от некардиогенен белодробен оток, настъпващ в резултат на увреждане на алвеоло-капилярната мембрана (възрастов тип респираторен дистрес синдром - ARDSS) помагат ехокардиографията и изследването на BNP.
- 6.4. При предимно десностранна СН, с изразени прояви на системен венозен застой, първите симптоми на СН може да са от храносмилателната система- коремна болка, гадене, повръщане. В тези случаи се налага да се прави диференциална диагноза със заболявания на храносмилателната система (по-рядко в детска възраст).

## 7. Лечение на СН

Терапевтичният подход при лечение на СН се определя от причината за излявата ѝ от възрастта на детето. Целта на лечението включва:

- 7.1. Премахване на причината, винаги когато това е възможно;
- 7.2. Овластяване на симптомите;
- 7.3. Провеждане на поддържащо лечение.

### 7.1. Премахване на причината:

- ✓ Най-честата причина за изява на СН в детска възраст е наличие на ВСМ. Своевременното оперативно и/или интервентно лечение е и основният начин на лечение на СН при тези пациенти.
- ✓ Лечение на ритъмно-проводни нарушения (РПН), довели до изява на СН. Освен фармакологично, съвременното лечение на РПН включва методите на електрофизиологията (имплантация на електростимулатор при пълен АВ-блок; синхронизирано кардиоверзио при тясна или ширококомплексна тахикардия с хемодинамична нестабилност и белези на нисък сърдечен дебит; радиофреквентна аблация при хронични тахиаритмии; ресинхронизираща терапия при тежка левокамерна систолна дисфункция).
- ✓ Оперативно или неоперативно дрениране на голям перикарден излив при сърдечна тампонада.
- ✓ Когато изявата на СН е резултат на друго основно заболяване (ендокринно, автоимунно заболяване, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) и др.), задължителна част от лечението е специфично лечение на основното заболяване.

7.2. Овладяване на симптомите, чрез повлияване на настъпилите патофизиолоични промени в организма.

При остра СН е налице задръжка на течности и/или прояви на влошена системна перфузия. Лечението е насочено към овладяване на застойните прояви, оптимизиране на кислородната доставка и намаляване на кислородната консумация. Целта е да се стабилизируют хемодинамичните показатели и да се предотврати по-нататъшно влошаване. Методите за стабилизиране на пациенти с остра СН или с обострена хронична СН започват с т.нар. *неспецифично лечение*, целящо:

7.2.1. Намаляване на кислородната консумация чрез:

- ✓ покой, седиране, хранене със сонда, полуседнало положение в леглото
- ✓ осигуряване на проходими дихателни пътища и намаляване на работата за дишане – щадяща аспирация на ГДП, лечение на съпътстваща респираторна инфекция, подпомагане на дишането (неинвазивна или инвазивна апаратна вентилация), при необходимост- кислородотерапия\*

\*при деца с ВСМ с голям ляво-десен шънт (атриовентрикуларен септален дефект (АВСД), голям междукамерен дефект (МКД), голям персистиращ артериален канал (ПАК), неконтролираното лечение с кислород води до увеличаване на величината на ляво-десния шънт, до повишаване на белодробния кръвоток и последващ интерстициален и алвеоларен белодробен оток. Препоръките за лечение на деца с голям ляво-десен шънт и прояви на респираторен дистрес са ранно преминаване към неинвазивна (CPAP) или инвазивна апаратна вентилация, с FiO<sub>2</sub> 0,21-0,4% или най-ниският процент кислород, с който се осигурява сатурация 88-94%.

7.2.2. Оптимизиране на преднатоварването

- ✓ рестрикция на течности: 75-80% от дневните нужди за възрастта (1500мл/м<sup>2</sup>)
- ✓ проследяване на воден баланс, ежедневно измерване на тегло
- ✓ инфузии на 5-10% р-р на Глюкоза
- ✓ KCl 2-4ммол/кг/24ч (за корекция на загуба на калий от диуретици)
- ✓ NaCl 1-2ммол/кг/24ч

7.2.3.Корекция на съпътстващи хомеостазни нарушения

- ✓ Анемичен синдром (Htc 30-45%)
- ✓ Хипопротеинемия
- ✓ Хипогликемия
- ✓ Метаболитна ацидоза

## 8. Фармакологично лечение

Фармакологичното лечение при остра СН също е насочено към овладяване на застойните прояви и подобряване на системната циркулация. За определяне на терапевтичния подход при пациенти с остра СН, може да се използва вече посочената оценка на състоянието спрямо наличието или не на застойни прояви („влажни“ и „сухи“) и състоянието на системната циркулация („топли“, „студени“).

		Прояви на белодробен и/или системен венозен застой?	
		НЕ	ДА
Има ли прояви на системна хипоперфузия?	НЕ	<b>A</b> „Топли и сухи“ ACE-инх.	<b>B</b> „Топли и влажни“ 1. Диуретици (i.v.) 2. Венозни вазодилатори (NTG) 3. ACE-инх. 4. Алдостеронови антаг.
	ДА	<b>D</b> „Студени и сухи“ Без диуретици! 1. Преднатоварване ? 2. Инотропни 3. Вазодилатори 4. АВ	<b>C</b> „Студени и влажни“ 1. Диуретици (i.v.) 2. СРАС / АВ 3. Инотропни 4. Вазодилатори +/-

Целта на лечението е пациентите с **остра СН** или **декомпенсирана хронична СН** да попаднат в група „А“ - компенсирано състояние, без прояви на застой и с нормална системна циркулация.

В практиката, най-често децата със СН попадат в група „В“ - наличие на белодробен или системен венозен застой, при запазена системна перфузия. Най-честите заболявания, които клинично се проявяват по този начин са:

- ✓ ВСМ с ляво-десен шънт (голям МКД, АВСД, голям ПАК и др.)
- ✓ Високостепенна клапна insuficienция (най-често митрална или аортна)
- ✓ остър миокардит
- ✓ дилатативна кардиомиопатия
- ✓ инфекциозен ендокардит
- ✓ перикардит с голям перикарден излив
- ✓ РПН

Ако не се проведе адекватно лечение (при остро настъпилите заболявания), или в рамките на естествената еволюция (при хроничните), всички тези заболявания могат да доведат до кардиогенен шок (група „С“).

Друга честа причина за изява на кардиогенен шок в детска възраст е наличие на високостепенна обструкция по хода на системния или белодробния кръвоток.

- ✓ В периода на новороденото така протичат критичните ВСМ с дуктално-зависима системна циркулация.
- ✓ В кърмаческа възраст – късно диагностицираните коарктацията на аортата и аортната стеноза.
- ✓ При по-големи деца със структурно здраво сърце, причина за бързо настъпващи прояви на кардиогенен шок може да е масивна белодробна тромбоемболия.

Когато въпреки проведените мерки за стабилизиране на състоянието персистират проявите на нисък сърдечен дебит (пациенти група „D“), се обсъждат методите за механично подпомагане на циркулацията.

При наличие на застойни прояви („B“ и „C“) се започва с венозно приложение на бримков диуретик (Furosemide). При липса на добър терапевтичен ефект може да се добави тиазиден диуретик. Целта е да се намали преднатоварването до достигане на еуволемично състояние. Лечението с диуретици често се съпътства от диселектролитемия, което налага проследяване на електролитите и своевременната им корекция. Приложението на венозни вазодилататори (ниска доза нитроглицерин), ACE-инхибитори и алдостеронов антагонист също водят до намаляване задръжката на течности и намаляват преднатоварването. Неконтролираният внос на течности би довел до влошаване на състоянието на пациенти със СН. Приемът на течности се ограничава до около 80% от дневните нужди. Винаги когато е възможно се прилагат течности с високо калорийно съдържание.

Лечението на пациенти в кардиогенен шок („C“) включва:

- венозен диуретик, за намаляване на преднатоварването
- кислородотерапия, подпомагане на дишането с неинвазивна (CPAP) или инвазивна апаратна вентилация
- вазодилататор, за намаляване на следнатоварването
- инотропни : лекарствени продукти

Лекарствени продукти на избор в тези случаи са Milrinone (има инотропен и вазодилатативен ефект), Dobutamine и ниска доза Adrenalin. Инотропна терапия се прилага при белези на нисък сърдечен дебит и депресия на левокамерната систолна функция, най-често при изразена миокардна дисфункция след сърдечна операция под екстракорпорално кръвообращение. При необходимост от приложение на инотропни лекарствени продукти повече от 48-72 часа за осигуряване на добра системна циркулация, се налага да се обмислят методи за механично подпомагане на циркулацията.

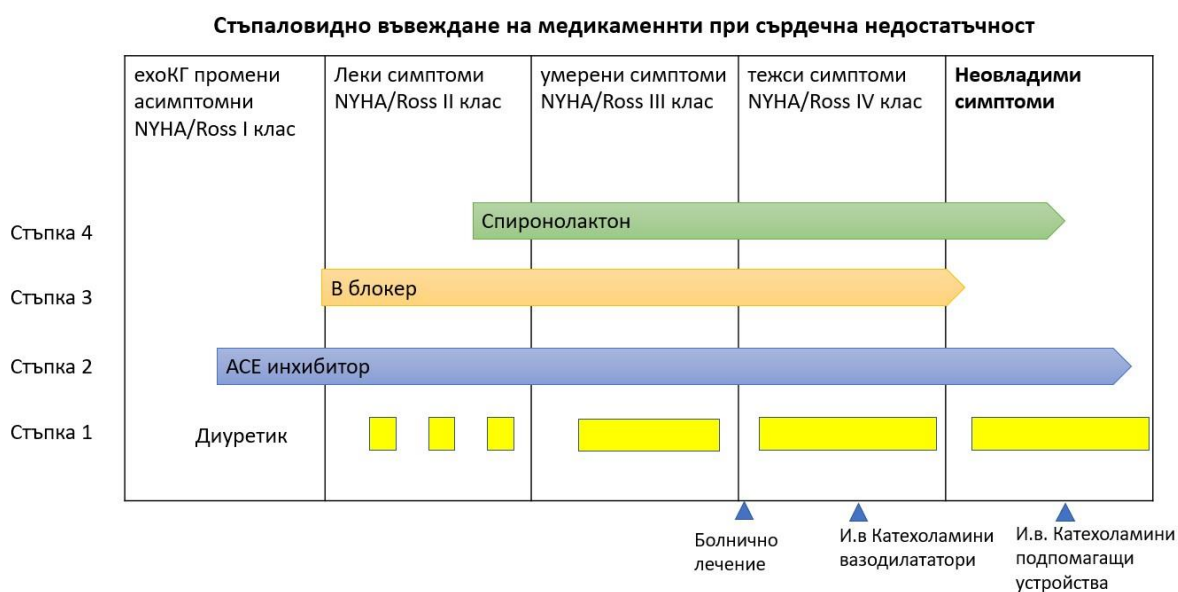
Целта на лечението със системни вазодилататори (натриев нитропрурид и нитроглицерин) е намаляване на следнатоварването. Те имат място за стабилизиране състоянието на пациенти с депресия на левокамерната систолната функция и съпътстваща артериална хипертония.

При пациенти, при които въпреки провежданата максимална фармакологична терапия не настъпва стабилизиране на състоянието, се налага механично подпомагане на циркулацията.

- ✓ ЕСМО (екстракорпорална мембранна оксигенация) - при неовладима СН, кардиогенен шок и белези на нисък сърдечен дебит.

- ✓ Камерни асистиращи устройства - при пациенти с хронична СН, като мост към сърдечна трансплантация.

Схематично представяне на групите лекарствени продукти и устройства, прилагани за лечение на СН в зависимост от тежестта на изява. Лечението на пациенти с остра, хронична обострена СН и СН от III функционален клас се извършва в болнично заведение.



## 8. 1. Фармакологично лечение на остра /обострена СН

### 8.1.1. Фосфодиестеразни инхибитори

**Milrinone** – амп. 1mg/ml 10ml

Фармакотерапевтична група – фосфодиестераза III инхибитор, АТС код: C01CE02

Механизъм на действие: Инотропен и вазодилатативен ефект. Подобрява сърдечния дебит без промяна в миокардната кислородна консумация, намалява пулмокапилярното налягане и системното съдово съпротивление.

Индикации за приложение: СН и нисък сърдечен дебит; при дилатативна кардиомиопатия, след кардиохирургия.

Дози:

- ✓ новородени – 18год.: натоварваща доза 50-75µg/kg/min за 30-60мин
- ✓ новородени – 18год.: поддържаща доза (венозна инфузия) 0,35-0,75µg/kg/min

Особености в приложението: може да доведе до системна вазодилатация - внимателно приложение при пациенти с артериална хипотония, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, клапни стенози или друга причина за обструкция по хода на системния кръвоток.

Странични реакции: артериална хипотония, аритмии.

Мониторирание: сърдечна честота, артериално налягане, централно венозно налягане, водноелектролитен статус, тромбоцитен брой, бъбречна функция, чернодробни ензими.

### 8.1.2. Катехоламини

Активират адренеричните рецептори на миокарда, повишават миокардния контрактилитет, а с това и ударния обем и СД, но на цената на повишена миокардна кислородна консумация. Затова и лечението с тях трябва да бъде възможно най-

краткотрайно. Прилагането на катехоламини налага мониториране на сърдечна честота, ЕКГ, артериално налягане, часова диуреза.

Различията в ефекта от приложението им се определят от вида рецептори, които активират.

	Алфа 1	Бета 1	Бета 2	Допаминаргични
<b>Dopamine</b>				
-ниска доза	+/-	+/-	0	++
-умерена доза	++	++	+	+++
-висока доза	+++	+++	+	+++
<b>Dobutamine</b>	0/+	++(+)	+	0
<b>Adrenaline</b>				
-ниска доза	+	++	+	0
-умерена доза	++	++	+	0
-висока доза	+++	++(+)	+(+)	0
<b>Noradrenaline</b>	+++	+	0	0

Активиране на бета 1 рецепторите води до повишават миокардния контрактилитет и сърдечната честота. Активиране на бета 2 рецепторите - до периферна вазодилатация и бронходилатация. Активиране на алфа рецепторите- до периферна вазоконстрикция, включително съдовете на кожата, храносмилателната система и бъбречни артерии. Активиране на допаминаргичните рецептори- до дилатация на бъбречни, коронарни, спланхничковите и мозъчните артерии.

#### **8.1.2.1. Dopamine** – амп. 40mg/ml 5ml; амп. 20mg/ml 10ml

**Фармакотерапевтична група** – адренергични и допаминаргични лекарствени продукти, АТС код: C01CA04

**Механизъм на действие:** Стимулира най-вече бета1-адренергичните рецептори на симпатиковата нервна система. Индиректно предизвиква освобождаване на норепинефрин от депата. В ниски дози действа върху допаминаргичните рецептори и дилатира бъбречните, спланхничковите, коронарните и мозъчните кръвоносни съдове. Не е бета2-агонист или неговата активност е слаба.

**Индикации за приложение:** хемодинамични нарушения, настъпващи по време на септичен и кардиогенен шок, след кардиохирургия, при обострена хронична СН, при шок водещ до бъбречна недостатъчност.

**Дози:**

	Доза (µg/kg/min)		
	2-5	5-10	>10
Рецептори	Допаминаргични	Бета 1	Алфа 1
Ефект	Ренална, коронарна, спланхникова дилатация	Предимно инотропен Повишава сърдечния дебит	Предимно вазоконстриктивен Повишава системното и белодробното съдово съпротивление
Индикации	Олигурия, в резултат на нисък сърдечен дебит	Нисък сърдечен дебит	Ниско артериално налягане

**Противопоказания:** некоригирани тахиаритмии, феохромоцитом

**Особености в приложението:** корекция на хиповолемията преди лечение; внимателно приложение при пациенти с хипертиреоидизъм; прилага се след разреждане в голяма

периферна вена и през ЦВП; не се смесва с алкални разтвори (като натриев бикарбонат, защото може да се инактивира).

Странични реакции: гадене, повръщане, периферна вазоконстрикция, аритмии, гръдна болка, артериална хипотония.

### **8.1.2.2. Dobutamine** – амп. 5mg/ml 50ml

Фармакотерапевтична група – адренергични и допаминергични лекарствени продукти, АТС код: C01CA07

Механизъм на действие: стимулира бета1 рецепторите на миокарда и повишава миокардния контрактилитет. В ниски дози (под 5µg/kg/min) намалява пулмокапилярното налягане, СД се увеличава без да се повишава СЧ. По-високите дози водят до повишаване на СЧ. Системното съдово съпротивление остава непроменено или намалява, след приложение на Добутамин.

Индикации за приложение: подобряване инотропната функция на сърцето и намаляване на следнатоварването; подходящ за лечение на нискодебитна СН при депресия на лявокамерната систолна функция и високо пулмокапилярно налягане, но при липса артериална хипотония; след кардиохирургия; при значима аортна и митрална инсуфициенция.

Дози:

- Начална доза: 5µg/kg/min
- Според терапевтичния отговор: 2-15µg/kg/min
- Максимална доза: 20µg/kg/min

Противопоказания: тежка хиповолемия; механична пречка за пълнене на сърдечните камери (сърдечна тампонада, констриктивен перикардит) или тежка обструкция по хода на системния кръвоток (тежка аортна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия); феохромоцитом.

Особености в приложението: корекция на хиповолемията преди лечение; внимателно приложение при пациенти с хипертиреоидизъм;

Странични реакции: гадене, повръщане, тахиаритмии, артериална хипотония.

### **8.1.2.3. Adrenaline** - амп. 1mg/ml 1ml

Фармакотерапевтична група – адренергични и допаминергични лекарствени продукти, АТС код: C01CA24

Механизъм на действие:

- В ниска доза (0,01-0,1µg/kg/min) активира бета 1- и бета 2- рецепторите. В тези дози повишава миокардния контрактилитет и СЧ, има периферен вазодилатативен ефект.
- В доза над 0,1µg/kg/min активира и алфа-рецепторите. В тези дози има положителен инотропен ефект, но и системен вазоконстриктивен ефект.

Индикации за приложение: нисък СД, септичен шок, лекарствени продукти на избор при провеждане на кардио-пулмонална ресусцитация.

Дози:

- ниска доза 0,01-0,1µg/kg/min
- висока доза 0,1µg/kg/min - 1,0µg/kg/min

Противопоказания: тахиаритмии, феохромоцитом.

Особености в приложението: корекция на хиповолемията преди лечение; внимателно приложение при пациенти с хипертиреоидизъм.

Начин на приложение: прилага се в продължителна венозна инфузия, през ЦВП или широка периферна вена. Ефектът му настъпва бързо, а продължителността на действие е 1-2мин. Не се смесва с други разтвори за инжектиране, не се разрежда с алкални разтвори.

Странични реакции: тахикардия, аритмии, артериална хипертония; тъканна некроза при екстравазация.

#### **8.1.2.4. Noradrenaline** - амп. 1mg/ml 1ml

Фармакотерапевтична група – адренергични и допаминергични лекарствени продукти, АТС код: C01CA03

Механизъм на действие: съдовите ефекти са резултат от едновременно активиране на алфа- и бета-рецепторите в сърцето и съдовата система. Води до повишаване на периферното съдово съпротивление и на силата на миокардното съкращение.

Индикации за приложение: СН, протичаща с белодробна хипертония, рефрактерна на лечение с азотен окис; лекарствен продукт на избор при лечение на септичен шок; втора линия на лечение при рефрактерен на течности хиповолемичен шок.

Дози:

- ниска доза 0,01-0,1 µg/kg/min
- висока доза 0,1 µg/kg/min - 1,0 µg/kg/min

Противопоказания: мезентериална и периферна тромбоза.

Особености в приложението: при некоригирана хиповолемия може да доведе до тежка периферна и висцерална вазоконстрикция; при тиреотоксикоза може да доведе до артериална хипертония; във високи дози може да доведе до рефлексорна брадикардия, а при много повишено периферно съдово съпротивление – и до нисък сърдечен дебит.

Начи на приложение: прилага се в продължителна венозна инфузия, през ЦВП.

Странични реакции: хипертония, рефлексорна брадикардия, тъканна некроза при екстравазация.

### **8.1.3. Вазодилататори**

#### **8.1.3.1. Sodium Nitroprusside** – 30mg прах за инфузионен разтвор

Фармакотерапевтична група – антихипертензивни лекарствени продукти, действащи върху гладката мускулатура на артериолите, АТС код: C02DD01

Механизъм на действие: смесен (артерио-венозен) дилататор, релаксира гладката мускулатура на артерии, артериоли и вени, в резултат на което намалява пред- и следнатоварването на сърцето. Намалявайки системното съдово съпротивление, намалява следнатоварването на лява камера и подобрява сърдечния дебит. Дилатирането на венозните съдове води до намаляване на белодробния венозен застой; намалява пулмокапилярното налягане. Намалява кислородната консумация на миокарда.

Индикации за приложение: при остра СН и необходимост от бързо нормализиране на следнатоварването на лява камера.

Доза: 0,3 – 8,0 µg/kg/min, в постоянна венозна инфузия.

Начи на приложение: интравенозна инфузия, с инфузионна помпа. Инфузионният разтвор не трябва да се смесва с други лекарства. Приготвеният разтвор и венозната линия трябва да се предпази от въздействие на светлина. Постепенно намаляване скоростта на инфузията преди окончателно ѝ оттегляне.

Противопоказания: хипотония, хиповолемия, при нарушено мозъчно кръвообращение, повишено вътречерепно налягане, чернодробна недостатъчност.

Странични реакции: хипотония, тахикардия, аритмия, токсичен ефект на основните метаболити (цианид и тиоцианат), метхемоглобинемия, тромбоцитопения, метаболитна ацидоза- като първа проява на цианидна токсичност.

#### **8.1.3.2. Nitroglycerin** - флакон 1mg/ml 50ml

Фармакотерапевтична група – вазодилататор за лечение на сърдечна недостатъчност, АТС код: C01DA02

Механизъм на действие: вазодилатация чрез отпускане на съдовата гладка мускулатура. Предимно венозен вазодилататор, но в по-високи дози намалява и системното съдово съпротивление. Намалявайки пред- и следнатоварването, намалява и кослородната консумация на миокарда.

Индикации за приложение: сърдечна недостатъчност

Дози:

- Начална: 0,5-1,0µg/kg/min
- Повишаване на дозата: с по 1,0µg/kg/min през 20мин
- Максимална доза: 8,0µg/kg/min
- Възрастни: начална доза 5,0µg/min, с постепенно повишаване на дозата през 5мин с по 0,5 µg/min, до 2,0-8,0mg/h.

Противопоказания: тежка хиповолемия и артериална хипотония, шок, сърдечна тампонада, констриктивен перикардит, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Особености в приложението: внимателно приложение при пациенти с аортна и митрална стеноза, ниско диастолично налягане. Намаляването на артериалното налягане от нитроглицерин се потенцира при едновременно приложение на фосфодиестеразни инхибитори (Sildenafil).

Начи на приложение: постоянна венозна инфузия, с инфузионна помпа.

Странични реакции: главоболие, световъртеж, ортостатична хипотония, тахикардия

## 8. 2. Лечение на хронична СН

Целта на лечението на хронична СН е да се овладеят симптомите, да се постигне стабилно състояние, позволяващо нормален растеж и развитие на децата и да се предотврати или забави по-нататъшно неблагоприятно прогресиране на заболяването. В резултат на хроничното активиране на компенсаторните патофизиологични механизми се стига до повишено преднатоварване (от задръжка на течности), повишено следнатоварване (от системна вазоконстрикция) и ремоделиране на камерите, с последващо прогресивно влошаване на миокардната помпена функция. Хипертрофията и дилатацията на камерите, апоптозата на кардиомиоцитите, хроничната симпатикусова стимулация и миокардната фиброза са в основата на процесите на ремоделиране на камерите при пациенти с хронична СН. Лечението с АСЕ-инх., алдостеронов антагонист и бета-блокери (ББ), повлиявайки неврохормоналните промени в организма и техните неблагоприятни хемодинамични последствия, се свързва с намаляване на смъртността при пациенти с хронична СН.

Фармакологичното лечение на хронична СН включва различни комбинации от АСЕ-инхибитор, алдостеронов антагонист, бета-блокери, диуретик и дигоксин. Изборът на лекарствени продукти до голяма степен се определя от причината за изявата на СН, настъпилите патофизиологични промени и от тежестта на клиничното състояние.

### Фармакологично лечение при хронична СН

Оптимизиране на преднатоварването	Диуретици
Намаляване на следнатоварване	Вазодилататори
Подобряване на миокардната помпена функция	Дигиталис Катехоламини Фосфодиестеразен инхибитор (Милринон)
Нормализиране на сърдечната честота и ритъм	Антиритъмна терапия

медикамент	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
АСЕ – инх.	+	+	+	+
Алдостеронов антагонист	-	При задръжка на течности	+	+
Бета-блокер	Само при АХ	+	+	+
Бримков диуретик	-	При задръжка на течности	+	+
Тиазиден диуретик	Само при АХ	При задръжка на течности	+ Засилване ефекта на бримковите диуретици	+ Засилване ефекта на бримковите диуретици
Сърдечни гликозиди	-	-	+	+

### 8.2.1. Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибиторите) са първа линия на лечение на СН.

- Те намаляват следнатоварването на камерите и са показани при всички пациенти с намалена ЛК-сistolна функция, включително при напълно асимптомни пациенти.
- Лечението с АСЕ-инх. подобрява хемодинамичните показатели и ехокардиографските параметри при СН с различна етиология: ВСМ с ляво-десен шънт; значима аортна и митрална инсуфициенция; дилатативна кардиомиопатия.
- Те са лекарствени продукти на първи избор и при пациенти с Мускулна дистрофия тип Duchenne, като ранното им приложение, още преди настъпване на левокамерна дисфункция, води до подобрение в клиничното състояние.
- АСЕ-инх. не се прилагат рутинно при ВСМ с общокамерна хемодинамика, но лечение с тях се обсъжда при наличие на клапна инсуфициенция или данни за камерна дисфункция.
- Ограничение в приложението им е наличие на фиксирана обструкция по хода на системната циркулация (аортна стеноза, коарктация на аортата, митрална стеноза).

Най-често прилаган лекарствен продукт при кърмачета и малки деца е Captopril. След две годишна възраст, може да се прилага Enalapril. При големи деца може да се използват и АСЕ-инхибитори с удължено действие.

#### 8.2.1.1. Captopril – табл. 12,5мг; 25мг; 50мг

Фармакотерапевтична група - АСЕ-инхибитори, АТС код: С09АА01

Механизъм на действие: Селективен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Намалява системното съдово съпротивление и така намалява следнатоварването. Намалява процесите на ремоделиране на камерите.

Индикации за приложение: лечение на сърдечна недостатъчност и на артериална хипертония. Лекарствен продукт на първи избор при всички класове СН с намалена ЛК-сistolна функция.

Дози:

Възраст	Начална доза	Поддържащо лечение
Новородени	0,01-0,05-0,1mg/kg	0,5mg/kg/доза, 2-3 пъти дневно Макс. 2mg/kg/24ч, разделена в 2-3 приема
1мес. - 12мес.	0,1mg/kg	При добър клиничен толеранс, повишаване на

1год. - 12год.	0,1mg/kg (макс. 6,25мг)	дозата до 1mg/kg/доза, 3 пъти дневно Макс. 2mg/kg/доза, 3 пъти дневно
12год. - 18год.	0,1mg/kg (макс. 6,25мг)	12,5-25mg, 2-3 пъти дневно Макс. 150mg/24ч, на 2-3приема

Противопоказания: свръхчувствителност, ангиоедем, двустранни стенози на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия при едностранно функциониращ бъбрек, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, бременност.

Особености в приложението:

- ✓ При нарушена бъбречна функция дозите се редуцират според стойностите на креатининовия клирънс и периодично се проследяват урея, креатинин, калий и количество белтък в урината.
- ✓ Хиперкалиемия - по-често се наблюдава при пациенти с бъбречна недостатъчост, захарен диабет, едновременен прием на калий-съхраняващи диуретици или други лекарствени продукти, повишаващи нивата на серумния калий.
- ✓ Започва се с ниска доза и постепенно се повишава дозата (за 3-10дни, особено при едновременен прием и на диуретици), като се проследяват стойности на артериално налягане, бъбречната функция и нивата на серумния калий.

Странични реакции: артериална хипотония, кашлица, гадене, повръщане, променен вкус, кожни обриви, неутропения, бъбречна увреда, хиперкалиемия.

**8.2.1.2. Enalapril** – табл. 2,5мг, 5мг, 10мг, 20мг; ампули 1,25мг/мл 1мл

Фармакотерапевтична група – АСЕ-инхибитори, АТС код: С09АА02

Механизъм на действие, индикации за приложение, особености в приложението, противопоказания и странични реакции – виж Captopril. Има по-продължителен ефект от Captopril.

Дози:

- ✓ Новородени:
- ✓ 1мес. - 12год.: 0,1mg/kg/доза, постепенно повишаване на дозата до 1mg/kg/24ч (макс. 40mg/24ч), разделена в 1-2приема.
- ✓ 12год. - 18год.: 2,5mg еднократна доза, постепенно повишаване на дозата до 10-20mg/24ч (макс. 40mg/24ч), разделена в 1-2приема.

### 8.2.2. Бета блокери

Приложението на **бета-блокери** при пациенти с хронична СН е свързано с неблагоприятните последици от хроничното активиране на адренергичната система.

- Те са лекарствени продукти на избор при пациенти с дилатативна кардиомиопатия. Лечение с бета-блокери най-често се обсъжда при асимптомни пациенти, с EF < 40%, без ефект от вече провежданото лечение АСЕ-инх.
- Подходящи са при СН с диастолна дисфункция и при пациенти с тахиаритмии.

Най-често прилаганите бета-блокери за лечение на СН в детска възраст са Carvedilol и Metoprolol.

**8.2.2.1. Carvedilol** – табл. 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг

Фармакотерапевтична група – бета блокер, АТС код: С07АG02

Механизъм на действие: неселективен бета- и селективен алфа1-адренергичен блокер, водещ до артериален вазодилатативен ефект и намаляващ системното съдово съпротивление

Индикации за приложение: хронична СН, артериална хипертония.

Дози:

- ✓ Начална доза 0,05 mg/kg/доза, 2 пъти дневно
- ✓ Постепенно повишаване с 0,08 mg/kg/доза, през 2 седмици
- ✓ Максимална доза 0,35 mg/kg/доза, 2 пъти дневно или 50 mg/24ч, разделена в 2 приема

Противопоказания: остра или декомпенсирана СН, налагаща венозно лечение с инотропен лекарствен продукт; кардиогенен шок; АВ-блок II и III ст.; синдром на болния синусов възел; тежка хипотония; тежка бронхиална астма, клинично проявена чернодробна дисфункция.

Особености в приложението: проследяване на бъбречната функция

Странични реакции: постурална хипотония, световъртеж, главоболие, умора, брадикардия, гадене, повръщане.

**8.2.2.2. Metoprolol** – табл. 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг

Фармакотерапевтична група – бета блокер, АТС код: С07АВ02

Механизъм на действие: бета1- селективен бета блокер.

Дози:

- ✓ Начална доза 0,1mg/kg/доза, 2 пъти дневно
- ✓ Постепенно повишаване до 1-3 mg/kg/24ч, разделена в 2-3 приема

**8.2.3. Диуретици** се прилагат предимно при симптоматични пациенти.

Лечение с Furosemide е показано при налацие на застойни прояви, до достигане на еуволемично състояние. Тиазидните диуретици (Hydrochlorothiazide) потенцират ефекта на бримковите диуретици и също се прилагат при задръжка на течности. Приложението на Spironolacton намалява алдостерон-индуцираната миокардна фиброза и по този начин благоприятно повлиява процесите на ремоделиране.

**8.2.3.1. Furosemide** – табл. 40 мг; ампули 10 mg/ml 2ml

Фармакотерапевтична група – диуретици, АТС код: С03СА01

Механизъм на действие: бримков диуретик, с бързо краткотрайно действие и дозозависим ефект. Действието му се дължи на силно потискане реабсорбцията на натриеви, калиеви и хлорни йони в бримката на Henle.

Индикации за приложение: намалява застойните проявите на СН като елиминира излишните течности и по този начин облекчава работата на сърцето.

Дози:

	Per os	I.V.	Венозна инфузия
Новородени - 1г.	0,5-2,0mg/kg/доза, 2-4 пъти дневно макс. 12mg/kg/24ч макс. 80mg/24ч	0,5-1,0mg/kg/доза, 2-4 пъти дневно макс. еднократна доза- 5mg/kg/доза	0,1-0,5mg/kg/h
1г. - 18г.	20-40mg/24ч. макс. 80-120mg/24ч	20-40mg/доза, при необходимост през 8ч. макс. 80-120mg/24ч	

Противопоказания: тежка хипокалиемия; тежка хипонатриемия; тежка хиповолемия или дехидратация; анурия и бъбречна недостатъчност настъпила от нефро- или хепатотоксични лекарствени продукти; прекоматозни и коматозни състояния, свързани с чернодробна енцефалопатия.

Странични реакции: диселектролитемия, алкалоза, хипергликемия, хиперурикемия, глухота, гастроинтестинални нарушения, остра ретенция на урина, чернодробна енцефалопатия.

Проследяване: калий, натрий, бъбречна функция.

### **8.2.3.2. Spironolacton** - табл. 25 мг, 50 мг, 100 мг

Фармакотерапевтична група – калий-съхраняващи диуретици, АТС код: C03DA01

Механизъм на действие: алдостеронов антагонист, който повишава натриевата екскреция и намалява загубата на калий от дисталните бъбречни тубули. Намалява алдостерон-индуцираната миокардна фиброза и благоприятно повлиява процесите на ремоделиране на камерите при хронична СН.

Индикации за приложение: Задръжка на течности при СН; Отоци и асцит при чернодробна цироза.

Дози:

- ✓ Новородени: 1-2 mg/kg/24ч, разделени в 1-2приема
- ✓ 1месец - 18год.: 0,5-3,0 mg/kg/24ч, разделени в 1-2приема. Макс. доза 200 mg/24ч

Противопоказания: анурия и остра бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия

Странични реакции: хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, гинекомастия

### **8.2.3.3. Hydrochlorthiazide** – табл 12,5 мг, 25 мг

Фармакотерапевтична група – тиазиден диуретик, АТС код: C03AA03

Механизъм на действие: намалява реабсорбцията на натриеви и хлорни йони в дисталните тубули и събирателните каналчета на нефрона.

Индикации за приложение: задръжка на течности при СН; артериална хипертония; нефрогенен инсипиден диабет; идиопатична хиперкалциурия.

Дози:

- ✓ 2-4 mg/kg/24ч, в 1 или 2 приема
- ✓ Максимална доза 25-100 mg/24ч

Противопоказания: остра чернодробна и бъбречна недостатъчност; хипонатриемия, хиперкалциемия и хипокалиемия резистентни към терапия; симптоматична хиперурикемия.

Особености в приложението: може да потенцира изява на латентен диабет и на подагра; рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза и приемащи едновременно кортикостероиди.

Странични реакции: хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия, артериална хипотония.

## **8.2.4. Дигиталисови гликозиди**

Имат положителен инотропен ефект и намаляват активността на симпатиковата нервна система. Приложението при пациенти с хронична СН намалява нуждата от рехоспитализации и подобрява качеството на живот, но не повлиява смъртността.

- Най-често се прилага при деца с голям ляво-десен шънт и прояви на белодробен застои, въпреки провежданото лечение с диуретик.
- Дигоксин може да се прилага и при надкамерни тахиаритмии, довели до изява на СН, но при липса на допълнителна проводна връзка.
- Няма категорични данни, че лечението с Дигоксин при деца със структурно здраво сърце и систолна дисфункция води до подобрене. Затова и няма единна препоръка за рутинната му употреба при деца със СН.

### **8.2.4.1. Digoxin** – табл. 0,25 мг, амп. 0,25 mg/ml 2ml.

Фармакотерапевтична група – Сърдечни глюкозиди, АТС код: C01AA05

Механизъм на действие: първично потиска  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -аза и вторично активира  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ - обменна помпа в мембраната. Има позитивен инотропен ефект, увеличава силата

на миокардната контракция и систолната функция на камерите. Има ваготоничен ефект, като потиска активността на синусовия възел и забавя провеждането на импулсите в AV-възела.

Индикации за приложение: СН и надкамерни тахикардии

Дози:

Възраст	Доза в mcg/kg/24ч			
	Натоварваща доза		Поддържаща доза	
	per os	I.V.*	per os	I.V.
Недоносени новородени	25	20	5	3-4
Доносени новородени	30	20-30	8-10	6-8
1мес. - 2год.	45	35	10-12	7,5-9
2год. - 5год.	35	35	10	8 (макс. 250mcg)
5год. - 10год.	25	25	6-8	6 (макс. 250mcg)
>10год.	10-15	8-12	0,1-0,25mg/24ч еднократно дневно, в зависимост от клиничния ефект макс. 0,75mg/24ч	
	Макс. 0,75mg – 1,5mg			

Препоръчва се приложението на половината от натоварващата доза като начална единична доза, а останалата половина се разделя на два приема (2 x 25% от общата натоварваща доза) през 8-16 часа, в зависимост от терапевтичния отговор. Началото на поддържащото лечение е 12 часа след пълния прием на натоварващата доза. Поддържащото лечение при деца < 10 год. се дава в два приема, а при деца > 10 год. еднократно.

При пациенти, провеждащи лечение едновременно и с Amiodarone, поддържащата доза на Digoxin се намалява с 50%.

\* Венозно приложение на Digoxin се използва само, ако оралният прием е невъзможен! Указания за венозно приложение: разрежда се с NaCl 0,9% или Sol. Glucosae 5% до максимална концентрация 62,5mcg/ml. Натоварващата доза се прилага под форма на инфузия за 30-60мин., а поддържащата доза за 10-20мин.

Противопоказания: АВ-блок IIст. и IIIст., брадикардия, надкамерна тахикардия с наличие на допълнителна връзка, камерна тахикардия и мъждене, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, констриктивен прикардит.

Особености в приложението: дигиталисова токсичност по-често се наблюдава при хипокалиемия и хипомагнезиемия; при бъбречна недостатъчност дозите се редуцират.

Странични реакции: безапетитие, гадене, повръщане, зрителни нарушения, аритмии-екстрасистоли, атриална тахикардия, камерна тахикардия, АВ-блок.

Промени в ЕКГ (които представляват дигиталисов ефект и могат да са свързани или не с дигиталисова токсичност): удължен PR-интервал, ST-депресия.

Мониториране: Стабилни нива в кръвта се постигат към 5-10 ден от началото на лечението. Кръвта за изследване се взема най-малко 6 часа след последния прием (таргетни нива 08-2,0 mcg/l). Препоръчва се проследяване на серумните нива на Дигоксин при пациенти с нарушена бъбречна функция, при хипокалиемия, при съмнение за токсичен ефект.

#### **8.2.4.2. Methyldigoxin** – табл. 0,1mg

Фармакотерапевтична група – Сърдечни гликозиди, АТС код: C01AA08

### **8.2.5. Ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) (сартани)**

Могат да се прилагат при непоносимост към АСЕ-инх. (кашлица, ангиоедем, неутроения). Ефектът от приложението им е сходен с този на АСЕ-инх., но няма доказателства за предимства пред тях. Подобно на АСЕ-инх., ангиотензин рецепторните блокери също благоприятно повлияват процесите на ремоделиране на камерите.

#### **8.2.5.1. Losartan** – табл. 25 мг, 50 мг, 100 мг

Фармакотерапевтична група – ангиотензин II антагонисти, АТС код: С09СА01

Механизъм на действие: блокират АТ-рецепторите и инхибират вазоконстриктивното действие на ангиотензин II. Имат вазодилатативен ефект и намаляват следнатоварването

Индикации за приложение: за лечение на хронична СН, когато приложението на АСЕ-инх. е противопоказано; лечение на артериална хипертония

Дози:

- Начална доза 0,5 mg/kg/дневно, при добър клиничен толеранс дозата се повишава
- Максимална доза 2,0 mg/kg/дневно
- 6 год. – 18 год.: обичайната доза за лечение на СН е 12,5 мг еднократно дневно, но е необходимо проследяване на ефекта и титриране на дозата през една седмица; макс. 50мг дневно (може да се даде в два приема)
- Над 50 кг: макс. доза 100 mg дневно (може да се даде в два приема)

Противопоказания: свръхчувствителност, тежка чернодробна увреда, бременност, двустранни стенози на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия при едностранно функциониращ бъбрек.

Особености в приложението: Ограничение в приложението им е наличие на фиксирана обструкция по хода на системната циркулация (аортна стеноза, коарктация на аортата, митрална стеноза). Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не отговарят на лечението.

Странични реакции: хипотония, световъртеж, хиперкалиемия, обриви, крампи

**8.2.6. Антиаритмични лекарствени продукти** – при изява на тахиаритмии, лекарствен продукт на избор е Amiodarone, поради негативния инотропен ефект на всички останала антиаритмици. (вж. Препоръки за поведение при ритъмно-проводни нарушения)

**8.2.7. Антикоагулантна терапия** – лошата левокамерна систолна функция ( $EF < 25\%$ ) е най-значимият рисков фактор за тромбоемболия при деца с кардиомиопатия. Препоръките в тези случаи са да се провежда антикоагулантна терапия с перорален антикоагулант (в България се прилага Асепосumarol, като целта е достигане на INR 2-3) или с Heparin (нефракциониран или нискомолекулен).

## Раздел III.

### ИНФЕКЦИОЗЕН ЕНДОКАРДИТ

МКБ – 10 кодове: I33.0; I33.9

#### 1. Определение

Инфекциозният ендокардит (ИЕ) е възпаление на клапния и/или париеталния ендокард или ендотела на големите артерии, причинено от бактерии, гъби и други патогени. При ИЕ може да бъде засегнат и протезен материал (сърдечни клапни протези, хирургични заплатки, артериовенозни шънтове, венозни катетри и др.).

#### 2. Епидемиология

Рискът от ИЕ в детската възраст е 0,34 – 0,64/100 000 годишно и нараства значително при рискови пациенти с вродени или придобити сърдечни пороци, клапни протези, постоянен кардиостимулатор, преживян епизод на ИЕ. Деветдесет процента от засегнатите деца са с вродени сърдечни малформации (ВСМ). По-ниска е честотата в периода на новороденото. В 80 – 90% от случаите, процесът засяга аортната и/или митралната клапа. Пулмоналната и/или трикуспидалната клапа се засягат по – често при венозни манипулации. Въпреки напредъкът в етиологичното уточняване и лечение, ИЕ остава свързан с тежки усложнения и висока смъртност (за детската възраст 5 – 10%), която зависи от локализацията и характера на поражението, формата и етапа на заболяването, настъпилите усложнения и др.

#### 3. Етиология

Причинители на ИЕ могат да бъдат различни патогени, по-често бактерии. В детска възраст преобладават *Staphylococcus spp.* в около 43% от случаите (по – често при структурно нормално сърце) и оралните *Streptococcus spp.* в около 40% (по – често при ВСМ). По – редки причинители на ИЕ са: *Enterococcus spp.*, *Pneumococcus*, Грам-негативни бактерии (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Neisseria* и др.), НАСЕК – група (*Haemophilus/Aggregatibacter*, *Actinobacillus*/, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*), гъби, плесени и рикетсии, анаеробни патогени.

#### 4. Патогенеза

За възникване на заболяването роля имат два ключови момента – ендокардна/ендотелна лезия и преходна бактериемия. В областта на увредения участък се отлагат тромбоцити и фибрин, образува се фибрин-тромбоцитен тромб. При наличие на бактериемия, върху него прилепват циркулиращи микроорганизми. Следва ново отлагане на фибрин и тромбоцити, образуват се вегетации. С прогресиране на процеса може да се стигне до оформяне на абсцес в засегнатите структури, а при емболизация на вегетациите – до септична колонизация в други органи. Екстракардиалната изява на заболяването може да е следствие и на отлагане на имунни комплекси (гломерулонефрит, васкулит).

#### 5. Профилактика на ИЕ

С оглед избягването на ИЕ на антибиотична профилактика подлежат високорисковите групи пациенти с предстоящи процедури, създаващи риск от бактериемия:

**5.1.** Пациенти с клапна протеза (механична, биологична, хомографт), включително транскатетърно имплантирана клапа, или тези, при които е използван протезен материал за пластика на засегнатата клапа.

**5.2.** Пациенти с предишен епизод на ИЕ.

**5.3.** Пациенти с ВСМ (некоригирани цианотични ВСМ, коригирана с протезен материал ВСМ, независимо от приложението метод – хирургичен или перкутанен, за 6 месеца след корекцията или доживотно при остатъчен шънт или остатъчна клапна регургитация).

Изборът на антибиотик се определя от вида процедура.

Понастоящем антибиотична профилактика не се препоръчва при недентални процедури, освен когато се извършват инвазивни процедури в условията на инфекция.

Пациентите с умерен и висок риск трябва да бъдат информирани за значението на денталната и кожната хигиена и да бъдат разубеждавани по отношение на татуировки и пийърсинг на кожата.

## **6. Клинична картина**

Клиничната картина зависи от мястото на първичното инфекциозно огнище, възрастта, вирулентността на причинителя и настъпилите усложнения. Заболяването може да протече остро, фундроянтно (напр. при *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) или подостро, олигосимптоматично (напр. при *Streptococcus viridans*, коагулаза-негативни стафилококи). Нелекуван, ИЕ завършва със смърт.

Водещи симптоми са: повишена температура, слабост, безапетитие, загуба на телло, главоболие, болки в ставите и мускулите, симптоми от страна на сърдечно-съдовата система (тахикардия, новопоявил се или променен по характеристика сърдечен шум, сърдечна недостатъчност, ритъмни и проводни нарушения), съдови и имунологични феномени (петехии по кожата, мукозните мембрани и конюнктивите, възли на Osler, лезии на Janeway, петна на Roth, гломерулонефрит), системни бактериални микроемболии със засягане на други органи (мозък, бъбреци, слезка, бял дроб и др.), спленомегалия.

## **7. Диагноза**

*ИЕ трябва да се има предвид при всяко „неясно фебрилно състояние“, особено в комбинация с новопоявил се или променен по характер сърдечен шум.*

Диагностичният процес включва следните изследвания:

**7.1. Хемокултури** – доказването на причинителя в кръвта е основен критерий за диагнозата. Вземат се най - малко 3 проби през 30 минути за първия ден, за предпочитане от различни периферни вени, всяка от които трябва да бъде инкубирана в аеробна и анаеробна среда за поне 7 – 10 дни. При ИЕ бактериемията е постоянна и не е необходимо изчакване на фебрилните пикове. При изолиране на микроорганизъм, хемокултурите трябва да бъдат повторени след 48-72 часа за оценка на ефективността на лечението. При тежко болни пациенти – вземат се 2 проби и още 1, поне 1 час по – късно, след което се започва емпирична антибиотична терапия.

Ако хемокултурите не покажат растеж до 48 час – вземат се още 2, консултация с микробиолог и серологични изследвания за редки причинители на ИЕ.

**7.2. Ехокардиография** – образен диагностичен метод на първи избор с чувствителност в детската възраст > 80% - доказване на вегетации, клапна регургитация, абсцес, перфорация на платно, разкъсване на хорди, псевдоаневризма, нова дехисценция на клапна протеза и др.

*Нормалната ехографска находка не изключва ИЕ.*

**7.3. Лабораторни изследвания** – СУЕ, С-реактивен протеин, прокалцитонин, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, урея, креатинин, урина.

**7.4. Други** – ЕКГ, рентген, ехография на коремни органи, СТ, MRI.

В практиката се използват модифицираните Duke – критерии за диагностична класификация:

<b>Сигурен ИЕ</b>	
<i>Патологични критерии</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Установяване на микроорганизми в хемокултури или при хистологично изследване на вегетация, емболизираща вегетация или проба от вътресърдечен абсцес; или</li> <li>• Патологични лезии; вегетация или вътресърдечен абсцес, потвърдени с хистологично изследване, показващо активен ендокардит</li> </ul>
<i>Клинични критерии</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 големи критерия; или</li> <li>• 1 голям критерий и 3 малки критерии; или</li> <li>• 5 малки критерии</li> </ul>
<b>Възможен ИЕ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 голям критерий и 1 малък критерий; или</li> <li>• 3 малки критерии</li> </ul>
<b>Отхвърлен ИЕ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигурна алтернативна диагноза; или</li> <li>• Изчезване на симптомите, насочващи към ИЕ, с антибиотична терапия <math>\leq 4</math> дни; или</li> <li>• Случаят не отговаря на критериите за възможен ИЕ, посочени по – горе</li> </ul>

**Дефиниция на термините, използвани в модифицираните критерии**

<b>Големи критерии</b>	
Положителни за ИЕ хемокултури	<ul style="list-style-type: none"> <li>• типични микроорганизми, които причиняват ИЕ, от 2 отделни хемокултури (Str. viridans, Str. bovis, Staph. Aureus, НАСЕК, Enterococci при липса на първично огнище); или</li> <li>• Микроорганизми, които причиняват ИЕ, от повторно позитивни хемокултури: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 2</math> позитивни хемокултури, взети с интервал <math>&gt;12</math> часа; или</li> <li>○ Всичките 3 или повечето от <math>\geq 4</math> хемокултури (при първа и последна проба взета с интервал <math>\geq 1</math> час между тях); или</li> </ul> </li> <li>• 1 положителна за Coxiella burnetii хемокултура или титър на фаза I IgG <math>&gt; 1:800</math></li> </ul>
Положителна за ИЕ образна находка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ехокардиографска находка в полза на ИЕ <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Вегетация</li> <li>○ Абсцес, псевдоаневризма, вътресърдечна фистула</li> <li>○ Клапна перфорация или аневризма</li> <li>○ Нова частична дехисценция на клапна протеза</li> <li>○ Новопоявила се клапна инсуфициенция</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абнормна активност около мястото на имплантация на клапна протеза, установена с F-FDG PET/CT и SPECT/CT с радиобелязани левкоцити</li> <li>• Паравалвуларни лезии, установени със сърдечна CT</li> </ul>
<b>Малки критерии</b>	
Предразполагащи фактори	Вродено/придобито сърдечно заболяване, венозни катетри и др.
Фебрилитет	≥ 38°C
Съдови феномени	Големи артериални емболи, септичен белодробен инфаркт, инфекциозна (микотична) аневризма, интракраниални хеморагии, конюнктивални хеморагии, лезии на Janeway
Имунологични феномени	Гломерулонефрит, възли на Osler, петна на Roth и ревматоиден фактор
Микробиологични данни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Положителни хемокултури, непокриващи големите критерии</li> <li>• Положителна серология за микроорганизми, причиняващи ИЕ</li> </ul>

Тази класификация като цяло има приблизителна чувствителност 80%. Модифицираните Duke-критерии са с по – ниска диагностична точност за ранна диагноза в клиничната практика, особено при протезен ендокардит и ИЕ на пейсмейкърни и дефибрилаторни електроди, при които ехокардиографията е нормална или неинформативна в до 30% от случаите. При трудни случаи, добавянето на резултатите от по – нови образни изследвания може да подобри чувствителността на критериите до 97% (CT-скениране на сърце/цяло тяло, мозъчен MRI, F-FDG PET/CT и SPECT/CT с радиобелязани левкоцити за откриване на асимптомни съдови феномени и ендокардни лезии).

## 8. Диференциална диагноза

Сепсис, хронични инфекциозни заболявания (туберкулоза, остеомиелит, инфекциозна мононуклеоза и др.), хронични възпалителни заболявания с неинфекциозна етиология (ревматизъм, системен лупус еритематодес и др.), Болест на Кавасаки, остър гломерулонефрит, васкулит, сърдечни тумори, миокардит, злокачествени заболявания (левкемия).

## 9. Лечение

*Препоръчва се лечението на пациенти с ИЕ да се извършва в референтни центрове от „ендокарден тим“ (кардиолог, микробиолог, инфекционист, кардиохирург).*

*Лечението включва антибиотична терапия с цел негативирание на микробиологията и/или хирургично отстраняване на инфектираните тъкани, пластика или протезиране на засегнатата клапа.*

Общи принципи при лечението на ИЕ:

- Антибактериална терапия се започва след вземане на кръвни проби за аеробни и анаеробни култури.

- Лечение се започва и при клинично поставена диагноза без позитивиране на резултатите от кръвните култури, тъй като доказването на причинителя невинаги е лесно.
- Автоимунната защита е неефективна, поради което използваните антибиотици трябва да бъдат бактерицидни, а не бактериостатични.
- Аминогликозидите синергизират бактерицидното действие на  $\beta$ -лактамните антибиотици и гликопептидите. Това съкращава продължителността на лечението и ликвидирането на някои трудноповлияващи се микроорганизми (напр. *Enterococcus spp.*).
- Предпочитани са лекарствени комбинации с бактерицидни антибиотици, а не монотерапия.
- Лечението на протезен ендокардит е по – продължително (най – малко 6 седмици) от това на ендокардит на нативна клапа (2-6 седмици).
- Стафилококов протезен ендокардит изисква включване на Rifampicin.
- При нативен ендокардит, когато се налага клапно протезиране, антибиотичната терапия трябва да се препоръча като за нативен ендокардит, а не като за протезен ендокардит.
- Продължителността на лечението се базира на първия ден на ефективна антибиотична терапия както при нативен, така и при протезен ендокардит.
- Терапевтичният отговор се оценява по нормализиране на телесната температура, овладяване на клиничната симптоматика, нормализиране на лабораторните тестове, негативиране на хемокултурите и нормализиране на ехографската находка.
- Оперативно лечение се провежда при тежка, рефрактерна на лечение сърдечна недостатъчност; при рецидиви на заболяването; при невъзможност за овладяване на инфекцията, въпреки провежданата адекватна антибиотична терапия; при паравалвуларен абсцес или фистула, емболични усложнения и др.
- Следоперативно нов пълен курс на антибиотично лечение се провежда само ако микробиологията от резецирания клапен материал е положителна. Изборът на антибиотик е в зависимост от новите изолирани бактерии.
- Лечение на усложненията на ИЕ: лечение на сърдечна недостатъчност, ритъмни и проводни нарушения, миокардит и перикардит, бъбречна недостатъчност, неврологични усложнения, мускулно – скелетни прояви.

**Антибиотично лечение на ИЕ,  
причинен от орални стрептококи и стрептококи група D**

Антибиотик	Дозировка и начин на приложение*	Продължителност (седмици) <sup>a</sup>
<b>Пеницилин – чувствителни щамове (MIC &lt; 0,125 mg/L)</b>		
Стандартно лечение: 4-седмична продължителност		
Benzylpenicillin	200 000 IU/kg/ден (12-18 млн. IU/ден) IV в 4-6 дози	4
или Ampicillin	300 mg/kg/ден (12 g/ден) IV в 4-6 дози	4
или Ceftriaxone	100 mg/kg/ден (2 g/ден) IV в 1 доза	4

Стандартно лечение: 2-седмична продължителност		
Benzylpenicillin или Ampicillin	Както е посочено по – горе.	2
или Ceftriaxone + Gentamicin	Както е посочено по – горе. 3 mg/kg/ден IV в 1 или в 3 еднакви дози <sup>b</sup>	2
При β-лактам алергични пациенти		
Vancomycin	40 mg/kg/ден в 2-3 еднакви дози <sup>c</sup>	4
Относителна пеницилинова резистентност (MIC 0,125-2 mg/L)		
Стандартно лечение		
Benzylpenicillin или Ampicillin	Както е посочено по – горе.	4
или Ceftriaxone + Gentamicin	Както е посочено по – горе.	2
При β-лактам алергични пациенти		
Vancomycin + Gentamicin	Както е посочено по – горе.	2

\* дозите в скоби са за възрастни и не трябва да бъдат превишавани при деца

<sup>a</sup> при клапна протеза, поне 6 седмици; <sup>b</sup> зависи от серумното ниво, минимална концентрация преди следващото приложение < 2,0 mg/L; <sup>c</sup> зависи от серумното ниво, преди следващото приложение 15-20 mg/L.

**При S. pneumoniae без менингит** – лечението е както при оралните стрептококи, но не се препоръчват кратки схеми.

**При S. pneumoniae с менингит (до 30% от случаите)** – Ceftriaxone или Cefotaxime, самостоятелно или в комбинация с Vancomycin.

**При стрептококи гр. А, В, С или G** – не се препоръчват кратки курсове, показват резистентност и могат да образуват абсцеси.

**При Granulicatella и Abiotrophia (преди нутритивно вариантни стрептококи)** – причиняват ИЕ с протрахиран ход и по – висока честота на усложненията. Препоръчват се Penicillin G, Ceftriaxone или Vancomycin за 6 седмици, в комбинация с аминогликозид, най – малко за първите 2 седмици.

#### Антибиотично лечение на ИЕ, причинен от Staphylococcus spp.

Антибиотик	Дозировка и начин на приложение*	Продължителност (седмици)
Метицилин – чувствителни стафилококи		
Нативни клапи		
Оxacillin + Gentamicin <sup>a</sup>	200 mg/kg/ден (12 g/ден) IV в 4-6 дози 3 mg/kg/ден IV в 3 еднакви дози <sup>b</sup>	4-6

<b>Клапни протези</b>		
Оxacillin +	Както е посочено по – горе.	≥ 6
Rifampicin +	20 mg/kg/ден (1200 mg/ден) IV в 3 дози	≥ 6
Gentamicin	Както е посочено по – горе.	2
<b>Метицилин-резистентни стафилококи или пеницилин-алергични пациенти</b>		
<b>Нативни клапи и клапни протези</b>		
Vancomycin +	40 mg/kg/ден IV в 2-3 еднакви дози <sup>c</sup>	≥ 6
Rifampicin +	Както е посочено по – горе.	≥ 6
Gentamicin	Както е посочено по – горе.	2

\* дозите в скоби са за възрастни и не трябва да бъдат превишавани при деца

<sup>a</sup> липсва демонстрирана клинична полза, по избор; <sup>b</sup> зависи от серумното ниво, минимална концентрация преди следващото приложение < 2,0 mg/L; <sup>c</sup> зависи от серумното ниво, преди следващото приложение 15-20 mg/L.

#### **Антибиотично лечение на ИЕ, причинен от *Enterococcus spp.***

*Enterococcus spp.* са толерантни към бактерицидни антибиотици, поради което се провеждат удължени курсове на лечение. Удължените курсове с гентамицин изискват периодично проследяване на серумните нива, бъбречна функция и функцията на вестибуларния апарат.

*Enterococcus spp.* често показват резистентност към много антибиотици, вкл. към β – лактами, аминогликозиди и Vancomycin.

<b>Антибиотик</b>	<b>Дозировка и начин на приложение*</b>	<b>Продължителност (седмици)<sup>a</sup></b>
<b>Щамове, чувствителни към β – лактами</b>		
Ampicillin +	300 mg/kg/ден (12 g/ден) IV в 4-6 дози	4-6
Gentamicin <sup>b</sup>	3 mg/kg/ден IV в 3 еднакви дози <sup>c</sup>	4-6
<b>Щамове, резистентни на β – лактами</b>		
Vancomycin +	40 mg/kg/ден IV в 2-3 дози <sup>d</sup>	6
Gentamicin	Както е посочено по – горе.	6

\* дозите в скоби са за възрастни и не трябва да бъдат превишавани при деца

<sup>a</sup> 6 седмици при клапни протези или симптоматика > 3 месеца; <sup>b</sup> при висока гентамицинова резистентност (MIC > 500 mg/L), но стрептомицин – чувствителни, Gentamicin може да бъде заменен със Streptomycin 15 mg/kg/ден (1 g/ден) IV в 2 дози; <sup>c</sup> зависи от серумното ниво, минимална концентрация преди следващото приложение < 2,0 mg/L; <sup>d</sup> зависи от серумното ниво, преди следващото приложение 15-20 mg/L.

#### **Антибиотично лечение на ИЕ, причинен от Грам – негативни бактерии**

Характерни за ИЕ са микроорганизмите от **НАСЕК – групата**. За доказването им са необходими специални изследвания, защото растат бавно и стандартните MIC-тестове трудно се тълкуват.

Голяма част от тях произвеждат  $\beta$ -лактамази и по тази причина Ampicillin не е средство на първи избор.

Повлияват се от други цефалоспоринови от III генерация и квинолони.

**Стандартното лечение** е Ceftriaxone 100 mg/kg/ден (2 g/ден) IV за 4 седмици при нативни клапи и 6 седмици при клапни протези.

Ако те не произвеждат  $\beta$ -лактамази, **алтернативното лечение** е Ampicillin и Gentamicin за 4-6 седмици.

По – слабо потвърдена алтернатива – Ciprofloxacin 30 mg/kg/ден в 3 еднакви дози (400 mg/8 или 12 часа).

ИЕ причинен от **Не-НАСЕК Грам-негативни бактерии** протича тежко. Препоръчва се ранна хирургия плюс продължителна (минимум 6 седмици) терапия с бактерицидни комбинации от  $\beta$ -лактами и аминогликозиди, понякога с добавяне на квинолони.

#### **Антибиотично лечение на ИЕ с отрицателни хемокултури**

ИЕ с отрицателни хемокултури (5 – 31% от случаите) е ендокардит, при който с обичайните методи на култивиране не може да бъде изолиран микроорганизъм. Най – често е следствие на предшестващо антибиотично лечение, но може да се дължи на фунги или „злояди“ бактерии, особено интрацелуларни, което налага култивирането им върху специални среди или серологично тестване. Оптималната продължителност на лечението не е напълно известна. Препоръчва се консултация с инфекционист.

<b>Причинител</b>	<b>Препоръчвана терапия</b>	<b>Край на лечението при:</b>
Brucella spp.	Дохусуclin + Co-Trimoxazol + Rifampicin PO за $\geq$ 3-6 месеца	Титър на антитела <1:60
Coxiella burneti (причинител на Q-треска)	Дохусуclin + Hydroxychloroquin PO за $\geq$ 18 месеца	Титър на IgG < 1:200 Титър на IgA и IgM < 1:50
Bartonella spp.	Дохусуclin за 4 седмици + Gentamicin за 2 седмици <i>Алтернативно лечение:</i> както при стрептококов и ентерококов ИЕ	Очакван терапевтичен успех $\geq$ 90%
Legionella spp.	Levofloxacin за $\geq$ 6 седмици или Clarithromycin за 2 седмици, след това PO за 4 седмици + Rifampicin	Оптималното лечение не е известно.
Mycoplasma spp.	Levofloxacin за $\geq$ 6 месеца	Оптималното лечение не е известно.
Tropheryma whippelii (причинител на болестта на Whipple)	Дохусуclin + Hydroxychloroquin за $\geq$ 18 месеца <i>Алтернативно лечение:</i> Ceftriaxone за 2-4 седмици или Penicillin G + Streptomycin за 2-4 седмици, след което Co-Trimoxazol за 1 година	Дългосрочно лечение, оптимална продължителност – неизвестна

#### **Лечение на причинен от фунги ИЕ**

Наблюдава се най – често при клапни протези и при имунокомпрометирани пациенти. Преобладаващи причинители са *Candida* и *Aspergillus spp.* (проявява се като ИЕ с отрицателни хемокултури). Смъртността е над 50%. Препоръчва се продължителна

двойна противогъбична терапия, понякога за цял живот, съвместно с хирургично лечение.

### ***Емпирично лечение на ИЕ при остро и тежко болни пациенти***

Лечението на ИЕ при остро и тежко болни пациенти, трябва да започне веднага след взимане на 3 комплекта хемокултури през 30-минутни интервали и преди идентифициране на патогена.

Изборът на лечение зависи от:

1. Дали пациентът е бил лекуван с антибиотици преди това.
2. Дали инфекцията засяга нативна клапа или протеза (ранен/късен протезен ендокардит).
3. Мястото на инфектиране и местната епидемиология, особено за антибиотична резистентност и специфични патогени.

Схемите за лечение на ИЕ при **нативна клапа и късен протезен ендокардит** трябва да обхващат стафилококи, стрептококи и ентерококи.

Схемите за лечение на **ранен протезен ендокардит или свързан със здравеопазването ИЕ**, трябва да покриват метицилин-резистентни стафилококи, ентерококи и в най-добрия случай Не-НАСЕК Грам-негативни патогени.

След идентифициране на патогена, антибиотичното лечение трябва да се адаптира според антимикробната му чувствителност.

### ***Антибиотично лечение на ИЕ при остро и тежко болни пациенти (преди идентификация на патогена)\****

<b>Антибиотик</b>	<b>Дозировка и начин на приложение**</b>	<b>Продължителност (седмици)</b>
<b>Придобит в обществото ИЕ на нативни клапи или късен протезен ИЕ (<math>\geq 12</math> месеца след хирургия)</b>		
Ampicillin +	300 mg/kg/ден (12g/ден) IV в 4-6 дози	4 – 6
Gentamicin	3 mg/kg/ден IV в 1 или в 3 еднакви дози <sup>a</sup>	4 – 6
<i>Алтернативно лечение при пеницилин-алергични пациенти:</i>		
Vankomycin +	40 mg/kg/ден IV в 2-3 дози <sup>b</sup>	4 – 6
Gentamicin +	Както е посочено по-горе.	4 – 6
Ciprofloxacin	30 mg/kg/ден (400 mg/доза)IV в 3 еднакви дози	4 - 6
<b>Ранен протезен ИЕ (&lt; 12 месеца след хирургия) или нозокомиален и не-нозокомиален, свързан със здравеопазването ендокардит</b>		
Vankomycin +	Както е посочено по-горе.	4 – 6
Gentamicin +	Както е посочено по-горе.	2
Rifampicin	20 mg/kg/ден (1200 mg/ден) IV в 3 еднакви дози	4 - 6

\* ако началните хемокултури са негативни, пациентите да се консултират с инфекционист, да се обсъди евентуална хирургия за молекулярна диагноза и лечение, и разширяване на антибиотичния спектър до патогени с негативни хемокултури

\*\*дозите в скоби са за възрастни и не трябва да бъдат превишавани при деца

<sup>a</sup> зависи от серумното ниво, минимална концентрация преди следващото приложение < 2,0 mg/L; <sup>b</sup> зависи от серумното ниво, преди следващото приложение 15-20 mg/L.

### **Извънболнична парентерална антибиотична терапия (ИПАТ) на ИЕ**

Използва се за затвърждаване на антибиотичната терапия, след като критичните, свързани с инфекцията усложнения, са поставени под контрол. Две различни фази могат да бъдат идентифицирани в хода на антиминокробното лечение:

1. Критична фаза – първите 2 седмици от терапията, през която показанията за ИПАТ са ограничени, поради настъпващите усложнения.
2. Продължаващо лечение – след втората седмица, през която ИПАТ е възможна при стабилно състояние на пациента.

### **Лечение при рецидив на ИЕ**

Рискът от рецидиви сред преживелите ИЕ е 2-6%. Различават се два вида рецидивирание: **реактивиране** – повторен епизод на ИЕ, предизвикан от същия вид в рамките на 6 месеца след началната инфекция; **реинфекция** – по – късен епизод, който може да бъде предизвикан от различен микроорганизъм. Препоръчва се съхранение на изолираните при ИЕ микроорганизми за най – малко 1 година. Рецидивите трябва да се лекуват за още 4-6 седмици.

### **Хирургично лечение при ИЕ**

**В активната фаза, докато се провежда антибиотичното лечение, се извършва само в случаите за предотвратяване на тежки усложнения и когато възможността за излекуване с антибиотици е малко вероятна.**

Хирургичното лечение може да се проведе спешно (в рамките на 24 часа), неотложно (в рамките на няколко дни, независимо от продължителността на антибиотичното лечение) или планоно, след най – малко 1-2 седмици, преди да е завършено антибиотично лечение.

Всеки случай трябва да се обсъди индивидуално, съвместно със сърдечен хирург и всички фактори, свързани с повишен риск, трябва да бъдат установени при поставяне на диагнозата.

<b>Индикации за операция при ИЕ на левостранни клапи (нативни клапи и клапни протези)</b>	<b>Срок</b>
<b>Сърдечна недостатъчност</b>	
Тежка аортна/митрална регургитация, обструкция или фистула, причиняващи рефрактерен белодробен едем или кардиогенен шок	Спешна
Тежка аортна/митрална регургитация или обструкция, причиняващи сърдечна недостатъчност или ехографски признаци за лоша хемодинамична поносимост	Неотложна
<b>Неконтролирана инфекция</b>	
Абсцес, псевдоаневризма, фистула, нарастваща вегетация	Неотложна
Инфекция, причинена от фунги или полирезистентни организми	Неотложна/планова
Персистиращи позитивни хемокултури, въпреки подходящата антибиотична терапия и адекватен контрол на септичните метастатични огнища	Неотложна
Протезен ендокардит, причинен от стафилококи или не-НАСЕК Грам-негативни бактерии	Неотложна/планова
<b>Превенция на емболизма</b>	
Аортен/митрален ИЕ с персистиращи вегетации > 10 мм след ≥	Неотложна

1 емболични епизоди, въпреки подходящата антибиотична терапия	
Аортен/митрален нативен ИЕ с вегетации > 10 мм, свързани с тежка клапна стеноза или регургитация при нисък оперативен риск	Неотложна
Аортен/митрален клапен/протезен ИЕ с изолирани много големи вегетации > 30 мм	Неотложна
Аортен/митрален клапен/протезен ИЕ с изолирани големи вегетации > 15 мм и липса на други показания за хирургия	Неотложна
<b>Индикации за операция при ИЕ на десностранни клапи (нативни клапи и клапни протези)*</b>	
Трудни за ерадикация микроорганизми или бактериемия за > 7 дни, въпреки адекватната антимиробна терапия	
Персистиращи вегетации на трикуспидалната клапа > 20 мм след рекурентен белодробен емболизъм, с или без придружаваща десностранна сърдечна недостатъчност	
Десностранна сърдечна недостатъчност, вторична на тежка трикуспидална регургитация, с лош отговор към диуретична терапия	

\* в 5-10% от случаите с ИЕ, по – често при пациенти с ВСМ, пейсмейкър, ICD, централен венозен катетър и потиснат имунитет.

## Раздел IV.

### ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

**МКБ кодове:** I.26.0; I26.9; I80.0; I80.1; I80.2; I80.3; I80.8; I80.9; I82.1;I82.2;I82.8; I87.0

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ), който включва дълбоки венозни тромбози (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ), традиционно се приема за остро или хронично заболяване с висока честота при възрастните. В последните десетилетия, обаче, има данни за нарастваща честота на ВТЕ в детската възраст, особено сред хоспитализираните пациент. Това се дължи на подобрената преживяемост на критично болни, особено недоносени новородени и деца с малигнени заболявания, широкото приложение на централни венозни пътища и подобрените диагностични възможности и разпознаване на състоянието. Предразполагащи фактори при по-големи деца са продължително обездвижване или прием на хормонални противозачатъчни препарати при девойки.

Честотата на ВТЕ е 0,7-1,1/10 000 в общата популация и 42-58/10 000 сред хоспитализирани пациенти. ВТ има бимодално разпределение като най-висока е честотата в кърмаческа и в юношеската възраст.

Етиологията на ВТЕ е многофакторна, а патогенезата включва три основни компонента: ендотелна увреда, нарушения на локалния ламинарния кръвоток и вродени или придобити състояние на повишено кръвосъсирване.

Диагнозата се поставя на базата на клиничната картина и образни изследвания. Специфични генетични изследвания доказват наличие на наследствена склонност към тромбообразуване (тромбофилия)

#### 1. Дълбоки венозни тромбози (ДВТ)

Локална болка, оток и промяна в цвета на надлежащата тъкан на засегнатия крайник е най-честата клинична изява на периферен венозен тромбоемболизъм. Когато ВТ е свързан с централен венозен източник и тромбозата касае горна или долна празна вена има данни венозен застой над или под нивото на обструкцията.

Няма специфични лабораторни изследвания, потвърждаващи диагнозата. Като специфичен маркер Д-димерите са не винаги повишени в детската възраст и нормалните им стойности не отхвърлят съмненията за ВТ.

Диагнозата се поставя с Доплерово изследване на съдовете когато се отнася за периферни венозни тромбози, при необходимост - контрастна компютърна аксиална томография (КАТ) или магнитно резонансно изследване (МРИ) при тробози на горна или долна празна вена, мезентериалните съдове, ренални вени или церебрални синуси.

#### 2. Белодробен тромбоемболизъм

Клиничната картина е неспецифична и може да имитира респираторна инфекция или проявите да са маскирани от основното заболяване. Най-честата клинична изява са гръдна (плевритна) болка, тахипнея и диспнея, кашлица, астено-адинамия, хипоксемия, хемоптоие. При масивен БТЕ клиничната изява може да бъде синкоп или кардиогенен шок с данни за повишено пулмонално налягане и деснокамерна дилатация.

Промените в лабораторните изследвания са неспецифични, повишаването на Д-димерите има важна диагностична стойност, но те не винаги са променени в детската възраст.

Диагнозата се потвърждава с образни изследвания, като най-висока специфичност и сензитивност имат КАТ ангиографията и МРИ. Златен стандарт е дясната сърдечна катетеризация с пулмоангиография, която дава допълнителна възможност за измерване на белодробното налягане, което може да бъде повишено при масивен белодробен

тромбоемболизъм. Ехокардиографията е изключително полезен бърз неинвазивен метод за оценка на деснокамерно и пулмонално налягане и директно изобразяване на тромботични формации, ако те са в ствола или клоновете на белодробната артерия, но неговата сензитивност е по-ниска от тази на КТА и МРИ, защото не доказва тромбози в сегментни и субсегментни клонове на белодробната артерия.

### **3. Лекарствена терапия**

Терапевтичните режими за лечение и профилактика на ВТЕ в детската възраст са дефинирани в препоръките на АССР от 2012 г, АНА от 2013 г.. с последна актуализация на АНС от 2018 г. Те включват тромбопрофилактика и лечение с директни и индиректни антикоагуланти, антиагреганти, фибринолиза като алтернатива в строго определени случаи. Новите директни орални антикоагуланти (ДОАК) все още не влизат в съображение в стандартните терапевтични режими. Въпреки че, в настоящия момент се осъществяват четири клинични изпитвания на ДОАК в детската възраст, нито едно от тях не е завършило. При лечението на ВТЕ при трябва да се имат предвид следните факти:

- 1) Хемостазната система в детската възраст е динамична и развиваща се, което влияе не само на честота и естествената еволюция на ВТЕ, но също и на отговора към терапевтични агенти.
- 2) Разпределението, свързването и клирънса на антитромботичните лекарствени продукти са зависими от възрастта.
- 3) Ограниченият съдов достъп намалява възможността за ефективно провеждане на някои антитромботични режими и може да повлияе избора на антитромботичен агент.
- 4) Не съществуват специфични педиатрични форми на антикоагулантни и антиагрегантни лекарствени продукти, което прави точното дозиране трудно.
- 5) Различията в храненето правят употребата на перорални вит. К антагонисти особено трудно.
- 6) Продължителността на лечението и профилактиката може да бъде от 3 месеца до доживотно при данни за определени варианти на вродени тромбофилии (напр. хомозиготни за фактор V Лайден) или неотстраними рискови фактори.

Антикоагулантите, препоръчвани за употреба в детската възраст са:

#### **3.1. Директни антикоагуланти**

**3.1.1. Стандартен или нефракциониран хепарин (Unfractionated heparin - UFH)** – потенцира инхибиторния ефект на антитромбина по отношение на тромбина и фактор X. Той има кратък полуживот и се прилага най-често в продължителна инфузия, което го прави приложим само при хоспитализирани пациент. Голямото предимство на нефракционирания хепарин е сравнително бързото изчерпване на ефекта след прекратяване на приложението му и наличието на антидот – протамин.

Дозиране:

Да се има предвид, че дозите за постигане на терапевтичен ефект в вариат в различните възрастови периоди. Мониторингът на терапевтичния ефект е с проследяване на активираното парциално тромбoplastиново време – aPTT и нивото на anti-Xa. Таргетните терапевтични нива за aPTT са 1,5-2,5, за antiXa – 0,35-0,7.

3.1.1.1. Новородените и кърмачета до 2-месечна възраст изискват най-високи дози: стартова доза – 28 U/kg/24 h като в редки случаи дозата може да се повиши до 40 U/kg/24 h.

3.1.1.2. Кърмачета над 2 месеца до 1 година – стартова доза 20 U/kg/24 h

3.1.1.3. Над 1-годишна възраст – стартова доза 18 U/kg/24 h

Профилактична доза – 10 U/kg/24 h

Прилагането на болус от 50-75 U/kg/24 h преди стартиране на продължителна инфузия с хепарин е приложимо в отделни случаи, но особено при новородени може да е причина за кръвоизливи, поради което не се препоръчва в тази възраст.

Основен недостатък – хепарин-индуцирана тромбоцитопения

### **3.1.2. Нискомолекулен хепарин (Low molecular weight heparin - LMWH)**

Мониторирането на терапевтичния ефект е с проследяване на нивото на anti-Xa. Таргетни терапевтични нива antiXa – 0,5 - 1,0 измерени на 4-я час след апликация.

От предлаганите варианти на нискомолекулен хепарин и налични в България има препоръчвана детска доза за епохарарин (Clexane).

3.1.2.1. Недоносени новородени – 2 mg/kg/dose през 12 часа

3.1.2.2. Доносени новородени – 1,7 mg/kg/dose през 12 часа

3.1.2.3. Кърмачета до 2 месеца: терапевтична доза - 1,5 mg/kg/dose през 12 часа

Профилактична доза – 0,75 mg/kg/dose през 12 часа

3.1.2.4. Над 2 месеца – 1 mg/kg/dose през 12 часа.

Профилактична доза – 0,5 mg/kg/dose през 12 часа

Профилактичната доза 0,5-0,75 mg/kg/dose през 12 часа с таргетно ниво на anti-Xa 0,3-0,5, измерено на 4-6 час след апликация.

## **3.2. Индиректни антикоагуланти – витамин К антагонисти**

### **3.2.1. Acenocumarol**

Мониторирането на терапевтичния ефект се осъществява с проследяване на INR (international normalized ratios)/протромбиново време. Таргетни терапевтични нива от 2.0 до 3.0.

Стартова доза 0,2 mg/kg/24 h. В началото на лечението дозата се титрира ежедневно, желателно в референтна лаборатория с опит в дозирането на аценокумарол до достигане и подържане на адекватни терапевтични нива.

Продължителността на лечението може да бъде от три месеца – при първа изява на ВТЕ без рискови фактори, до доживотно – при пациенти с рискови варианти на вродени тромбофилии като дефицит на фактор V Лайден, протромбин мутация (FIIIm), дефицит на протеин С и S или дефицит на антитромбин III.

По отношение на по-агресивните терапевтични режими – фибринолиза, тромбфрагментация и тромбаспирация, които имат място в определени, животозастрашаващи ситуации, те все още са с ниво на доказателства III, поради което не ги коментираме в този текст.

## **3.3. Антиагреганти**

Показанията за приложението им са сравнително ограничени, основна индикация е профилактика на тромбообразування при имплантирани биологични протези, анастомози и стентове в дестката кардиология

**3.3.1. Acetylsalicylic acid** – най-често употребяваният антиагрегант в детската възраст

Доза 1-5 mg/kg еднократно дневно

Негативните странични ефекти са минимални при тази доза. Да се има предвид, че страничните ефекти и специално Реуе синдром са доза зависими. Реуе синдром се асоциира с дози над 40 mg/kg.

**3.3.2. Dipyridamol** – вторият най-често употребяван антиагрегант при деца.

Доза 2 до 5 mg/kg еднократно дневно

**3.3.3. Clopidogrel**

Кърмачета - 0,2 mg/kg еднократно дневно

Големи деца – 0,5-1 мг еднократно дневно

### **3.4. Фибринолиза**

Трябва да се има предвид, че тъканните нива на плазминоген при новородени и малки кърмачета са приблизително 50% от тези при възрастни. Ниските нива на плазминоген при новородени забавят генерирането на плазмин и редуцират тромболитичния ефект на стрептокиназа, урокиназа и тъканен плазминоген активатор (tPA). Подобен отговор има и при големи деца с придобит дефицит на плазминоген. Заместването с плазминоген (прясно запразена плазма - ППЗ) увеличава тромболитичния ефект на трите лекарствени продукти.

Индикациите за осъществяване на фибринолиза са ограничени и включват животозастрашаващи състояния като масивен БТЕ при хемодинамично нестабилен пациент или при липса на отговор към антикоагуланти; ДВТ, когато има риск от загуба на крайник или орган; артериални тромбози и миокарден инфаркт напр. коронарни тромбози при болест на Кавасаки.

Не се препоръчва приложение на фибринолитици до 10 дни след хирургия и до 3 седмици след неврохирургични интервенции или скорошна тежка травма. Винаги има значителен риск от кървене.

#### **3.4.1. Alteplase**

конвертира плазминогена до плазмин и е лекарствен продукт на избор за фибринолиза в детската възраст.

Съобщават се различни дозови режими, като най-често препоръчваният е:

3.4.1.1. 0,5 mg/kg за 6 часа в постоянна инфузия

3.4.1.2. Продължителна инфузия с по-ниска доза – 0,1-0,3 mg/kg/h за 12-24 часа (съобщавано при тромбоза на протезирани клапи)

3.4.1.3. Ниска доза – 0,03-0,06 mg/kg/h максимално 2 mg/h за 12-24 часа

3.4.1.4. Локална, катетър-насочвана фибринолиза – съобщават се два дозови режима: 0,025 mg/kg/h в постоянна инфузия или 0,5-2 mg/h на всеки 12-24 часа.

Трябва да се проследяват нивото на фибриногена, при стойност под 1 g/l – индикация за заместване с криопреципитат или прясно замразена плазма. Нарастването на Д-димерите е показател за ефективност на фибринолизата. Инфузията се спира при доказано възстановяване на кръвотока.

### **4.1. Схема на фармакологично лечение при ДВТ в детска възраст**

4.1.1. Директен антикоагулант за 3 до 5 дни

4.1.2. Застъпване с индиректен антикоагулант, като хепаринът се оттегля при ниво на INR 2-3

4.1.3. Индиректен антикоагулант с таргетно ниво на INR 2-3

4.1.4. Продължителност на лечението при ВТЕ в детска възраст

#### **4.2. Първи епизод с:**

- Отстраними рискови фактори (РФ) – 3-6 месеца.
- Идиопатичен – 6-12 месеца.
- “Хронични” РФ – от 12 месеца до доживотно

#### **4.3. Рекурентен епизод с:**

- Отстраними РФ – 6-12 месеца.
- Идиопатичен – 12 месеца до доживотно

“Хронични” РФ – доживотно

Лечение с фибринолиза или инвазивно отстраняване на тромба се извършва в център с опит в транскатетърни интервенции.

## Раздел V.

### ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

МКБ кодове: 127.0, Q20.1, Q20.4, Q21.2, Q21.8, Q22.6

Пулмоналната хипертония (ПХ) е патофизиологично разстройство, което включва множество клинични състояния, протичащи с повишено налягане в белодробната артерия (БА) и може да усложни повечето сърдечно-съдови и респираторните заболявания. ПХ е прогресивно заболяване със значително въздействие върху качеството на живот в напреднала фаза на заболяването. ПХ може да се прояви във всяка възраст от неонаталния период до зряла възраст и макар и рядко заболяване е свързана с висока заболеваемост и смъртност. ПХ в детската възраст се различава съществено от белодробната хипертония (БХ) при възрастни, поради факта, че при децата тя е неразривно свързана с въпросите на растежа и развитието на белия дроб и много пренатални и ранни постнатални влияния.

#### 1. Дефиниции

Хемодинамичната дефиниция и класификация на БХ се базира на измерените при дясна сърдечна катетеризация (ДСК) налягане в БА, пулмокапилярното налягане (ПКН) и изчислената белодробна съдова резистентност (БСР) като прекапилярна, посткапилярна, комбинирана и изолирана посткапилярна.

- ПХ се дефинира като повишение на средното налягане в белодробната артерия (mPAP)  $\geq 20$  mmHg  
Прекапилярна ПАХ, се характеризира с mPAP  $\geq 20$  mm Hg; (вклинено пулмокапилярно налягане) ПКН  $\leq 15$  mm Hg; (индекс белодробна съдова резистентност) PVR index над  $3 \text{ WU} \times \text{m}^2$  при липса на други причини за прекапилярна ПХ, като ПХ дължаща се на белодробни болести, белодробен тромбоемболизъм или други редки болести.
- Идиопатична ПХ (ИПАХ) или наследствена (НПАХ) без подлежащо заболяване, но с позитивна фамилна анамнеза или позитивен генетичен тест.
- Белодробна съдова обструктивна болест (БСОБ)
  - А) При двукамерна циркулация: mPAP  $\geq 20$  mm Hg; PVR index над  $3 \text{ WU} \times \text{m}^2$
  - Б) след кавопулмонална анастомоза (Фонтан циркулация): Транспулмонален градиент (TG) над 6 mm Hg или PVR index над  $3 \text{ WU} \times \text{m}^2$

#### 2. Класификация

Класическата класификация на СЗО (2013) класифицира ПХ в 5 групи:

1-ва група – пулмонална артериална хипертония (ПАХ) в която се включват Идиопатична ПАХ, Наследствена ПАХ, ПАХ свързана с ВСМ, персистираща ПХ при новороденото и др.

2-ра група включва посткапилярната ПХ (белодробна венозна хипертония) при заболявания на лявото сърце.

3-та гр. ПХ поради белодробно заболяване и/или хипоксия.

4-та група се отнася за ПХ при тромбоемболично заболяване.

5-та група – ПХ с неясен произход, включваща разнородни заболявания, протичащи с ПХ, включително ПХ при комплексни ВСМ с общокамерна хемодинамика.

#### 3. Епидемиология

Публикуваните в литературата данни за честотата на ПХ в глобален мащаб са оскъдни. В Обединеното кралство се съобщава за честота 97 случая на един милион население

при отношение жени-мъже 1.8. По възрастовата смъртност в САЩ варира между 4.5 и 12.3 на 100 000 души население.

Съобщаваната честота за детска възраст е 2,1 случая на 1 милион население, като отношението между ПАХ и БХ свързана с Вродени сървечни малформации (ВСМ) е 1:0,9. Честотата на идиопатичната ПАХ и наследствената е 0,48 на 1 милион население.

#### **4. Патогенеза**

Патогенезата на ПХ е сложна и многофакторна. Независимо от ноксата съдовият ендотел реагира с ендотелна дисфункция поради нарушеното равновесие между процесите на вазодилатация и вазоконстрикция с преобладаване на вазоконстрикцията. Повишената вазоконстрикция е свързана с дисбаланс между нарушената продукция на ендогенните вазодилататори включващи азотен оксид (NO), простаглицин (PGI<sub>2</sub>) и прекомерно производство на вазоконстриктори, като ендотелин-1 (ET-1) и серотонин (5HT). Тези промени отразяват ендотелна клетъчна дисфункция като резултат от няколко механизма включващи хипоксия, хемодинамичен стрес, възпаление, оксидативен стрес и нарушена продукция на растежен фактор. Напоследък все повече се изтъква значението на аномалии на съдовия растеж, свързани с или увредена или аномална ангиогенеза или васкулогенеза, които играят важна роля в развитието и тежестта на ПАХ, особено при белодробни заболявания.

#### **5. Клинична изява, диагноза и диференциална диагноза на ПАХ при деца**

В началните стадии на заболяването симптомите са леки и неспецифични. В напредналите стадии водещи са диспнея, лесна уморяемост и забавен растеж; синкопът е по-чест при деца (30%) и е лош прогностичен белег. Манифестна дясна сърдечна недостатъчност с тахикардия и тахипнея е късно явление при децата. Цианоза в покой или при усилие се наблюдава при деца с ВСМ, която може да доведе до висок хематокрит и полицитемия с повишен риск от тромбоза. Повишаването на налягането в дясното предсърдие може да доведе до суправентрикуларна аритмия, което е лош прогностичен белег.

Диагностичното уточняване цели потвърждаване на диагнозата, оценка на тежестта на БХ, на дяснокамерната функция и белодробната вазореактивност. Тя разчита на множество клинични, лабораторни, неинвазивни и инвазивни изследвания. Специфичен биомаркер за оценка на дяснокамерната СН, и оценка на отговора към терапията и прогресията на заболяването е мозъчния натриуретичен пептид (BNP). Важни диагностични методи за оценка на ПАХ са ехокардиография, 6-минутен тест с ходене, тест с натоварване, компютърна томография, ядреномагнитен резонанс и белодробната перфузия. Дясната сърдечна катетеризация, която е „златен стандарт“ за диагнозата, оценка на тежестта и прогнозата на ПАХ. Задължително е провеждането на вазореактивен тест, който е важен за определяне на терапевтичното поведение; оценка на възможностите за оперативно лечение при деца с ВСМ и за оценка на отдалечената прогноза.

Препоръчва се сърдечната катетеризация да се прави в специализирани центрове. Общата схема на диагностичния алгоритъм при възрастни с ПХ може да бъде възприет и при децата с известна модификация свързана с различната етиология. Както и при възрастните, клинични данни за деснокамерна недостатъчност, прогресия на симптоматиката, функционалния клас по СЗО-FC III/IV и повишени стойности на BNP са фактори, свързани с по-висок риск от фатален изход. При децата по-висок риск от смърт има при забавен растеж, наличие на аритмии и при хемодинамични параметри като отношението белодробна съдова резистентност /системна съдова резистентност, налягане в дясното предсърдие (RAP) >10 mmHg и индекс на белодробна съдова

резистентност (PVR) >20 WU/m<sup>2</sup>, докато 6 минутен тест с ходене (6MWD) няма потвърдено прогностично значение.

## **6. Терапия при деца**

ПАХ, наследствената ПХ, ПХ при неоперабилна ВСМ (с-м на Айзенменгер) все още представляват фатално, нелечимо заболяване, въпреки че със съвременното лечение прогнозата е подобрена. **Целите на терапията** при деца с ПАХ са: да се подобри хемодинамиката, да се забави прогресията на заболяването, да се подобри качеството на живот, да се увеличи продължителността на живот.

Съвременната терапевтична стратегия при пациенти с РАН може да бъде разделена на три основни етапа:

**6.1. Началният подход включва общи мерки:** физическа активност и контролирана рехабилитация; превенция на инфекции; поддържаща терапия за повлияване на сърдечната недостатъчност с диуретици, кислород и кардиотоник, ев. антикоагуланти; лечение на аритмии, подходяща контрацепция. Пациентите се насочват към специализирани центрове.

**6.2. Втората стъпка включва целева (таргетна) терапия.** Налице са 4 основни групи лекарствени продукти: калциеви антагонисти, простагландинови аналози, ендотелин рецепторни блокери и фосфодиастеразни инхибитори.

Начална терапия с високи дози калциеви антагонисти Diltiazem 1-3 mg/kg за 24 часа в 3 приема при пациенти с положителен вазореактивен тест. При положителен отговор лечението се продължава.

При деца с отрицателен вазореактивен тест се започва лечение със селективни белодробни вазодилататори (Sildenafil, Bosentan, одобрени за лечение на ПАХ в България) в съответствие с прогностичния риск на пациента, класа на препоръките и нивото на доказателственост за всяко отделно вещество.

**6.3. Третият етап е свързан с отговора към началната лечебна стратегия;** в случай на недостатъчен отговор се разглеждат възможностите за комбиниране на одобрените лекарства.

В педиатрията липсват рандомизирани изпитвания, което прави трудно създаването на твърди терапевтични препоръки. Препоръчва се специфичен терапевтичен алгоритъм, подобен на този използван при възрастни. Предлагат се също рискови детерминанти и рискова стратификация. Калциеви антагонисти (CCBs) се използват при респондери (положителен вазодилатативен тест), но е задължително внимателно наблюдение, тъй като при някои пациенти дългосрочната терапия е неуспешна. Фармакокинетиката на босентан е оценена в две проучвания. Няколко неконтролирани проучвания са показали позитивни резултати подобни на тези при възрастни с 1-годишна преживяемост около 80–90%. В Европа се предлага педиатрична форма. Sildenafil е показал ефикасност и е одобрен в Европа за приложение при деца на възраст 1–17 години, като се препоръчва прилагането на ниски дози. Нараства броят на педиатрични пациенти на комбинирана терапия, въпреки че данните са все още ограничени.

**Селективни белодробни вазодилататори – дозировка при деца.**

### **Sildenafil**

Sildenafil (деца под 1 год) - 0,5 – 1,0 mg/kg/ 3 пъти дневно

Sildenafil (деца над 1 год)

Тегло < 20 kg: 10 mg/ 3 пъти дневно

Тегло > 20 kg: 20 mg/ 3 пъти дневно

### **Bosentan**

Bosentan 2,0 mg/kg/ 2 пъти дневно

Стартова доза – 1,0 – 2,0 mg/kg/ 2 пъти дневно за 4 седмици

Поддържаща доза – 2,0 – 4,0 mg/kg/ 2 пъти дневно

---

Стартовата доза е ½ от потдържащата за 4 седмици

Поддържаща доза

Тегло 10–20 kg: 31.25 mg 2 пъти дневно

Тегло >20–40 kg: 62.5 mg 2 пъти дневно

Тегло >40 kg: 125 mg 2 пъти дневно

### **Критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия**

Децата с ПАХ, на терапия със селективни белодробни вазодилататори, подлежат на редовно клинично проследяване на всеки 6 месеца. Критериите за продължаване на лечението включват: определяне на функционалния клас (ФК) по СЗО, ЕКГ, 6 минутен тест с ходене (6MWT), при деца над 7 години, лабораторни изследвания (BNP, трансаминази, коагулационен статус, пълна кръвна картина), ЕХОКГ, дясна сърдечна катетеризация. Съвременните препоръки са ДСК да се извършва: при поставяне на диагнозата и стартиране на лечението, при клинично влошаване и необходимост от промяна в терапията и преди белодробна трансплантация

---

## **Раздел VI.**

### **НАДКАМЕРНИ И КАМЕРНИ ТАХИАРИТМИИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

**МКБ кодове:** I47.1, I47.2, I47.9, I48, I49.0, I49.1, I49.2, I49.3, I49.9

#### **1. Определение**

Тахикарритмиите представляват пристъпно или хронично покачване на сърдечната честота над горната граница на нормата за възрастта, дължащо се на повишен автоматизъм на структури от нормалната проводна система, патологичен автоматизъм или тригерна активност на огнище в предсърдния или камерен миокард или на абнормна пропация на импулса (риентри, блок, абнормно провеждане).

По произход биват надкамерни (НКТ) и камерни тахикарритмии (КТ). Срещат се при структурно нормално сърце и при сърдечно-съдови заболявания- вродени сърдечни малформации (ВСМ) или болести на миокарда. Честотата при структурно нормално сърце е ниска, около 13/100 000, но вероятно подценена. Водещо място има надкамерната реентри тахикардия. Аритмиите при структурни сърдечни заболявания могат да са в резултат на подлежаща аномалия, или следствие на хирургичната интервенция и хроничния хемодинамичен стрес. Могат да се изявят в хода на естествената или в различни етапи на следоперативната еволюция. Основен механизъм е реентри, което се благоприятства от цикатрикса от хирургичния разрез, миокардната фиброза и камерната дилатация.

#### **2. Клинична изява**

Клиничната изява зависи от възрастта на пациента, сърдечната анатомия и типа на тахикарритмията. Пристъпът на НКТ при структурно нормално сърце се изявява най-често като сърцебиене при по-големи деца, но при кърмачета продължителен пристъп може да доведе до тежка сърдечна недостатъчност (СН) и кардиогенен шок. Хроничната нелекувана НКТ може да доведе до индуцирана от тахикарритмията кардиомиопатия с тежко нарушена камерна функция. КТ при деца се съчетава с палпитации, замайване и синкоп и може да доведе до внезапна сърдечна смърт.

#### **3. Диагностика**

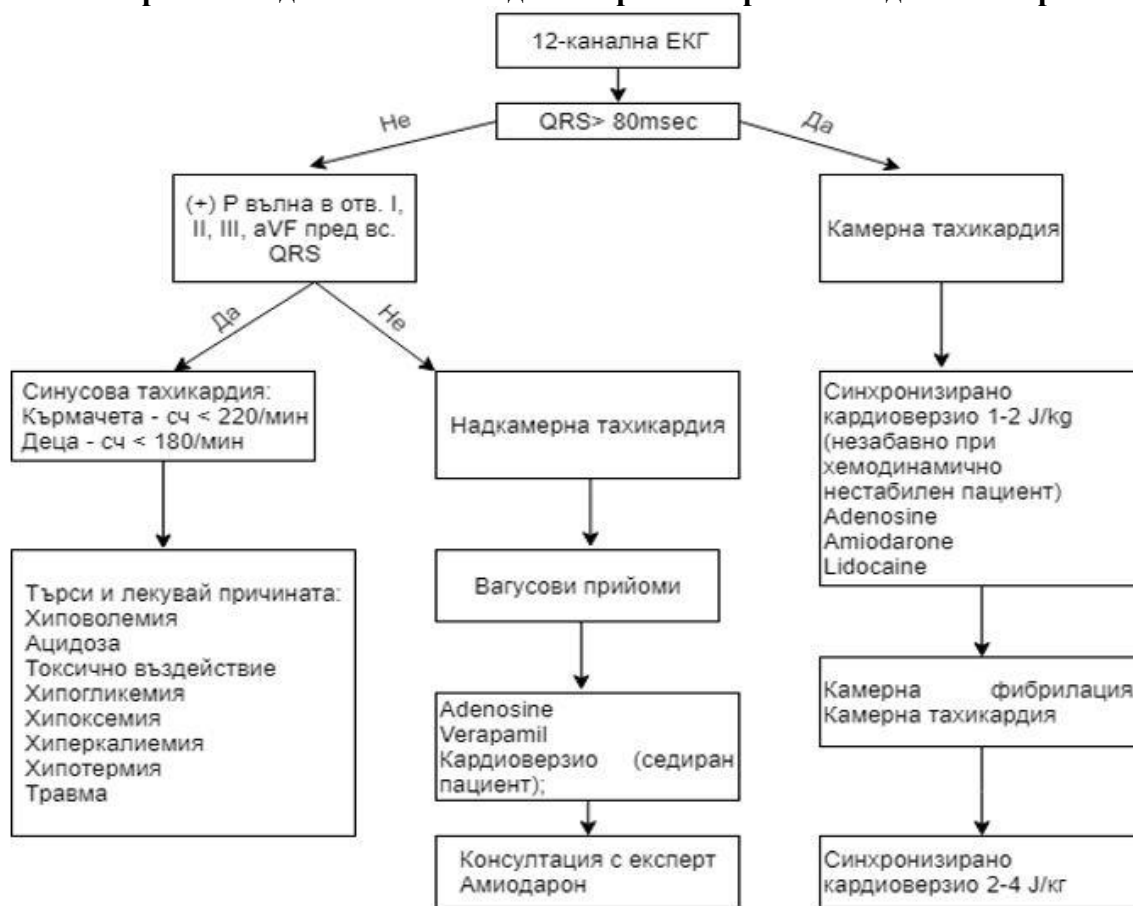
Документирането на тахикарритмията с 12 каналната ЕКГ е ключово изследване за уточняване на диагнозата и прилагане съответното лечение.

Системният подход в разчитането на ЕКГ позволява диференциране на основните видове тахикардия (правилна-неправилна; тясно-ширококомплексна), както и търсене на белези за пеекситация, каналопатии (синдром на удължен или скъсен QT интервал, синдром на Brugada, катехоламинергична полиморфна КТ).

Допълнителни неинвазивни методи са 24 часов ЕКГ запис, работна ЕКГ проба, ехокардиографско изследване, сърдечни биомаркери, електролити, хормони на щитовидната жлеза. Молекулни генетични изследвания са показани при каналопатии за стратификация на риска и обхващане на членове на семейството. Електрофизиологично изследване (ЕФИ) с програмирана предсърдна и камерна стимулация е показано при реентри НКТ и КТ и при деца с допълнителна проводна връзка и постоянна преексцитация и е стъпка преди извършване на радиочестотна аблация (РФА)

За правилната диагноза и терапевтично поведение е важно да се разграничат тясно от ширококомплексни тахикардии (спрямо горната граница на нормата за продължителност на QRS комплекса за възрастта), ритмични/правилни и неправилни (фиг.2).

Фиг. 2 Алгоритъм за диагноза и поведение при тахиаритмии в детска възраст



4. Тахикардия с тесен камерен комплекс, надкамерна тахикардия е най-честата тахиаритмия в детска възраст. Основен механизъм е риентри - с участие на

допълнителна проводна връзка (атрио-вентрикуларна риентри тахикардия (АВРТ) или двойна А-V физиология (атрио-вентрикуларна нодална риентри тахикардия (АВНРТ)). Характеризират се с внезапно начало и край. Провокират се обикновено от физическо или емоционално натоварване. При по-големи деца има усещане за сърцебиене, задух и тежест в гръдната област. В кърмаческа възраст пристъпите протичат с неспокойствие и отказ от храна, а при по-продължителен пристъп са налице прояви на СН до кардиогенен шок.

Предсърдно трептене (ПТ) - представлява макрориентри тахикардия с кръг на възбуждение в дясното предсърдие. Наблюдава се в кърмаческа възраст и след сърдечна операция. Може да протича като правилна или неправилна тахикардия в зависимост от блоковото съотношение. ЕКГ образът е с типични негативни Р вълни в долните отвеждания като „зъбци на трийон“ с предсърдна честота 240-400/мин. При бързо провеждане към камерите последните могат и да не са налични, но забавяне на провеждането през А-V възела (с вагусови прийоми или Adenosine), води до демаскиране и поставяне на диагнозата. Обикновено продължителното ПТ води до СН и синдром на нисък сърдечен дебит и е необходимо да се извърши електрическо кардиоверзио (в условия на фармакологична седация).

Лечението при НКТ цели прекъсване на пристъпа и предпазване от рецидиви. Спешна терапия е показана при всяко дете със симптоматична и заплашваща живота тахикардия.

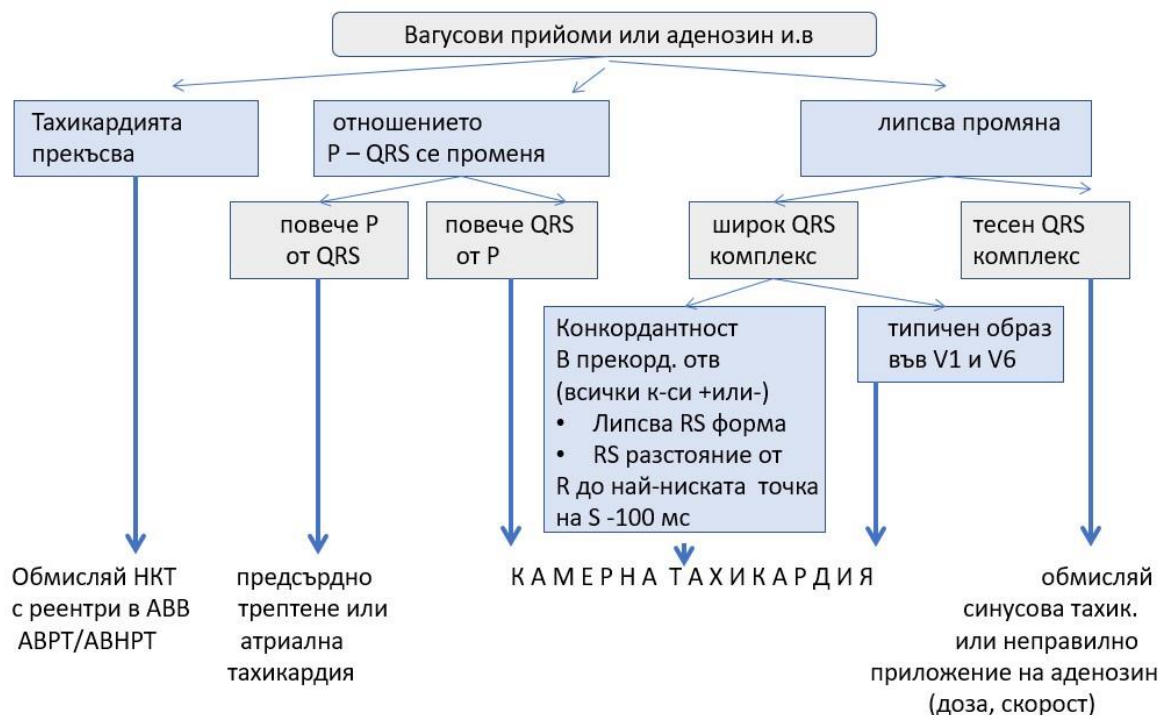
**4.1. Лечение в пристъп.** В зависимост от състоянието на детето се извършва в лечебно заведение, след документирана с ЕКГ тахикардия, под постоянен мониторен и ЕКГ контрол, с осигурен венозен път и възможност за извършване на ресусцитационни мероприятия в случай на заплашващи живота състояния.

**4.1.1. Вагусови прийоми** – Валсалва, провокиране на повръщане, назогастрална сонда, лед на лицето (новородени и кърмачета). Избягва се булбопресио поради риск от отлепване на ретината. При липса на ефект:

**4.1.2. Adenosine IV болус** - начална доза 0,15 mg/kg за кърмачета; 0,1 mg/kg за по-големи деца; повишаване на дозата до 0,3 mg/kg; максимална доза 12 mg. Поради краткия полуживот на лекарствения продукт, е необходимо да се направи бърз интравенозен болус, последван от бърза промивка с 5 ml 0.9% разтвор на NaCl. Препоръчително е венозният източник да е поставен на голяма периферна вена на ръката или v. jugularis externa.

Прекъсването на провеждането през АВ възела позволява по-точно прецизиране механизма на тахикардията (фиг. 4)

Предсърдните тахикардии, с механизъм патологичен автоматизъм, не прекъсват след приложение на Аденозин, но при тях е характерно забавяне на честотата, което позволява отдиференциране морфологията на Р вълната и постепенното ѝ покачване след няколко секунди. При правилни ширококомплексни тахикардии и хемодинамично стабилен пациент, също терапия на първи избор е Аденозин, тъй като в голямата си част, те са с надкамерен произход.



Фиг. 3. Интерпретация на клиника и ЕКГ след прилагане на вагусови прийоми и/или аденозин

При неуспех (персистиране на тахикардията) се прилагат (табл. 1):

**4.1.3. Verapamil** – 0,1-0,3 mg/kg IV за 2 минути, максимална единична доза 5 мг. Препаратът не се препоръчва при деца под 2-годишна възраст (опасност от хипотония и СН и при доказан WPW - риск от дегенериране в камерно мъждене).

**4.1.4. Digoxin** – PO насищаща доза – недоносени 20 µg/kg; новородени 30 µg/kg; деца над 6 месеца – 40 µg/kg . В случаите на НКТ се прилага бързо насищане за 24 часа в схема: 1/2 от общата доза, последвана от по 1/4 доза на 8-12. Поддържаща доза е 10 µg/kg/24 часа, разделена в два приема с максимална дневна доза 0,5 mg. При необходимост от IV приложение се поставят 3/4 от пероралната доза. Поддържат се серумни нива от 1-2 mg/ml за избягване на токсичния ефект на дигоксина (предсърдни и камерни аритмии, АВ блок, гадене, повръщане). Прилагането заедно с amiodarone и verapamil повишава дигоксиновите нива. Дигоксин не се прилага при доказан WPW синдром поради опасност аритмията да дегенерира в камерно мъждене.

**4.1.5. Amiodarone** – IV болус 5 mg/kg за 30 мин, последван от 10-20 mg/kg/24 h инфузия. Болусът може да бъде повторен до 3 пъти. Препаратът е подходящ при компрометирана камерна функция и следоперативна аритмия.

**4.1.6. Propafenone** – IV насищаща доза 2 mg/kg за 2 часа; поддържаща 0,7 µg/kg/24

## 4.2. Лечение извън пристъп

- Не се препоръчва при първи регистриран пристъп от НКТ и структурно нормално сърце
- При рецидив и продължителни, трудно овладяващи се пристъпи, PO се прилагат Amiodarone – 3-5 mg/kg/24 часа (максимална доза 200 mg/дневно)  
 Propranolol - 2-6 mg/kg/24 часа (максимална доза 240 mg)  
 Propafenone - 10 mg/kg/24 часа (максимална доза 450 mg/дневно)  
 Verapamil – 4-10 mg/kg/24 часа (не се прилага при преекситационен синдром)  
 Digoxin – 0,2 mg/m<sup>2</sup>/24 часа (не се прилага при преекситационен синдром)

- При деца над 5-годишна възраст, над 15 кг, с рецидивиращи пристъпи, в съображение влиза провеждане на ЕФИ/РФА. Тъй като процедурата е с успех над 95% при най-честите тахиаритмии и с ниска честота на сериозни усложнения, е уместно да се предложи като алтернатива на фармакологичната терапия и при добър ефект от последната. ЕФИ/РФА се препоръчва и при пациенти с камерна преексцитация, дори при редки пристъпи от тахикардия, както и при активни спортисти, дори без анамнеза за пристъпно сърцебиене.

**5. Тахикардия с широк камерен комплекс** може да произхожда от огнище над снопа на Хис (супрахисова) или под снопа на Хис (инфрахисова). НКТ, протичащи с широк камерен комплекс се наблюдават при вроден, придобит или функционален бедрен блок или антидромна НКТ при WPW синдром. **Камерни тахикардии** са сравнително редки в детска възраст и най-често са свързани със структурно сърдечно заболяване: миокардит или кардиомиопатия, ВСМ в ранната и отдалечената следоперативна еволюция (Тетралогия на Фало, кардиопатии с общокамерна хемодинамика и др.), електролитни нарушения, миотонична дистрофия. Злокачествени КТ има при вродени каналопатии: синдром на удължения/ скъсения QT интервал, синдром на Brugada, катехоламинергична полиморфна тахикардия.

При структурно нормално сърце, по-често се отнася за идиопатична тахикардия с произход от изходния тракт на камерите, която обикновено протича с неспецифични оплаквания от обща отпадналост и намален физически капацитет и рядко води до хемодинамична нестабилност.

Сигурна диагноза се поставя при наличие на А-V дисоциация (повече QRS комплекси от Р вълни), слети комплекси и синусово залавяне на ЕКГ. Това не винаги е възможно и затова правилото е **всяка ширококомплексна тахикардия да се третира като камерна** до доказване на противното.

### 5.1. Лечение в пристъп

5.1.1. При хемодинамична нестабилност се пристъпва към незабавно **синхронизирано електрическо кардиоверзио** с начална доза 0,5 -1 J/kg до 2 J /kg при липса на ефект или **дефибрилация** с 2-4 J/kg. При стабилен пациент може да се опита приложение на Adenosine в дози и по начин като при тяснокомплексните тахикардии, тъй като една част от идиопатичните камерни тахикардии прекъсват, а от друга страна блокирането на АВ възела демаскира тахикардията (фиг.3) .

5.1.2. Лекарствени продукти на избор са:

- **Lidocain IV** болус – *насищаща доза* – новородено до 12 год: 0,5-1 mg/kg/доза; възраст 12-18 години – 50-100 mg като единична насищаща доза. IV постоянна инфузия – новородено до 12 год. 10-50 mcg/kg/min; възраст 12-18 год.- 4mg/min за 30 минути, след това 2mg/min за 120 минути, последвано от 1mg/min.
- **Amiodarone** – в доза и по начин като при НКТ
- **Verapamil IV** при идиопатична левокамерна септална тахикардия („Верапамил-чувствителна“), която има следната ЕКГ характеристика: тахикардия с морфология на десен бедрен блок, лява ос, не много широк и деформиран QRS комплекс (около горната граница на нормата за възрастта).

### 5.2. Лечение извън пристъп

След възстановяване на синусов ритъм, е уместно да се обсъди противорецидивна терапия, като поведението се диктува от риска от внезапна сърдечна смърт (ВСС). При вродени каналопатии, миотонична дистрофия, хипертрофична кардиомиопатия, аритмогенна деснокамерна дисплазия, пациенти с тетралогия на Фало, има индикации за поставяне на **имплантируем кардиовертер- дефибрилатор** за профилактиране на ВСС.

Идиопатичните камерни тахикардии са с добра прогноза и нисък риск от ВСС. Ако протичат като чести (повече от 11% за денонощие) и групирани екстрасистоли, както и кратки залпове от тахикардия, в отдалечената еволюция има риск а развитие на левокамерна непродължителна дисфункция, поради което се препоръчва терапия с **магнезиев препарат** (в доза 80 mg/kg), бета блокер (**Propranolol**), **Sotalol**, **Amiodarone** или **Verapamil** в посочените в табл. 2 дози. При тези тахиаритмии субстратът е лесно локализируем и може да се препоръча ЕФИ/РФА като алтернатива на фармакологичната антиаритмична терапия.

Табл. 1. Антиаритмични лекарствени продукти, разрешени в България за интравенозно

Лекарствен продукт	Доза (IV)
Adenosine	0.1-0.3 mg/kg, макс 12 mg/dose, макс 3 апликации;
Verapamil	0.1 mg/kg, макс 5 mg/dose, не под 5 год. Възраст;
Propafenone	1-2 mg/kg
Amiodarone	5 mg/kg болус за 30 мин, последван от 10-20 mg/kg/24 h инфузия
Lidocaine (само при камерна тахикардия)	1 mg/kg болус, до 3 пъти през 10 минути, последван от инфузия 20-50 mcg/kg/min;

приложение

Табл.2. Лекарствени продукти за перорална антиаритмична терапия, разрешени в България

Лекарствен продукт	Доза (p.os.)
Propranolol	2-6 mg/kg, max 240 mg на ден, на 2-3 приема
Propafenone	10 mg/kg, max 450 mg на ден, на 3 приема
Sotalol	2-6 mg/kg, max 320 mg на ден, на 2-3 приема
Amiodarone	3-5 mg/kg, max 200 mg на ден, на един прием
Verapamil (не под 2 год., не при преекситация)	4-10 mg/kg, на 3 приема
Digoxin (не при преекситация)	0.2 mg/m <sup>2</sup> , еднократно дневно

**Раздел VII.**  
**ИМУНОПРОФИЛАКТИКА НА ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ**  
**РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЕН ВИРУС (RSV) ПРИ КЪРМАЧЕТА С**  
**ХЕМОДИНАМИЧНО ЗНАЧИМИ ВРОДЕНИ СЪРДЕЧНИ МАЛФОРМАЦИИ**  
**(VCM)**

**МКБ кодове:** Q20.0; Q20.1; Q20.3; Q20.4; Q21.0; Q21.2;  
 Q21.4; Q22.6; Q23.0; Q25.0; Q25.1; Q25.5; Q26.2; Q26.3

Инфекциите на долните дихателно пътища (ИДДП), предизвикани от респираторно-синцитиален вирус (RSV) са признати като основен рисков фактор за болестност и смъртност при определени групи недоносени, новородени и кърмачетата, в това число деца с хемодинамично значима вродена сърдечна малформация (ХЗVCM). VCM са най-честите вродени аномалии и съставляват 0,8 – 1% от живородените деца.

*Дефиниция:* **хемодинамично значима** е VCM, която протича със сърдечна недостатъчност (CH), белодробна хирертония (БХ), артериална хипоксемия и налага **ежедневен прием на лекарства**. Те представляват около 25 % от VCM. Като хемодинамично значими могат да се изявят VCM от всички групи – с ляво-десен шънт, обструктивни лезии и комплексни вродени кардиопатии.

*Патофизиология:* Наличието на патологични комуникации в сърдечните кухини и големи съдове, стеноза или дори пълно запушване на клапи водят до нарушения на белодробното и системно кръвообръщение, обременяване на сърдечните камери и в крайна сметка до СН и намален функционален резерв. Комбинацията от подлежаща сърдечна патология, незрялост на белия дроб с ограничен резерв, комплексните взаимоотношения сърце-бял дроб и наличието на СН са основата на разразяващата се „буря“, предизвикана от RSV бронхиолита. Кумулативните ефекти на директната инвазия на вируса, заедно с вторичните възпалителни промени в белите дробове компрометират пациента с VCM, което често води до невъзможност за пълно възстановяване и връщане в изходно ниво. БХ, трудностите в овладяване на СН и продължителната механична вентилация, ускорени от RSV, могат да отложат, забавят или повишат риска от успешна палиативна или радикална операция. Много от тези здравни проблеми могат да бъдат избегнати с навременно стартирана и адекватно проведена **профилактика на RSV инфекция**.

*Критерии за стартиране на имунопрофилактика*

- Сърдечна недостатъчност III – IV функционален клас (ФК) по Ross

ФК	Симптоми
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кърмачета- асимптомни</li> <li>• По-големи деца- асимптомни</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кърмачета – умерено изразена тахипнея или изпотяване при хранене</li> <li>• По-големи деца – диспнея при усилие</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кърмачета- изразена тахипнея или изпотяване при хранене; удължено време на хранене и задръжка на тегловен прираст</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• По-големи деца – изразена диспнея при усилие</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кърмачета - тахипнея, пъшкане и умора в покой</li> <li>• По-големи деца - умора в покой</li> </ul>

- неоперирани, частично оперирани или оперирани с ВСМ с хемодинамично значими „остатъци“, налагащи фармакологично лечение
- фармакологично лечение на сърдечна недостатъчност
- Групи пациенти:
  - Ляво-десен шънт - отношение белодробен/системен кръвоток над 1,5: 1 и белодробна хипертония със средно налягане в белодробната артерия над 25 mm Hg
  - Комплексни ВСМ - средно налягане в белодробната артерия над 25 mm Hg (незадължителен критерий)
  - Обструктивни лезии – градиент над 50 mm Hg

Лечение : Имунопрофилактиката с **Palivizumab**, флак. 50 mg, АТС: JF563, Моноклонално антитяло със специфично действие срещу RSV.

Дозировка 15 mg/kg IM еднократно месечно.

Прилагат се 5 апликации в **RSV** сезона (октомври – април).

Лечението може да бъде продължено втори сезон при проведен първи сезон, възраст под 2 години и прилагане фармакологично лечение през предходните 6 месеца.

## Раздел VIII. ИНФАНТИЛЕН ХЕМАНГИОМ

### (D.18.0)

#### 1. Обща характеристика

Инфантилният хемангиом (ИХ) е най-честия доброкачествен съдов тумор в кърмаческа възраст. Независимо от представата, че се отнася за доброкачествен тумор, в специфични ситуации ИХ може да застраши живота, да доведе до сериозни усложнения, да остави трайни кожни промени, да обуслови тежки психологични проблеми за детето и семейството и влоши качеството на живот.

Заболяването има характерен клиничен ход, белязан с ранна пролиферация и възможна спонтанна инволюция, като при 25-69% от хемангиомите оставят трайни кожни промени: телангиектазии, фиброзно-мастна тъкан, атрофични промени на кожата или цикатрикси, ако не бъдат лекувани своевременно. Огромното клинично многообразие поставя клинични и терапевтични предизвикателства. При точна диагноза и своевременно лечение в над 80% от случаите настъпва пълно оздравяване.

#### 2. Кратки общи и епидемиологични данни

ИХ се характеризира със специфичен естествен ход в три фази - бърза пролиферативна фаза, фаза на стабилизация и фаза на бавна спонтанна регресия. В над 90% от случаите ИХ липсва при раждането, появява се най-често през първите дни до 3-та седмица след това. Най-бързото нарастване е между първи и втори месец, достига 80% от окончателния си размер до 3-ти месец и в 80% от случаите приключва растежа си до 5 месец. До 2-годишна възраст се наблюдава стабилизиране, последвано от възможна инволюция.

Хемангиомите се развиват приблизително при 4-5 до 10% от родените в нормална гестационна възраст и до 30% от недоносените кърмачета. При около 12 % от случаите се налага незабавна терапия. Преобладава при момичета, недоносени и деца от многоплодна бременност. Честотата нараства при напреднала възраст на майката, плацента превия или прееклампися. При раждане най-често не се забелязват промени по кожата. Може и да има малко бяло петно (herald spot), червено петно, екхимоза и локализирани телеангиектазии, заобиколени от бяло хало. Хипо- или хиперпигментна макула, предшестваща хемангиома, може да се наблюдава при раждането в около 50% от засегнатите деца.

#### 3. Критерии за поставяне на диагнозата

Диагнозата се поставя по клинични критерии от специалист с опит в диагностицирането на хемангиом в кърмаческа и ранна детска възраст, като образни изследвания обикновено не се налагат, освен когато тя е неясна, когато се подозира асоциация със синдром или при съмнение за усложнения. При паренхимни и дълбоко разположени хемангиоми може да се наложи извършване на ЯМР/УЗИ на областта или ангиография. ИХ се изявява като едно или няколко туморни образувания с различна големина, които предилекционно засягат главата и шията. В повечето случаи са единични и в 10-25% множествени. Те се появяват най-често по време на първата или втората седмица от живота, но не по-късно от 12-седмична възраст.

Най-чести са кожните ИХ с предилекционно разположение по главата и шията (60%), тялото (25%) и крайниците (15%). Освен по кожата ИХ могат да се развият в черен дроб, гастроинтестинален тракт, ларинкс, централна нервна система, тимус, слезка, пикочен мехур, бял дроб, лимфни възли т.е навсякъде по тялото. Според дълбочината си, ИХ се разделят на **повърхностни, дълбоки и смесени**. Повърхностните хемангиоми, 50-60% от всички ИХ, представляват ярко-червени, надигнати плаки или нодули, често с лобулирана повърхност с размер 1 до 25 см Дълбоките хемангиоми (15%) са плътни образувания с неясни граници, синкав оттенък и непроменена надлежаща кожа. Появяват се по-късно – между първия и третия месец от раждането. При смесените хемангиоми (25-35%) има наличие както на повърхностна, така и на дълбока компонента. Наблюдава се добре отграничена червена централна зона, заобиколена от по-разлята синкаво оцветена лезия.

#### **4. Диференциална диагноза**

Разграничаването на васкуларните тумори от васкуларните малформации се прави въз основа на 3 критерия – време на поява, способност за разрастване и склонност към регресия. При необходимост, диференцирането от други съдови тумори се прави с вземане на биопсия и маркиране със специфичния за ИХ маркер GLUT-1, като този подход се прилага рядко поради риска от кървене и болка, особено при масивни хемангиоми. Често се налага в диагностичния и терапевтичен процес да се включи мултидисциплинарен екип с дерматолог, педиатър, неонатолог, детски кардиолог, офталмолог, оториноларинголог и др, в зависимост от локализацията и типа хемангиом.

Васкуларните малформации, за разлика от васкуларните тумори възникват в резултат на морфогенетични грешки в образуването на кръвоносните съдове. Те са налице при раждането, не пролиферират и нямат склонност към регресия. Васкуларните тумори се развиват след раждането, минават през пролиферативна фаза, която се последва от стабилизация и евентуално обратно развитие.

#### **5. Лекарствена терапия**

Първа линия: Съгласно препоръките на Европейската експертна група, множество европейски консерсуси, български и американски консенсус, пероралният пропранолол е лекарство на първи избор за терапия на инфантилни хемангиоми при кърмачета.

Единствената разрешена по централизирана процедура за употреба системна терапия на ИХ от FDA и ЕМА е Propranolol 3,75 mg/ml перорален разтвор (CG833). 1 ml от разтвора съдържа 4,28 mg пропранололов хидрохлорид, еквивалентен на 3,75 mg пропранолол (propranolol) база.

Пропранолол перорален разтвор е показан за лечение на пролиферативен хемангиом в детска възраст, изискващ системно лечение:

- хемангиом, застрашаващ живота или функциите;
- улцериращ хемангиом с болка и/или липса на отговор при обикновени грижи за раната;
- хемангиом с риск от постоянни белези или обезобразяване.

Лечението трябва да се започне при кърмачета на възраст от 5 седмици до 5 месеца.

Лечението с перорален пропранолол води до намаляване тежестта на симптомите, подобряване на качеството на живот на пациентите, намаляване на бремето на психологическите ефекти върху детето и родителите, намаляване на усложненията и ограничаване на необходимостта от болнично лечение, и в по-голямата част от случаите до избягване на оперативна намеса и лазерно лечение за отстраняване на видими дефекти.

За стартиране на лекарствена терапия пропранолол, определящи фактори са възрастта на детето, фазата на развитие, размерът и разположението на лезията, тежестта на усложненията и необходимостта от спешна интервенция, както и потенциалните нежелани психологически ефекти и психосоциални последици. Кърмачетата с ИХ подлежат на активно проследяване (промяна в размерите, формата, повърхността, цвета на хемангиома), като посещенията при личен лекар са задължителни най-малко един път месечно или по-често при нарастване на размерите или разявяване на тумора. При бърз и неконтролируем растеж, както и при хемангиоми с улцерация, животозастрашаваща локализация, детето се насочва незабавно към експерт, с опит в диагностиката и лечението на ИХ за незабавно стартиране на терапия. Препоръчително е при възможност фотодокументиране на лезията.

**Противопоказания** за лечение с пропранолол са астма и анамнеза за бронхоспазъм, сърдечна честота и артериално налягане под нормата за възрастта (Табл.1); преждевременно родени кърмачета, за които коригираната възраст 5 седмици не е достигната, кърмачета на естествено хранене, при които майката приема лекарствени продукти, противопоказани за лечение с пропранолол, наличие на чернодробно, бъбречно или сърдечно заболяване, алергия към някоя от съставките на препарата, склонност към хипогликемия.

Табл.1. Минимални стойности на сърдечна честота и артериално налягане

Възраст (месеца)	0-3	3-6	6-12
Сърдечна честота (уд/мин)	100	90	80
Артериално налягане (mmHg)	60/45	70/50	80/55

Предпазни мерки преди въвеждане под обща анестезия: Прилагането на бета-блокери ще доведе до отслабване на рефлексната тахикардия и повишен риск от хипотония. Анестезиологът трябва да бъде предупреден за факта, че детето се лекува с бета-блокери.

Когато детето подлежи на планирана операция, лечението с бета-блокери трябва да се преустанови най-малко 48 часа преди процедурата.

**Базови лабораторни изследвания** преди стартиране на лечението целят изключване на хипогликемия, чернодробно, бъбречно увреждане, анемия и възпалителна активност (ПКК, ДКК, кръвна захар, ASAT, ALAT, креатинин, урея). По преценка се извършват допълнителни инструментални изследвания – ЕКГ, Ехокардиография, ехография на мозък и черен дроб, МРТ и др.

От съществено значение за адаптиране на организма към препарата и намаляване на риска от нежелани реакции са **титриране** на дозата и **мониториране** на ефекта.

Лечението с пропранолол се започва от лекари, специалисти с опит в диагностицирането, лечението и контрола на ИХ. Провежда се в клинична обстановка, с възможности за мониториране, и структури, в която има подходящи лекарствени

продукти за овладяване на нежелани реакции, включително и застрашаващи живота. Това не изключва амбулаторна база, оборудвана и квалифицирана по отношение на безопасност и незабавни реакции в случай на поява на нежелано събитие и поспециално на сърдечно-съдови инциденти. Хоспитализация при започване на лечението се препоръчва при деца, родени на термин, на възраст под 8 седмици; недоносени с коригирана възраст под 8 седмици; всички бебета с непосредствен риск от животозастрашаващ (субглотисен) хемангиом; деца с коморбидност, засягаща сърдечно-съдовата система, дихателната система или нарушен кръвно-захарен профил; деца, отглеждани се в лоши социални условия.

### **Дозировка и начин на приложение**

Лечението с пропранолол се провежда от лекари специалисти с опит в диагностицирането, лечението и контрола върху хемангиомите в детска възраст.

Началната доза е **1 mg/kg/дневно** с постепенно покачване в зависимост от индивидуалната поносимост до достигане на таргетната доза **3 mg/kg/дневно**. Стартиране на лечението, титриране на дозата с мониториране на сърдечната честота и артериалното налягане в рамките на 2 часа се провеждат на 1-ви, 7-ми и 14-ти ден, след това веднъж месечно. Впоследствие лечението се провежда в домашни условия за период от 6 месеца. Лечението се прилага 2 пъти дневно с минимален интервал от 9 часа между отделните приеми.

Във фазата на титриране всяко увеличение на дозата трябва да се контролира и наблюдава от лекар при същите условия, както при прилагането на първоначалната доза. След фазата на титриране дозата се коригира от лекаря в зависимост от промените в теллото на детето. Клинично наблюдение на състоянието на детето и коригиране на дозата се прави най-малко веднъж месечно.

Пиковият ефект на пропранолол върху **сърдечната честота и артериалното налягане** се получава 1-3 часа след приема на началната доза. Поради това тези показатели се регистрират **преди приема, на 1-вия и на 2-рия час след първата доза**. Това се прави и при всяко последващо повишаване на дозата. Стойности по-ниски от минималните за дадената възраст или спад с 30% от изходните стойности, налагат консултация с детски кардиолог.

За да се избегне риска от хипогликемия, пропранолол трябва да се прилага **по време на или непосредствено след хранене**.

При децата с остро заболяване, протичащо с бронхоспазъм, намален прием на храна, повръщане или диария, лечението трябва временно да се спре. Възможно е прилагането на бета-2 агонисти и инхалаторни кортикостероиди. Повторното прилагане на пропранолол може да започне, когато детето се е възстановило напълно; в случай на рецидив, лечението трябва да се преустанови окончателно.

Продължителността на лечението зависи от терапевтичния ефект. Най-значително подобрене от пропранолол се наблюдава 3-4 месеца след започване на терапията. За да се избегне рецидив, трябва да се покрие пролиферативната фаза. Последната обикновено достига своя максимум през петия месец и може да продължи до 8<sup>ми</sup>-12<sup>ти</sup> месец. Средната продължителност на лечението е 6 месеца с възможност за удължаване за още 6 месеца при липса на очаквания ефект или рецидив. При малка част от

пациентите, показващи рецидив на симптомите след прекратяване на лечението, лечението може да се започне отново при същите условия със задоволителен отговор.

### **Критерии за оценка на ефективността**

Успехът на лечението се определя като пълно или почти пълно изчезване на целевия хемангиом, който е оценен чрез заслепени централизирани независими оценки, направени въз основа на снимки на 24-та седмица при липса на преждевременно прекратяване на лечението. При около 20% се налага провеждане на втори курс на лечение.

## Раздел IX.

### АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

МКБ кодове: I 10; I15.0; I15.1; I15.2; Q25.1

Артериалната хипертония (АХ) е водеща причина за свързаните със сърдечно-съдовата система болестност и смъртност при възрастни. В кърмаческа и ранна детска възраст тя е типичен симптом на бъбречно, сърдечно или ендокринно заболяване. В по-късна възраст на преден план излиза първичната АХ (ПАХ), съчетана често с положителна фамилна анамнеза и наднормено тегло. Честотата на АХ в детска възраст е около 5%. Епидемиологични проучвания показват нарастване на ПАХ в последните десетилетия и това се свързва с епидемията от затлъстяване.

#### 1. Дефиниция

АХ при деца и юноши се класифицира съобразно стойностите на измереното АН от перцентилни таблици, разработени на база пол, възраст и ръст (приложение 1 и 2). В съвременната класификация за АХ стойностите за юноши над 16-годишна възраст съответстват на тези при възрастни (табл. 4).

Табл. 4. Класификация на артериалното налягане при деца и юноши

категория	0-15 години САН и/или ДАН (перцентили)	Над 16 години САН и/или ДАН (mm Hg)
Нормално	< 90	<130/85
Високо нормално	≥ 90 до < 95	130-139/85-89
Артериална хипертония	≥ 95	> 140/90
I степен хипертония	95 – 99 + 5 mm Hg	140-159/90-99
II степен хипертония	> 99 + 5 mm Hg	160-179/100-109
Изолирана систолна хипертония	САН ≥ 95 и ДАН < 90	≥ 140/< 90

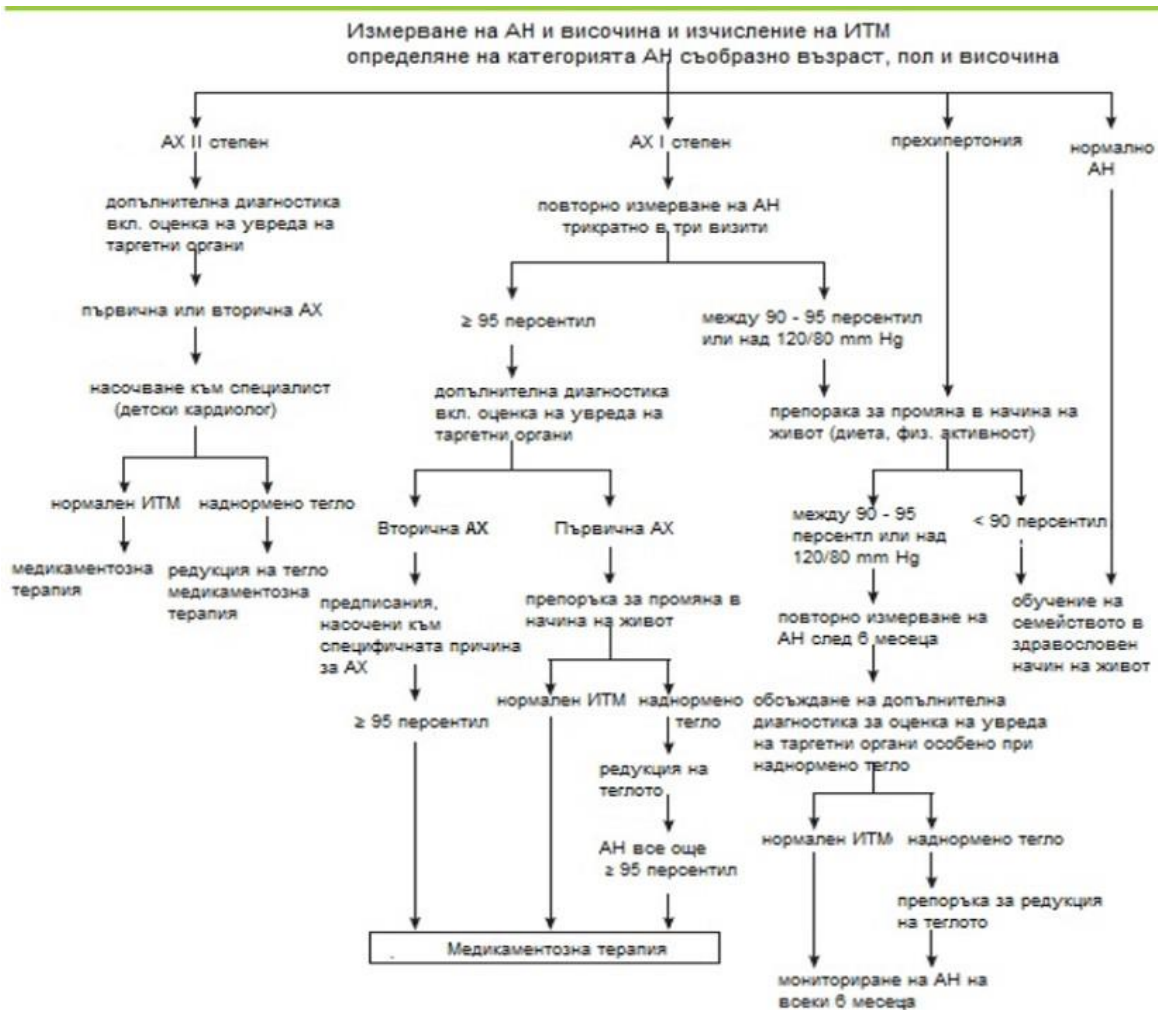
#### 2. Етиология на АХ в детска възраст

АХ се категоризира като ПАХ или есенциална, когато липсва установима причина и вторична АХ (ВАХ), при подлежаща причина за повишеното АН. ПАХ е понастоящем най-честата причина за АХ при юноши и млади възрастни. Тя обикновено е лекостепенна (I степен) и е съчетана с позитивна фамилна анамнеза и наднормено тегло. ВАХ трябва да се има пред вид в ранна детска възраст, при деца с II ст АХ и деца с клинични данни, насочващи към системно заболяване, съчетано с хипертония.

#### 3. Клинична изява

Най-често АХ в детска възраст протича асимптомно. В по-редки случаи са налице главоболие, замайване, епистаксис, затруднения в концентрация и внимание или шум в ушите. Диагностичната оценка цели откриване на вторична АХ, рискови фактори за АХ, признаци за увреда на таргетни органи. Прецизната диагноза се основава на подробни анамнеза и физикално изследване, както и използване на пакети от лабораторни и инструментални изследвания.

4. Алгоритъмът за поведение и проследяване при дете с АХ е в зависимост от измерените стойности на АН и е показано на фиг. 4.

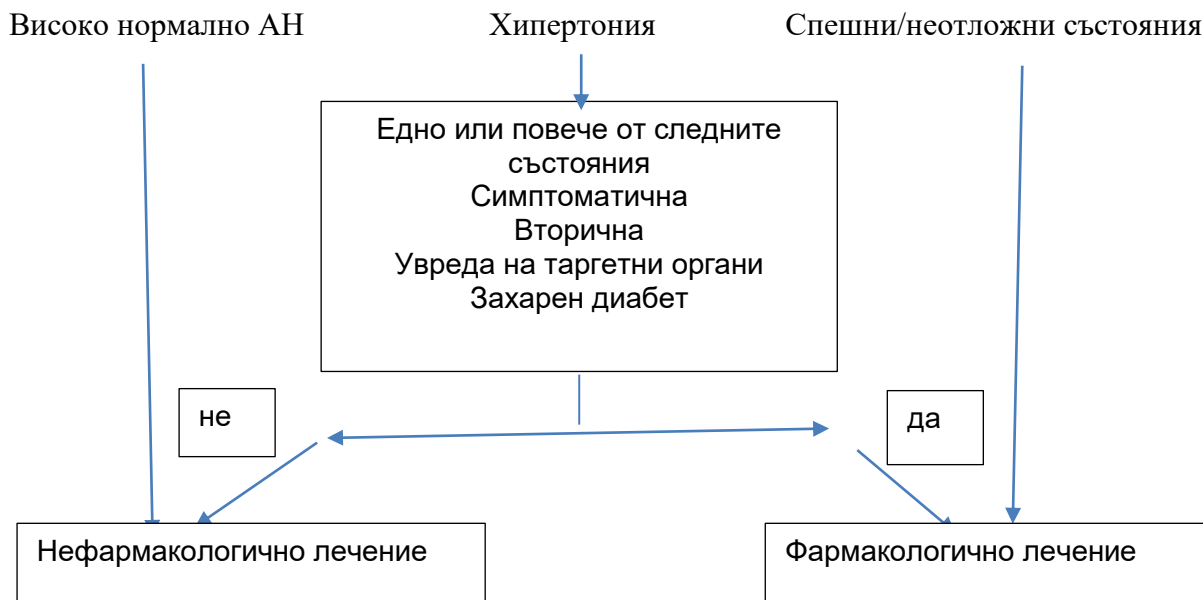


Фиг. 4. Алгоритъм на поведение при дете с артериална хипертония

**Терапевтичният подход** към АХ в детска възраст включва нефармакологично и фармакологично лечение. Решението за това кога да се започне фармакологично лечение зависи от стойностите на АН, типа АХ, данните за увреда на таргетни органи и в спешните и неотложни състояния ( фиг. 5)

**5. Цел на лечението** при деца с АХ (за офисни, домашни и 24-часови измервания на АН) е нормализиране на АН. Препоръчват се следните перцентилни стойности:

- Общо за децата с АХ
  - АН - цел < 95 перцентил
  - < 90 перцентил (оптимално)
- Захарен диабет I и II тип
  - АН – цел < 90 перцентил
  - < 75 перцентил при деца с ХБЗ без протеинурия
  - < 50 перцентил при деца с ХБЗ с протеинурия
- Деца с ХБЗ
  - АН – цел < 75 перцентил при деца без протеинурия
  - < 50 перцентил при деца с протеинурия



Фиг. 5. Кога да се стартира фармакологично лечение. Персистиращата АХ, независимо от приложеното нефармакологично лечение, налага стартиране на лекарствена терапия

**6. Нефармакологично лечение** (показано при всички пациенти с АХ); то е лечение на първи избор с деца и юноши с ПАХ I степен в първите 6 месеца след поставяне на диагнозата.

### 6.1. Общи препоръки

- Промени в начина на живот (физическа активност и диета), приспособени към характеристиките на индивида и семейството
- Включване в процеса на цялото семейство
- Насърчаване на среда без тютюнев дим през целия живот
- Осигуряване на образователни и обучителни материали
- Поставяне на реалистични цели

### 6.2. Цели

#### 6.2.1. Индекс телесна маса (ИТМ)

ИТМ < 85 перцентил: поддържане на ИТМ за предпазване от наднормено тегло  
 ИТМ 85-95 перцентил: поддържане на теглото (по-малки деца) или постепенно намаляване на теглото (юноши) за намаляване на ИТМ < 85 перцентил  
 ИТМ > 95 перцентил: постепенна загуба на тегло (1-2 кг/месец) за постигане на стойност < 85 перцентил

#### 6.2.2. Физическа активност

Деца и младежи на възраст 5-17 години трябва да имат физическа активност с умерен до силен интензитет най-малко 60 минути дневно;  
 времетраене над 60 минути осигурява допълнителни здравни ползи;  
 По-голямата част от физическата активност трябва да е аеробна;  
 Избягване активности в седнало положение повече от 2 часа дневно;  
 Ограничаване на състезателните спортове само при неконтролирана АХ II степен.

#### 6.2.3. Диета

DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension): ограничаване на месо, мазнини, холестерол, наситени мазнини; сол, газирани напитки; високо количество протеини, риба, домашни птици, пълнозърнести храни, фибри, калий, калций, магнезий; плодове, зеленчуци.

Ограничаване приема на сол.

**7. Фармакологично лечение** трябва да се започне при липса на достигане исканите нива на 1 седмица (II степен АХ), 3 месец (I степен АХ) или 6 месеца (високо нормално АН) от прилаганото нефармакологично лечение.

Класове лекарствени продукти:

- A.** инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторни блокери (АРБ)
- B.** Бета блокери (ББ)
- C.** Антагонисти на калциевите канали (КА)
- D.** Диуретици
- E.** Алфа 1 рецепторни антагонисти
- F.** Централни алфа 2 рецепторни агонисти
- G.** Вазодилататори

**Лекарствени продукти на първи избор:**

- АСЕ – captopril, enalapril, lisinopril
- АРБ – candesartan, losartan, valsartan
- КА - amlodipine
- ББ - atenolol, metoprolol, propranolol

**Лекарствени продукти на втори избор/комбинирана терапия**

- Диуретици- furosemide, spironolactone
- Алфа 1 рецепторни антагонисти- prazosine
- Централни алфа 2 рецепторни агонисти - Clonidine
- Вазодилататори – minoxidil

Специфичните правила за стартиране на терапията и препоръчвани максимални нива, както и показания/противопоказани за използване на лекарствени продукти от различни класове са представени на табл. 5 и 6.

Комбиниране на антихипертензивни лекарствени продукти (фиг. 6)- комбинират се препарати от различни групи с допълващ се ефект. Противопоказано е комбиниране на АСЕ и АРБ.

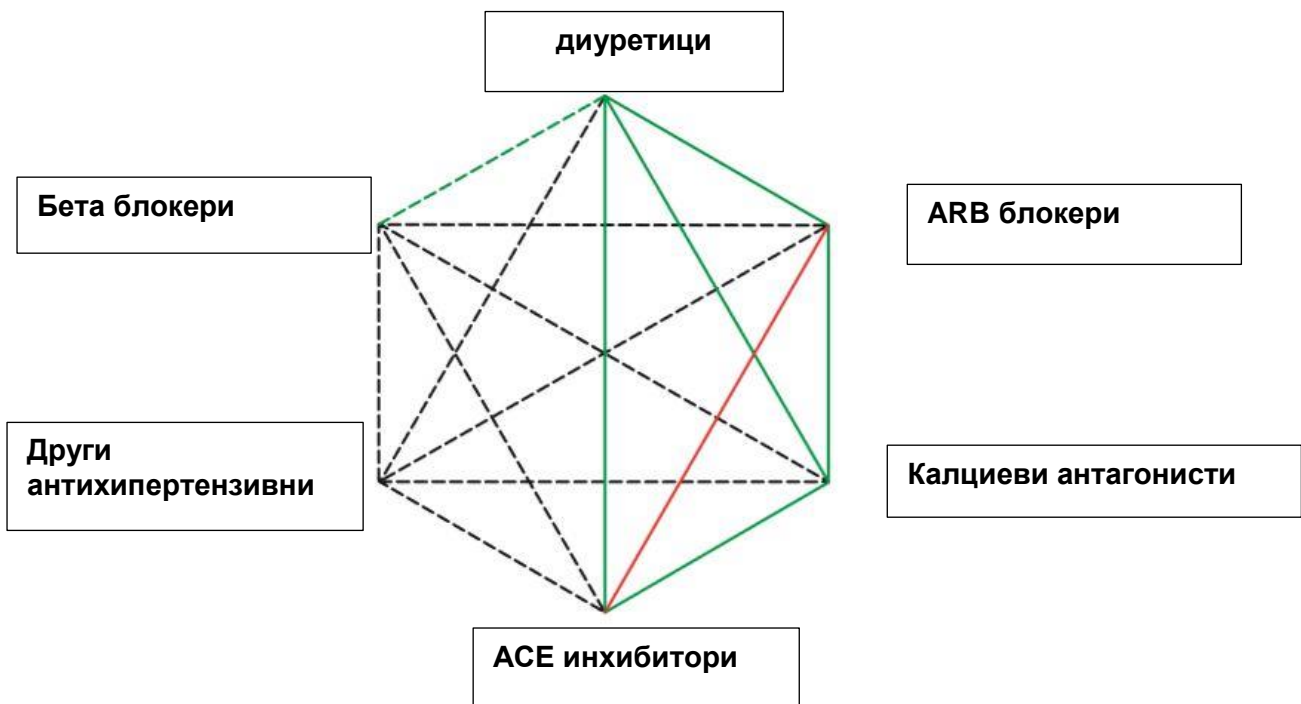
Основно правило за **комбиниране на антихипертензивни лекарствени продукти:**

A + B или C + D

При резистентна хипертония

A + C + D + потърси консултация

- При повишени ренинови нива – терапия на първи избор – АСЕ/АРБ и бета блокери
- При състояния на обемно обременяване – диуретици и калциеви антагонисти



Фиг. 6. Препоръки за комбинация на антихипертензивни лекарствени продукти (в зелено – препоръчвана комбинация, пунктир – възможна комбинация, в червено-комбинация, която не се препоръчва)

#### Принципи на медикаментозна терапия

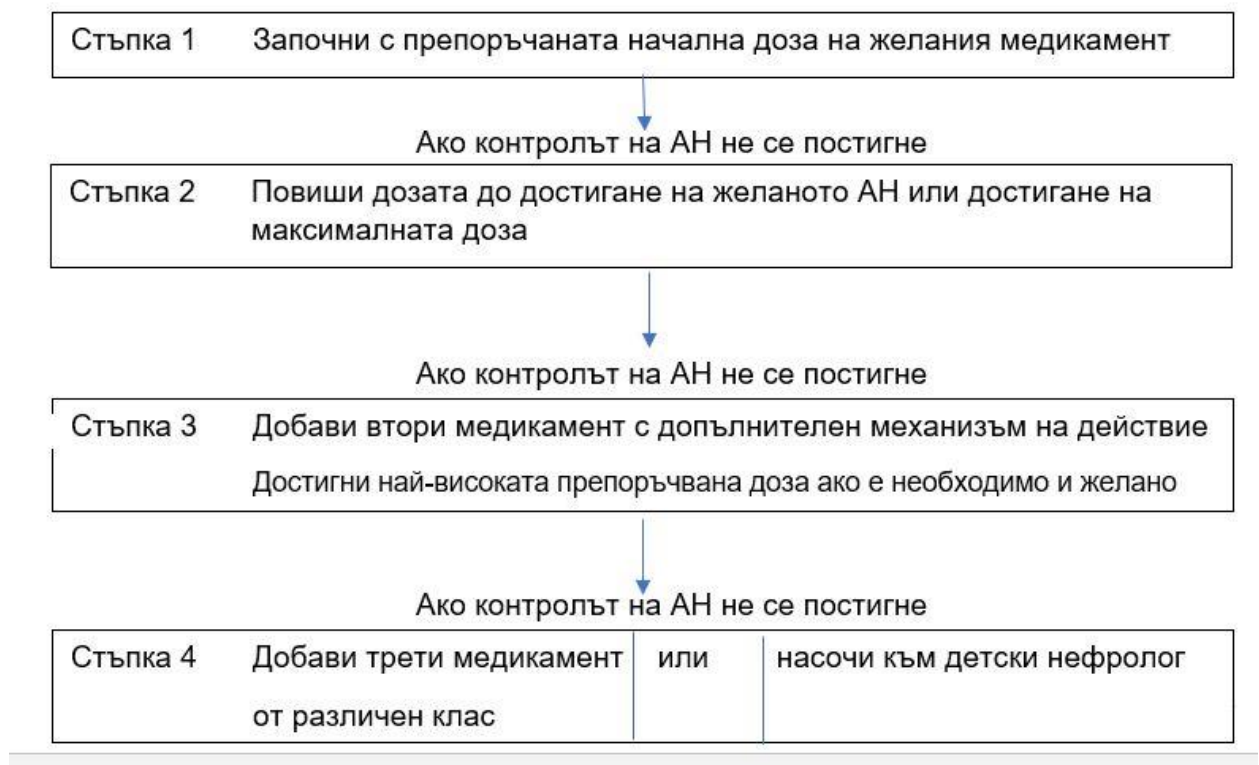


Табл. 5. Антихипертензивни лекарствени продукти при деца и юноши

Клас лекарствен продукт	препарат	Препоръчвана дневна стартова доза	Максамална дневна доза	Интервал на приемане
АСЕ	<b>Captopril</b>	0,3 -0,5 mg/kg/доза	6 mg/kg	2 – 3 пъти дн

	<b>Enalapril</b>	0,08 -0,6 mg/kg	6 mg/kg	1 път дневно
АРБ	<b>Candesartan</b> <b>Losartan</b>  <b>Valsartan</b>	0,16 -0,5 mg/kg 0,7 mg/kg до 50 mg  0,4 mg/kg	1,4 mg/kg до 100 mg 40-80 mg	1 път дневно 1-2 пъти дневно 1 път дневно
Калциеви антагонисти	<b>Amlodipine</b> <b>Nifedipine</b>	0,25 -0,5 mg/kg 0,06 -0,3 mg/kg	5-10 mg 3 mg/kg до 120 mg	1 път дневно 1-2 пъти дневно
Бета блокери	<b>Atelolol</b> <b>Metoprolol</b> <b>Propranolol</b>	0,5 -1 mg/kg 0,5 -1 mg/kg 1 mg/kg	2 mg/kg до 100 mg 2 mg/kg 4 mg/kg до 640 mg	1-2 пъти дневно 1-2 пъти дневно 2 -3 пъти дневно
Диуретици	<b>Furosemide</b> <b>Spirolactone</b>	0,5 – 2 mg/kg 1 mg/kg	6 mg/kg 3,3 mg/kg до 100 mg	1-2 пъти дневно 1-2 пъти дневно
Централни алфа агонисти	<b>Clonidine</b>	0,2 mg/kg	2,4 mg	2 пъти дневно
Периферни алфа блокери	<b>Prazosin</b>	0,05 - 0,1 mg/kg	0,5 mg/kg	3 пъти дневно

Препоръки за лечение при специфични заболявания/ състояния

- Бъбречна недостатъчност: АСЕ или АРБ (предотвратява протеинурия) с/без диуретици (лечение на отоци)
- Затлъстяване, метаболитен синдром, ЗД: АСЕ или АРБ (при метаболитно позитивни) или Калциеви антагонисти (неутрални). Бета блокери и тиазидни диуретици да се избягват (метаболитно неактивни)
- Сърдечна недостатъчност: АСЕ или АРБ в комбинация с ББ и диуретици
- Коарктация на аортата: хирургия или интервенционално лечение. При липса на рестеноза след хирургия, без специфична препоръка за лекарствен продукт.
- Мигрена: ББ или калциеви антагонисти
- Обструкция на горни дихателни пътища: лечение на подлежащата причина

Табл. 6. Специфични състояния, при които са показани или противопоказани препарати от групи антихипертензивни препарати

Антихипертензивен клас	показания	противопоказания
<b>АСЕ и АРБ</b>	Хронично бъбречно заболяване Захарен диабет Микроалбуминурия Първична АХ при наднормено тегло	Билателарна стеноза на бъбречни артерии * Стеноза на бъбречна артерия на единствен бъбрек* Хиперкалемия* бременност*
<b>Калциеви антагонисти</b>	След бъбречна трансплантация Мигрена Коарктация на аортата	Сърдечна недостатъчност

<b>Бета блокери</b>	Коарктация на аортата Сърдечна недостатъчност мигрена	Бронхиална астма* Диабет Състезателен спорт
<b>Бримкови диуретици</b>	Сърдечна недостатъчност	
<b>Калий съхраняващи диуретици</b>	хипералдостеронизъм	Хронична бъбречна недостатъчност* Състезателен спорт
<b>Интравенозни вазодилататори</b>	Животозастрашаващи състояния	

\* абсолютно противопоказание

## Раздел X. ХИПЕРТЕНЗИВНА КРИЗА

Хипертензивната криза (ХК) е внезапно повишаване на АН. Прагът е в зависимост от подлежащото състояние. ХК се извява като неотложно или спешно състояние.

*Хипертензивна спешност* е ХК със съществуваща или заплашваща органна увреда на централна нервна система, бъбреци и/или сърдечно-съдова система. Дефиницията на спешното състояние зависи не толкова от абсолютното ниво на АН, колкото от клиничното състояние, като съпътстващи енцефалопатия, хемолитико уремичен синдром, състояние след бъбречна или сърдечна трансплантация, аневризма или дисекция на аортата и бременност. Много автори приемат, че ХК е налице при стойност на АН над 20% от границите за АХ II степен което съответства на систолно АН над 178 mm Hg за деца дан 16-годишна възраст.

*Хипертензивна неотложност* е ХК без увреда или заплашваща увреда на крайни органи. Тя трябва да се лекува бързо, съобразно препоръките за поведение при АХ. Много вероятна е ВАХ, което налага задълбочени изследвания. След уточняване на причината се започва перорално фармакологично лечение.

В детска възраст ХК е рядко състояние, характерно за ВАХ. Типични състояния, протичащи с ХК са хемолитико-уремичен синдром, остра бъбречна недостатъчност, изостряне на вродено бъбречно заболяване, реноваскуларно заболяване, ендокринен тумор (феохромцитом, болест на Кон, Болест на Къшинг и др.) ятрогения (обемно обременяване), интоксикация, употреба на забранени субстанции, бременност, еклампсия, инсулт, повишено интраниално налягане, парадоксална хипертония след операция за коарктация на аортата.

Типична клинична изява на ХК са: инсулт; загуба на съзнание; нарушение на паметта; дезориентираност; зрителни нарушения; слепота; олиго/анурия; гръдна болка; белодробен едем; дисекция на аортата; еклампсия.

**Лечение на ХК** се извършва в детско интензивно отделение. Едновременно с диагностичните процедури се осигуряват постоянно наблюдение на жизнените показатели и АН и се започва лечение с интравенозни антихипертензивни лекарствени продукти в постоянна инфузия. Необходимо е титриране на дозата, съобразно стойностите на АН. Цел на началното лечение е да се постигне спад на АН с 25-30% за първите 6-8 часа с изключение хепертензивната енцефалопатия, където спадът на АН трябва да е само около 15%. По този начин се избягва внезапния спад в перфузионното налягане, което може да причини катастрофална мозъчна исхемия. Желетелно е осигуряване на два венозни пътя- за прилагане на антихипертензивен лекарствен продукт и за венозни вливания в случай на значим спад на АН. Нормализиране на АН се постига в следващите 24-48 часа. След нормализиране на АН, парентералния лекарствен продукт се заменя с перорален, съгласно препоръките за лечение на АХ (табл.5) .

Табл. 7. Антихипертензивни лекарствени продукти при хипертензивна спешност

Клас /медиамент	Път/доза	Начало на действие	забележка
<b>Директен вазодилататор</b>			

Natrium nitropruside	IV инфузия 0,5-8µg/kg/min	секунди	Инактивира се от светлина
<b>Централен алфа агонист</b> Clonidine	IV болус 2-6 µg/kg/доза	10 мин.	Сухота в устата, седирание и ребаунд АХ
<b>Бримков диуретик</b> Furosemide	IV болус 0,5-5 mg/kg/доза	В минути	Хипокалемия
<b>АСЕ инхибитор</b> Enalapril	IV болус 0,005-0,01 mg/kg/доза	15 мин	Противопоказан при съмнение за билатерална стеноза на бъбречни артерии
<b>Бета блокер</b> Esmolol	100-500 µg/kg/мин	секунди	Противопоказан при астма, може да причини брадикардия
<b>Калциев антагонист</b> Nifedipine	Перорално 0,25mg/kg/доза	20-30 мин	Може да предизвика непредсказуема хипотония рефлексна тахикардия
<b>АСЕ инхибитор</b> Captopril	Перорално 0,1-0,2 mg/kg/доза	10-20 мин	Противопоказан при съмнение за билатерална стеноза на бъбречни артерии

Приложение. 1. Персентилни таблици за момчета. Ограденото в каре съответства на референтните стойности за момчета на възраст 16 години или повече, при които се препоръчват референтни стойности на възрастни.

Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Приложение 2. Персентилни таблици за момичета. Ограденото в каре съответства на референтните стойности за момчета на възраст 16 години или повече, при които се препоръчват референтни стойности на възрастни

Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

# ГЛАВА ВТОРА.

## ДЕТСКА ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

### Раздел I.

#### ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ (МКБ E23.0; Orpha code 95494 )

**1. Определение:** Състояние на частичен или пълен дефицит на хормони на адено- и неврохипофизата в резултат на вроден дефект в развитието, вторично увреждане на хипофиза или хипоталамус или при унищожаване на връзката между тях.

#### 2. Класификация:

2.1. Вродени – дефицит на транскрипционни фактори, отговарящи за развитието на хипоталамус-хипофиза и мозъка. Честота 1:8000 новородени.

2.2. Придобити Правилото на 9 “i”

i-atrogenic – най-чест, в резултат на  
лъчетерапия. i-pjury

i-

nvasive

i-

fection

i-solated

i-

schemic

i-

diopatic

i-

mmunologic

i-nfiltrative

#### 3. Клиника:

При придобит панхипопитуитаризъм най-рано отпада секрецията на РХ, следван от половите хормони, ТСХ и най-накрая на АКТХ.

Последици от дефицит на:

РХ - изоставане в растежа; метаболитни нарушения

Полови хормони - липсващ пубертет. При изява по време на пубертета липсва прогресия на пубертетното развитие. При момичета с менархе настъпва вторична аменорея, а при момчета - намалено окосмяване в андроген-зависимите зони и редуцирана мускулна маса.

Тиреоидни хормони - изоставане в растежа, намалена концентрация/намалена училищна успеваемост, запек, непоносимост към студ, затлъстяване

Кортикостероиди - сутрешни хипогликемии, ортостатизъм, гадене, нарастваща уморемост в рамките на деня, редукция на телло.

АДХ - полидипсо-полиурия.

#### 4. Диагноза:

- 4.1. АКТХ и сутрешен кортизол; СКУ
- 4.2. TSH и fT4
- 4.3. Пролактин
- 4.4. IGF-1
- 4.5. Пубертетна възраст - LH , FSH, тестостерон/естрадиол
- 4.6. Рентгенография на китка за костна възраст
- 4.7. Диуреза, уринен и плазмен осмолалитет
- 4.8. МРТ на ЦНС

При увреда на хипофиза - ниски тропни и периферни хормони.

При увреда на ниво Хипоталамус - нормални/ниски тропни хормони с ниски периферни хормони и висок пролактин.

#### 5. Диагностични тестове:

5.1. Тест с инсулинова хипогликемия - РХ над 10 ng/ml изключва хипосоматотропизъм. При стойност под 10 ng/ml е необходимо потвърждение с втори тест – аргинин, клонидин или глюкагон (според изискванията на НЗОК).

Нарастване на кортизола 2-3 пъти над изходния изключва хипокортицизъм.

5.2. LH-RH тест – основно роля при ДД на конституционално изоставане в растежа и пубертетното развитие и хипогонадотропен хипогонадизъм при момчета.

Често децата с начално пубертетно развитие дават предпубертетен отговор на теста, т.е. не може изцяло да се разчита на него.

Ако в рамките на теста:

- LH е над 5 IU/L или LH>FSH, това изключва хипогонадизъм.
- FSH и LH < 0.8 IU/L е в подкрепа на хипогонадизъм.

*Ако при костна възраст 13 г. при момиче и 15 г. при момче липсва пубертетно развитие, половите хормони са в предпубертетни стойности и DHEA-S е в стойност, отговаряща на календарната възраст /има аксилархе и пубархе/, то със сигурност се касае за хипогонадотропен хипогонадизъм и не е необходим тест.*

#### 6. Лечение:

##### 6.1. Хормонзаместителна терапия

Поетапно - първо се замества дефицитът на кортикостероиди, след това антидиуретичен хормон, тиреоидният дефицит, този на растежен хормон и накрая на половите хормони.

##### 6.1.1. Кортикостероиди:

- Hydrocortisone\* – първо средство на избор в доза 8-10 mg/m<sup>2</sup>/ден на три приема. Предпочитани за лечение на деца са формули Hydrocortisone с възможност за прецизно дозиране - лекарствените продукти Alkindi\* – гранули в капсули за отваряне (0,5 mg; 1,0 mg; 2,0 mg и 5,0 mg) и Efmody\* капсули с удължено освобождаване (5 mg; 10 mg и 20 mg)
- Methylprednisone/Prednisolone - 2 mg/m<sup>2</sup>/ден на два приема
- Prednisone - 2.5 mg/m<sup>2</sup>/ден на два приема

По време на боледуване дозата се увеличава 2 до 3 пъти в зависимост от тежестта на инфекцията.

Странични ефекти - ятрогенен Кушинг синдром

- 6.1.2. Desmopressin (DDAVP) - синтетичен аналог на АДХ  
Minirin, Miram таблетки от 0.1 mg и 0.2 mg  
Назален спрей - 2.5 до 10 µg на доза  
Назални капки - 1 до 10 µg на доза  
Сублингвални разтворими форми - 60 µg, 120 µg, 240 µg  
Ампули - 4 µg/ml

Стартира се с по-ниска доза еднократно вечер и постепенно се увеличава дозата и броя приеми до ефект.

Странични ефекти - хипонатриемия с водна интоксикация или миелинолиза (в резултат на бърза корекция) в различни зони на мозъка с неврологични последици.

*Стартиране на лечение с АДХ при некоригиран кортизолов дефицит увеличава риска от хипонатриемия!*

- 6.1.3. Щитовидни хормони (L-thyroxin tabl. 50, 75, 100, 150 µg, Euthyrox 25, 50, 100 µg) - започва се с 25 µg сутрин на гладно и постепенно се повишава до достигане на адекватна заместителна доза.

- 6.1.4. Рекомбинантен растежен хормон – 0.025-0.035 mg/kg/ден подкожно за предпубертетна възраст и до 0.07 mg/kg/ден за пубертетна възраст.

Препарати на човешки рекомбинантен растежен хормон (Somatropin):

Генотропин (Genotropine GoQuick 5.3 mg; Genotropine GoQuick 12 mg) Омнитроп (Omnitrope 5 mg/1.5 ml; Omnitrope 10 mg/1.5 ml); Сайзен, нордитропин, хуматроп, и др. препарати – нерегистрирани или неналични у нас.

Съществуват няколко препарати за едноседмично приложение с приключили или приключващи клинични изпитвания, чиято маркетингова оторизация предстои (Соматрогон/Engenla, Сомапацитан/Sogrova, Транскон/Skytropa). От вече публикуваните данни от клинични изпитвания за клинична ефикасност и профил на безопасност, вкл. при деца, и от наличния опит в нашата страна е ясно, че освен ефективни и безопасни, тези препарати силно подобряват придържането към терапията на пациентите и оттам, резултатите от лечението.

*Да се има предвид че стартирането на лечение с РХ може да провокира изявата на предхождащ латентен хипотиреоидизъм и хипокортицизъм!*

Странични ефекти /много редки/ - доброкачествена интракраниална хипертензия, сколиоза, епифизиолиза на главичката на бедрената кост, панкреатит.

- 6.1.5. Полови хормони (пълната номенклатура на лекарствените средства е описана в глава „Хипогонадотропен хипогонадизъм“).

### 6.1.5.1. Тестостерон

- Трансдермален гел 5g - най-близък до физиологичния ефект. Стартира се с 2.5 g през ден за 6 месеца

2.5 g ежедневно 6-12 мес 5 g ежедневно

- Депо-препарати 250 mg за мускулно приложение  
Стартира се с 50 mg/месечно за 6 мес.; следват 100 mg/мес. за 6-12 мес и 250 mg/мес, вкл. като заместителна доза при мъже.

Стимулиране нарастване на тестисите при вече напреднало пубертетно развитие.

- Спира се терапията с тестостерон.

- рекомбинантен FSH 75 IU - три пъти седмично подкожно за 6 мес.

- добавя се hCG 1000 U до 2500 U мускулно 2-3 пъти седмично за 6-12 мес.

- След 6-12 мес. на комбинирана терапия нормална сперматогенеза може да се поддържа само с hCG.

- Терапия с GnRH чрез помпа, имитираща физиологичната секреция в случаи на интактна хипофиза.

Дали терапията ще започне с тестостерон или с гонадотропни хормони, зависи от възрастта на пациента и поставените цели.

### 6.1.5.2. Естрогени

- Трансдермални пластири - 25, 50, 75,100 µg Пластирите се сменят на 4 дни

Стартира се 12.5 µg за 3-6 мес. и постепенно се повишава според ефекта.

Нова стратегия - 6.25 µg (1/4 пластир) при тегло над 55 кг. и 1/8 от пластира при тегло под 55 кг. Постава се в 22 ч. вечерта и се премахва в 8 ч.на следващата сутрин. При достигане на II ст. по скалата на Танер за пубертетно развитие дозата се удвоява. Доказано най-ефективен за постигане на адекватни за ранен пубертет нива на естрадиол в кръвта.

- Перорални препарати - 1 mg; 2 mg

Стартира се с 0.25 mg ежедневно и постепенно се повишава според ефекта.

### 6.1.5.3. Гестагени

Добавят се 2-2.5 години след естрогените или по-рано при наличие на менструално кървене.

Прогестеронов тест - след 2 години лечение с естрогени 2 пъти по 10 mg за 10 дни

Ако няма менструално кървене, се повтаря след 6 мес.

Ако има такава, най-удобно е да се премине на лечение с комбиниран естроген/гестаген препарат.(ОКЦ)

## 6.2. Лечение на основното заболяване при вторичен хипопитуитаризъм

### Мониториране:

1. Глюкокортикоидна терапия - растежна скорост, ВМІ, АН, костна възраст,

кожни промени - стрии, акне, лабораторни – СКУ, плазмена глюкоза, йонограма, липиден профил.

2. Лечение с АДХ - диуреза, вкл. фракционирано, уринен и плазмен осмолалитет.
3. Тиреоидни хормони - ниво на fT4, който трябва да е в горните граници на нормата.
4. Растежен хормон – растежна скорост, нива на IGF-1, който трябва да е в горните граници на нормата за възрастта, пола и пубертетния стадий; странични явления (глюкозен метаболизъм чрез HbA1c% и др.).
5. Тестостерон - серумно ниво преди следващата инжекция при мускулно приложение и най-рано 1 седмица след промяна на дозата при трансдермално приложение. Периодичен контрол на ПКК, чернодробна функция и липиден профил.
6. Естрогени - серумно ниво на естадиол и пубертетни признаци.

## **Раздел II.**

### **ВРОДЕН ХИПОГОНАДОТРОПЕН ХИПОГОНАДИЗЪМ**

**(МКБ E23.0, ОРНА: 238666, 478, 174590, 181390, 3157, 921, 95702, 110)**

**1. Въведение:** Вроденият хипогонадотропен хипогонадизъм (ВХХ) се дължи на нарушение на синтеза, секрецията или действието на гонадотропин рилинзинг хормона (GnRH). Характеризира се с късен или липсващ пубертет и нарушения на фертилитета. Може да бъде изолиран или съчетан с други аномалии – цепки на устните и небцето, агенезия на зъбите, аномалии на ушите, бъбречна агенезия, скелетни аномалии и други. Комбинацията от ВХХ и аносмия или хипоосмия е известна като синдром на Kallmann. ВХХ се среща 3-5 пъти по-често при мъжкия пол. При 10-20 % от пациентите може да има спонтанно възстановяване на секрецията на GnRH и репродуктивната функция.

## **2. Форми на ВХХ**

- 2.1. Дефицит на GnRH с нарушение на обонянието
  - Синдром на Kallmann
- 2.2. Изолиран дефицит на GnRH (нормално обоняние)
  - Нормоосмичен ВХХ
- 2.3. Комплексни синдроми, включващи ВХХ
  - Комбиниран дефицит на хипофизарни хормони
  - Септо-оптична дисплазия
  - CHARGE синдром
  - Вродена надбъбречна хиполазия с ХХ
  - Синдром на Bardet-Biedl
  - Други

## **3. Клинична картина и диагноза**

**3.1. В детска възраст:** При момчета – крипторхизъм и микропенис. При момичета – няма специфични клинични симптоми.

**3.2. В юношеска възраст: Късен пубертет** – обем на тестисите < 4 мл при момчета на възраст 14 г.; липса на телархе при момичета на възраст 13 г. В повечето случаи има пълна липса на пубертетно развитие, много по рядко се наблюдава арест на пубертета след нормалното му начало. Липсва пубертетен растежен скок. Пациентите имат евнухоидни телесни пропорции. При момчетата

липсва или има минимална вирилизация и либидото е ниско. При момчетата най-честите оплаквания са липса на бюст и първична аменорея. Пациентите често имат ниско самочувствие, нарушено психо-сексуално развитие и понякога проблеми с половата идентичност. При синдромния ВХХ може да се установят цепки на устните и небцето, нарушено обоняние (синдром на Kallmann), нарушение на слуха, бимануална синкинезия (огледални движения), крипторхизъм, микропенис и др.

**3.3. При възрастни:** Понякога ВХХ се диагностицира в зряла възраст по повод на инфертилитет или остеопоротични фрактури. Късната диагноза може да се дължи на неразпознаване навреме или нежелание на пациентите да търсят медицинска помощ.

**4. Лабораторна диагностика:** Хормонален анализ (08:00-10:00 ч.) – LH, FSH, тестостерон или естрадиол, пролактин, FT4, TSH, кортизол, IGF-1 и IGFBP3; Специални ендокринни тестове – серумен инхибин В, АМН, INSL3, GnRH и/или hCG тест; Спермограма; Чернодробна функция, бъбречна функция, възпалителни маркери (трансаминази, урея, ПКК, CRP, СУЕ, фекален калпротектин); Скрининг за целиаксия; Скрининг за натрупване на желязо (феритин, ТЖСК и др.)

**5. Образна диагностика:** Костна възраст; ЯМР на мозъка – хипоталамо-хипофизарни лезии, олфакторни булбуси и сулкуси, оптични нерви, вътрешно ухо; Ехография – тестиси, матка, яйчници, бъбреци (унилатерална агенезия); Остеодензитометрия (DEXA).

**6. Генетична диагностика:** Кариограма; Array CGH (Comparative Genome Hybridization); Генетичен скрининг – мутации на специфични гени (KAL1, GNRHR, KISS1R, TACR3, PROKR2 и др.).

## **7. Лечение на ВХХ.**

### **7.1. Цели**

**В кърмаческа и детска възраст:** При засегнатите **момчета** лечението се фокусира върху тестикуларния десцензус и растежа на пениса. Съвременните препоръки са хирургична орхидопексия между 6-12 мес. възраст. За лечение на микропенис се прилагат краткотрайни курсове с **тестостерон (дихидротестостерон или тестостеронов естери)** в ниска доза при пациенти на възраст между 1-6 мес. – например 25 mg i.m. мес. за 3 месеца. Като страничен ефект може да се наблюдават ерекции, но поради кратката продължителност на лечението то не води до вирилизация и поява на вторични полови белези.

**При подрастващи и при възрастни:** Целта на лечението е да се индуцират вирилизация или естрогенизация и нормално сексуално функциониране, да се стимулира растежа, да се подобри костното здраве, да се осигури фертилност и да се подобри психологичното и емоционалното състояние на пациентите.

### **7.2. Видове препарати**

#### **7.2.1. Андрогени:**

**7.2.1.1. Omnadren, 250 mg маслен разтвор за интармускулно приложение.** Една ампула от 1 ml съдържа Testosterone propionate 30 mg, Testosterone phenylpropionate 60 mg, Testosterone isocaproate 60 mg и Testosterone decanoate 100 mg.

#### **7.2.1.2. Androgel, 50 mg, гел в саше за приложение върху кожата.**

Едно саше съдържа 50 mg Testosterone.

**7.2.1.3. Undestor, 40 mg, капсули.** Една капсула съдържа 40 mg Testosterone undecanoate.

#### **7.2.2. Естрогени:**

**7.2.2.1. Estrofem, 1 и 2 mg, филмирани таблетки.** Всяка таблетка съдържа 1 или 2 mg Estradiol hemihydrate.

**7.2.2.2. Dermestril, 25, 50 и 100 µg** трансдермални пластири. Всеки пластир съдържа 25, 50 или 100 µg Estradiol hemihydrate и отдава по 25, 50 или 100 µg estradiol за 24 ч.

**7.2.2.3. Climara,** трансдермални пластири. Всеки пластир съдържа 3,9 mg Estradiol hemihydrate. За 24 ч. освобождава 50 µg estradiol.

**7.2.2.4. Oestrogel, 0,06 %, гел за прилагане върху кожата.** Съдържа Estradiol hemihydrate. Едно нанасяне (2,5 g) дневно доставя 1,5 mg estradiol.

#### **7.2.3. Прогестини:**

**7.2.3.1. Duphaston, 10 mg, филмирани таблетки.** Всяка таблетка съдържа 10 mg Dydrogesterone.

**7.2.3.2. Primolut-Nor, 5 mg, таблетки.** Всяка таблетка съдържа 5 mg Norethisterone acetate.

**7.2.3.3. Orgametril, 5 mg, таблетки.** Всяка таблетка съдържа 5 mg Lynestrenol.

**7.2.3.4. Urogestan, 100 mg, меки капсули за перорално и вагинално приложение.**

Всяка капсула съдържа 100 mg Progesterone.

Лечението с андрогени при момчета трябва да започне бързо след поставяне на диагнозата (от 12 годишна възраст). Обикновено се започва с ниски дози, например **50 mg Omnadren** месечно или **10 mg Androgel** през ден или **40 mg Undestor** дневно. Постепенно дозата се повишава да пълната заместителна доза за възрастни в рамките на 18-24 месеца (в зависимост от възрастта при започването на терапията).

#### **Противопоказания и странични ефекти на андрогените**

Противопоказания за лечение с тестостероновите препарати са свръхчувствителност към тестостерон или някои от помощните вещества, суспектен или установен карцином на простатата или на млечната жлеза. Най-честите странични ефекти от тестостероновата терапия са *гинекомастия, акне, агресивност и полицитемия*. При трансдермалната форма може да се наблюдават кожни реакции на мястото на приложение – еритем, суха кожа. Трябва да се вземат мерки и за избягване на тестостеронов трансфер върху други хора, което става при близък кожен контакт. При пероралната форма могат да се наблюдават странични реакции от гастроинтестиналния тракт (гадене, флатуленция), които се дължат на помощната съставка олеинова киселина.

#### **Оценка на ефекта от андрогенната терапия**

По време на лечението се провежда периодично клинично и лабораторно мониториране на пациентите. Клинично се проследяват гениталното развитие, растежа, вирилизацията, сексуалното функциониране. Лабораторното мониториране включва изследване на сутрешното серумно ниво на тестостерона, нивата на LH, FSH и инхибин В, хематокрита, при възрастни пациенти – нивото на PSA.

При момичетата пубертетът се индуцира чрез приложение на перорален или (за предпочитане) **трансдермален естрадиол** (естрадиол хемихидрат). Лечението започва най-рано към 10 годишна възраст, с малки дози – 25 µg Estrofem дневно или 0,05-0,07

µg/kg трансдермален естрадиол през нощта. При по-големи момичета, при които развитието на гърдите е приоритетно, се започва с по-големи дози – 50 – 100 µg Estrofem или 0,08-0,12 µg/kg трансдермален естрадиол. Дозата на естрадиола постепенно се повишава в рамките на 12-24 месеца, след което (или след първото менструално прокървяване) се добавя цикличен гестаген (например 200 mg Urogestan или 10 mg Primolut-Nor или 20 mg Duphaston) за 14 дни от цикъла.

### **Противопоказания и странични ефекти на естрогена и прогестините**

Противопоказания за лечение са наличие на хормонозависими малигнени заболявания (карцином на млечната жлеза, ендометриален карцином), предшестваш или настоящ венозен тромбоемболизъм, активно чернодробно заболяване, свръхчувствителност към лекарствените или помощните вещества, порфирия. Най-честите нежелани ефекти на естрогените и прогестините са напрежение/болки в гърдите, коремна болка, отоци, главоболие; рядко може да има нарушение на зрението, венозем емболизъм, диспепсия, повръщане, флатуленция, холелитиаза, обрив или уртикария. Употребата на естрогени е свързана с повишен риск от карцином на млечната жлеза, като при комбинация с прогестини рискът допълнително се увеличава.

### **Оценка на ефекта от естроген/прогестиновата терапия**

Мониторирането на лечението е клинично (развитие на гърдите, растеж, естрогенизация, феминизиране на тялото, менструация, либидо и сексуално функциониране, костно здраве и др.) и лабораторно (серумни нива на LH, FSH, естрадиол, инхибин В и АМН).

По European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. Boehm, U. et al. Nat. Rev. Endocrinol. 21 July 2015; doi:10.1038/nrendo.2015.112

## **Раздел III.**

### **ДЕЦА, РОДЕНИ МАЛКИ ЗА ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ, БЕЗ ПОСТНАТАЛНО НАВАКСВАНЕ В РАСТЕЖА (МКБ R05.0)**

#### **1. Определение**

Като родени малки за гестационната си възраст (МГВ) деца се определят родените с тегло и/или ръст <2SD спрямо съответния стандарт (за доносни от едноплодни бременности, границите за раждане с малки размери са уточнени при момичета като тегло <2500 g и ръст < 47.5 cm (дължина) , а при момчета – <2750 g, <48 cm. МГВ децата могат да бъдат както доносни, така и недоносни. Представяват според различни източници около 6 до 10% от новородените, като по български данни са около 6.5%. Перинатално предствят някои проблеми, но като цяло са с по-малка заболяемост от недоносените според срока на бременността деца.

#### **2. Диагноза**

Диагнозата се поставя чрез съпоставяне на размерите при раждане с референтен стандарт. Трябва да се има предвид, че някои синдроми и генетични заболявания също водят до раждане с малки за гестационната възраст размери. При някои още при раждането са налице характерни стигми, улесняващи диагнозата (с-м на Patau, Edwards, костни дисплазии и др.). При повечето, обаче, диагнозата изисква или ранно генетично изследване (скрининг), или време за натрупване на синдромните белези (синдром на Silver-Russell, с-м на Turner и др.).

В множество проучвания от различни страни и континенти, вкл. от България, около 10-11% от родените МГВ деца не наваксват постнатално в растежа си. Тези, които успяват, го правят най-често до 3-6 мес. Възраст и най-късно до 3-4 год. Възраст. Родените МГВ деца, особено без постнатално наваксване в растежа, са застрашени от морбидност като възрастни, често на фона на постнатално, започващо предпубертетно

- около 8 год. Възраст, затлъстяване. Сред заболяванията при възрастни преобладават артериалната хипертония, исхемична болест на сърцето и диабет. Други описани по-късни усложнения са изоставане и по-късно (до 18 год. Възраст) наваксване в нервно-психическото развитие, остеопороза и др. Особеност е сравнително ранното, на фона на малки телесни размери, макар и в относително нормална възраст, пубертетно съзряване. При някои синдроми (Silver-Russell, Temple и др.) то настъпва около 8 -9 годишна възраст, но изключително рано, съотнесено към достигнатите ръст и тегло. Сумарният ефект от липсата на наваксване и отн. ранния пубертет е ниският краен ръст, като родените МГВ съставляват  $\frac{1}{4}$  от всички ниски при завършване на растежа и висцералното затлъстяване, свързано с метаболитен и сърдечно-съдов риск.

### 3. Лечение

От много години родените МГВ деца без постнатално наваксване в растежа са обект на лечение с РХ, а от началото на века има официално разрешение за това лечение от Европейските регулаторни органи (EMA) и FDA. Пациентите от първоначалните проучвания вече са достигнали крайния си ръст. Освен свързано с растежа в детството, това лечение представлява превенция на сърдечно-съдовите и метаболитни заболявания в зряла възраст, доказано свързани с лошия пре-и постнатален растеж. При лекуваните с РХ се открива подобрен СС и метаболитен рисков профил, като се предотвратяват по-нататъшни здравни неблагоприятия.

От 2003 г. родените МГВ деца без постнатално наваксване в растежа подлежат на лечение с растежен хормон.

Лечението цели наваксване в растежа на височина и развитието на мускулатурата. При редица синдроми, лечението с РХ води до по-ранно наваксване в нервно-психическото развитие.

#### **Критерии за прилагане на лечение с растежен хормон**

Според европейското разрешение за използване на РХ при МГВ деца трябва да са налице следните критерии, за да се провежда такова лечение:

- Нисък ръст при изследването ( $SDS < -2.5$ ).
- Ръст и/или тегло при раждането  $< -2 SD$ .
- Настоящ ръст  $< -1 SD$  спрямо прицелния (среднородителски) ръст.
- Липса на постнатално наваксване в растежа (растежна скорост  $< 0 SDS$  през предходната година).

- Възраст  $\geq 4$  години, като има редица проучвания и практика в европейските страни за по-ранно начало – около 2 год. възраст.
- Одобрената доза от ЕМА е 0,035 mg/kg/ден, като при липса на ефект тя може да се повишава максимално до 0,067 mg/kg/ден (доза, одобрена от FDA).

#### **Използвани препарати:**

- Човешки рекомбинантен растежен хормон (Somatropin)  
Генотропин (Genotropine GoQuick 5.3 mg; Genotropine GoQuick 12 mg)  
Омнитроп (Omnitrope 5 mg/1.5 ml; Omnitrope 10 mg/1.5 ml)  
Сайзен, нордитропин, хуматроп, и др. препарати – нерегистрирани у нас

Странични явления – главоболие, задръжка на течности, засилване на сколиоза и асептична некроза на стави, повишение на кръвната глюкоза, повишено вътречерепно налягане и др. Всички чести странични явления се мониторират по време на терапията.

Съществуват няколко препарати за едноседмично приложение с приключили или приключващи клинични изпитвания, чиято маркетингова оторизация предстои (Соматрогон/Engenla, Сомапацитан/Sogroya, Транскон/Skytropa). От вече публикуваните данни от клинични изпитвания за клинична ефикасност и профил на безопасност, вкл. при деца, и от наличния опит в нашата страна е ясно, че освен ефективни и безопасни, тези препарати силно подобряват придържането към терапията на пациентите и оттам резултатите от лечението.

**Проследяване на ефекта от лечението.** По отношение на РХ – растежна скорост, костно съзряване, други хормонални нива, HbA1c, при нужда – очни дъна.

При развитие на **ранен пубертет** (или относително ранен според телесните размери и прогнозирания краен ръст), лечението е с LHRH агонисти. То е описано подробно в глава „Преждевременен пубертет”.

#### **Раздел IV.**

### **ПРЕЖДЕВРЕМЕНЕН ПУБЕРТЕТ (МКБ E22.8; E30.1; E30.8)**

По дефиниция това е пубертетно съзряване, което настъпва преди 8 г. у момичета и преди 9 г. при момчета, като е необходимо да е налице поне един вторичен полов белег.

#### **1. Класификация и представяне**

##### ***1.1. Истински (пълен) централен преждевременен пубертет (ЦПП)***

Следва нормалната ос на хипоталамо-хипофизо-гонадно развитие, но настъпва извън нормалната възраст.

- **Идиопатичен ЦПП.** Най-честата форма на ЦПП, с преобладаващо засягане на момичетата, без патологична причина. При фамилни случаи са описани MKRN3 мутации. Протича в нормална последователност, но по-бързо от физиологичното. Във възрастта под 4 - 5 год. обикновено липсва пубархе.
- **Патологичен (вторичен) ЦПП.** Наблюдава се равномерно засягане на момчета и момичета (лезии на ц.н.с., хидроцефалия, хамартома и др.)

##### ***1.2. Периферен (частичен) преждевременен пубертет (псевдопубертет)***

###### **1.2.1. Изосексуален (с вторични полови белези, характерни за съответния пол):**

- Преждевременно телархе. Изолирано увеличение на гърдните жлези, срещано най-често във възрастта до 2 години. Често протича с флукуация в твърдостта и големината на жлезите, както и асиметрично засягане. Физиологично явление, което не изисква лечение. Гърдните жлези не бива да се травмират!
- Телархе вариант. Процесът е по-изразен, като може да има и допълнителни прояви (по-изразено израстване на ръст, ускорение в костното съзряване и лабораторни промени – увеличение в нивото на естрадиол и FSH. Обикновено е преходно, но понякога преминава към ЦПП).
- Свръхизразено адренархе. Адренархето е физиологичен процес на увеличение на секрецията на надбъбречни андрогени и при двата пола около 6 до 8 г. възраст, като по-често се среща при момичета. При някои деца процесът е по-изразен и може да е видим с поява на пубисно и аксиларно окосмяване, и мирис на потта. Не се нуждае от лечение. Удачно е децата да се наблюдават от детски ендокринолог, защото това може да е първата проява на неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ) или синдром на поликистозни яйчници (СПКЯ).
- Преждевременно менархе. Циклично маточно кървене при липса на други пубертетни белези. Може да е свързано с някои синдроми (напр. с-м на McCune-Albright) или други въздействия (напр. при нелекуван първичен хипотиреоидизъм).
- Периферен пубертет при момчета. Появяват се характерните за мъжки пубертет белези, но без увеличение в обема на тестисите. Обикновено се дължи на продуциращи андрогени тумори от тестикуларен, надбъбречен и др. произход, експозиция на тестостерон и на нелекувана ВНХ.

### 1.2.2. Хетеросексуален (с вторични полови белези, характерни за другия пол):

#### *При момичета*

Настъпва вирилизация (окосмяване в типично „мъжки“ области, задълбочаване на гласа, промяна в телесните пропорции). Липсва или изостава развитието на гърдните жлези, както и менархе. Обикновено се дължи на продуциращи андрогени тумори от яйчников и др. произход, неразпозната/нелекувана ВНХ, експозиция на медикаментозен тестостерон (неволна или осъзната) и др.

#### *При момчета*

Феминизация (изтъняване на гласа, изчезване/намаление на окосмяването, уголемяване на гърдните жлези). Обикновено е свързана с феминизиращи адренални аденоми и др., рядка форма на ЦПП.

## 2. Диагноза

**2.1. Ауксология** (ускорена растежна скорост; съобразяване с таргетния ръст). При липса на записани данни за растежа – наблюдение от 3 до 6 месеца минимално.

**2.2. Стадиране по Tanner** на вторичните полови белези.

**2.3. Костна възраст** (ускорена).

**2.4. Хормонални изследвания.** При ЦПП са увеличени LH, FSH и естрадиол/тестостерон. В началните стадии на ЦПП доказателствен може да е само тест с LHRH или LHRH агонист.

**2.5. Ултразвуково изследване на малък таз.** Обръща се внимание на обема на яйчниците (>2 cm<sup>3</sup>), вид на яйчниците, съотношение шийка:тяло на матката, наличие на централно ехо от налична лигавица.

**2.6. Образно изследване на ц.н.с.** Изключва патологични процеси, водещи до

ЦПП, както и да верифицира нормална находка преди започване на лечението при идиопатичен ЦПП (предпочита се ЯМР). Откриването на малки аденоми (до 4 - 5 mm, т. нар. инциденталомии) на ЯМР не е противопоказание за лечение и подлежи на проследяване в следващите 6 - 12 месеца.

**2.7. Допълнителни изследвания** за изключване на други причини (напр. изследване на щитовидни хормони и TSH при данни за първичен хипотиреоидизъм; изследване за чХГ за изключване на секретирани тумори и др.).

### 3. Лечение

#### ***ЦЕНТРАЛЕН ПРЕЖДЕВРЕМЕНЕН ПУБЕРТЕТ***

Лечението на ЦПП се провежда с LHRH агонисти.

##### **3.1. Цели на лечението:**

- 3.1.1. да предотврати ранния пубертетен растежен скок с ранно съзряване на растежния хрущял и така да предпази от нисък краен ръст;
- 3.1.2. да предотврати психологичните и хигиенни последици от твърде ранния пубертет;
- 3.1.3. да предотврати развитието на СПКЯ, описан при нелекувани жени с ранен пубертет.

##### **3.2. Препарати**

**3.2.1. Decapeptyl depot 3.75 mg.** Препаратът представлява triptorelin acetate 3.75 мг и разтворител. Поставя се и.м. на 28 дни, като при невъзможност за потискане на пубертета интервалите на поставяне могат да се съкратят до 21 или до 14 дни. По-често използван напоследък и по-ефективен при същия профил на безопасност е **Decapeptyl depot 11.25 mg**, който се поставя и.м. веднъж на 3 месеца.

**3.2.2. \*Lucrin depot 3.75 mg.** (Leuprorelin acetate). Дозира се от 1 до 4 инжекции месечно (и.м. на 28 дни) в зависимост от теглото на детето и от ефекта, който се преценява периодично. Според кратката характеристика на продукта, най-добре е общата доза да се инжектира наведнъж, но има съобщения и за приложение на 21 и 14 дни. По-често използван напоследък и по-ефективен при същия профил на безопасност е **Lucrin depot 11.25 mg**, който се поставя и.м. веднъж на 3 месеца.

**3.2.3. \*\*Histrelin implant** – използва се в света и основно в САЩ. Високоэффективен в потискане на пубертета, подменя се на 12 месеца.

##### **3.3. Противопоказания и странични явления**

Лечението с LHRH агонисти няма абсолютни противопоказания, освен алергични реакции към препаратите.

Описани са малко странични явления – силно главоболие до pseudotumor cerebri, алергични реакции и др.

##### **3.4. Особени категории**

Има състояния, при които пубертетът не настъпва в посочените по-горе възрасти, но е патологично ранен на фона на достигнатия ръст и степен на зрелост. При тези

състояния международните консенсуси изискват да се прилага временно лечение с LHRH агонисти:

- Синдром на Silver-Russell (Wakeling et al, Nat Rev Endocrinol, 2017)
- Някои форми на изолиран дефицит на растежен хормон (Saggese et al, J Clin Endocrinol Metab, 2001).
- Синдром на Prader-Willi (Ludwig et al, Arch Endocrinol Metab, 2016)

### **3.5. Оценка на ефекта от терапията и продължителност на лечението**

- Първоначално LHRH агонистите силно стимулират секрецията на LH и FSH от предната хипофиза, което може да доведе до засилване на пубертетните белези в зависимост от достигнатия стадий, вкл. до менструално кървене при дете с централно ехо  $\geq 8$  mm.
- Растежната скорост намалява до предпубертетна за периода на лечението.
- Някои от пубертетните белези могат да претърпят известно обратно развитие при дълготрайно потискане (напр. гръдните жлези намаляват плътността си, изчезва бялото течение, спонтанните ерекции и пр.).

### **3.6. Прекратяване на лечението**

Към момента няма единно становище кога да се прекрати лечението. В някои международни консенсуси при особени категории пациенти е посочена календарна възраст (напр. за с-м на Silver-Russell – минимум до 12 г. възраст). Решението е сложно и се базира на индивидуалните физически, клинични, свързани с основно заболяване, психологични и др. особености на пациента. Съобщенията в литературата най-често съобщават за подходяща възраст за спиране на лечението тази, базирана на костна възраст около 12 г. за момичета и 13 г. за момчета. В решението за спиране задължително участват семейството и детето (Euster EA, J Endocrine Soc, 2019).

### **3.7. Лечение при периферни (частични) форми на пубертет**

- 3.7.1. При предизвикан от тумори ПП – лечение (хирургично, лъчетерапия) на основното заболяване.
- 3.7.2. За потискане на нивото на тестостерон – Cyproterone acetate (Androcur) tabl. 10 mg, 50 mg (вж. надбъбречни жлези).
- 3.7.3. За потискане на андрогенната продукция от надбъбречната жлеза (ВНХ) – Hydrocortisone (вж. надбъбречни жлези).

## **Раздел V.**

### **ВИТАМИН Д ДЕФИЦИТ И**

#### **ВИТАМИН Д-НЕДОИМЪЧЕН РАХИТ (МКБ E55.0)**

Недостигът на витамин Д и калций понастоящем е често срещан здравен проблем в световен мащаб, свързан с развитието на витамин Д-недоимъчен рахит и остеомаляция, които могат да окажат значително влияние върху здравето, растежа и развитието както в кърмаческа така и в по-късна детска възраст.

Съвременните консенсусни препоръки „Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets” 2016, са изградени на базата на доказателства от научни изследвания и целят да предоставят насоки на здравните

специалисти за превенция, диагностика и лечение на тези състояния.

## 1. Определение

Витамин Д-недоимъчният (хранителен) рахит представлява разстройство на хондроцитната диференциация с последващо нарушение на правилната минерализация в областта на растежните епифизарни плочки и образуване на неминерализирана остеоидна тъкан. Причинява се от дефицит на витамин Д и/или нисък прием на калций при деца (калциопеничен рахит).

Диагнозата на рахита се основава на анамнеза, физикален преглед, биохимични тестове и се потвърждава рентгенографски.

## 2. Клинични белези на рахит:

- 2.1. Рахитични гривни - разширяване на дисталните метафизи на китката и глезена
- 2.2. Персистираща широко отворена голяма фонтанела
- 2.3. Забавено изникване на зъбите (липса на резци след 10 мес. възраст, липса на молари > 18 месеца)
- 2.4. Деформация на краката (genu varum, genu valgum, ветровидна деформация)
- 2.5. Рахитична броеница (разширени костохондрални стави)
- 2.6. Харисонова бразда, камбановиден гръден кош
- 2.7. Краниотабес (омекотяване на черепните кости - хлътване при палпация на краниалните кости, обикновено през първите 3 месеца)
- 2.8. Забавен линейен растеж
- 2.9. Мускулна хипотония и забавено моторно развитие
- 2.10. Безпокойство и раздразнителност, повишена потливост
- 2.11. Хипокалцемични гърчове и тетания
- 2.12. Дилатативна кардиомиопатия при новородени от майки, дефицитни на вит Д

## 3. Рентгенологични характеристики:

- 3.1. Разширяване на растежната плочка
- 3.2. Груба трабекуларна структура на метафизите с неравни очертания
- 3.3. Остеопороза

## 4. Класификация за статуса на витамин Д, основана на нивата на серумния 25-хидроксивитамин D (25ОНD):

- 4.1. Достатъчно количество > 50 nmol / L
- 4.2. Недостатъчно количество 30-50 nmol / L
- 4.3. Дефицит < 30 nmol / L

**Витамин Д токсичност** се приема при наличие на хиперкалциемия и нива на 25 (ОН) вит Д > 250 nmol/L, в съчетание с хиперкалциурия и потиснат РТН (паратхормон).

## 5. Калциев внос за превенция развитието на рахит:

- Кърмачета от 0-6 месеца – 200 мг/дн; кърмачета от 6-12 месеца 260 мг/дн
- За кърмачета над 12 месечна възраст, независимо от нивата на 25 (ОН) вит Д, калциев прием < 300 мг/дн увеличава риска от развитие на рахит
- За кърмачета над 12 месечна възраст се калциевият прием се приема за:

- Достатъчен > 500 мг/дн
- Недостатъчно количество 300-500 мг/дн
- Дефицит < 300 мг/дн

## 6. Превенция и лечение на вит Д-недоимъчен рахит и остеомаляция

6.1. Внос на 400 Е (10 µg) вит Д дневно е достатъчен за профилактика на развитието на рахит и се препоръчва за всички кърмачета до навършване на 1 годишна възраст, независимо от начина на хранене

6.2. Над 1 годишна възраст, всички деца и възрастни имат необходимост от прием на 600 Е (15 µg) вит Д с храната или като суплементация (съгласно препоръките на Institute of Medicine, IOM)

6.3. Лечение на вит Д-недоимъчен рахит:

6.3.1. минимална доза вит Д 2000 Е (50 µg), за минимум 3 месеца

6.3.2. оралният внос на вит Д се предпочита пред i.m. приложение, поради по-бързото възстановяване на нивата 25 (ОН) вит Д

6.3.3. при ежедневно приложение на, използването на препарати на вит Д2 и Д3 е с еднакъв ефект

6.3.4. когато се прилагат единични високи дози, препарати на вит Д3 се предпочитат, т.к. вит Д3 е с по-дълъг полуживот

6.3.5. 500 мг/дн калций чрез храната или като суплементация

## 7. Лечебни схеми и дози на вит Д за вит Д-недоимъчен рахит

Възраст	Дневна доза (3 мес)	Единична доза	Поддържащи дозы
< 3 месеца	2000 Е	Не се препоръчва	400 Е
3-12 месеца	2000 Е	50 000 Е	400 Е
> 12 месеца до 12 год.	3000-6000 Е	150 000 Е	600 Е
> 12 години	6000 Е	300 000 Е	600 Е

µg, числото в Е трябва да се раздели на 40

## 8. Бременност и кърмене

8.1. Бременните жени следва да приемат вит Д по 600 Е/дн, което подsigурява адекватни майчини нива на 25 (ОН) вит Д, особено у такива с риск за вит Д дефицит, за да се предотврати увеличаването на алкалната фосфатаза на кръв от пъпната връв, увеличаването на размера на голямата фонтанела, развитието на неонатална хипокалциемия и вроден рахит

8.2. Бременните жени не трябва да приемат повече калций отколкото са препоръките за прием на калций при небременни.

8.3. Нивата на серумния калций по време на бременност и кърмене не влияят на концентрацията на калций в майчиното мляко.

## 9. Лекарствени продукти, които могат да се използват за профилактика и лечение

На пазара винаги трябва да има лекарствени продукти, съдържащи вит. Д (Д2 или Д3) в приблизителна концентрация 400-500 UI (10-12.5 µg) на капка.

Препоръчва се използването на лекарствени продукти, а не на хранителни добавки!

### Раздел VI.

## OSTEOGENESIS IMPERFECTA (МКБ Q 87.0, ОРФА: 666)

### 1. Дефиниция

Остеогенезис имперфекта (Q78.0) е най-разпространената форма на вродена, първична остеопороза, характеризираща се с ниска костна плътност и повишен фрактурен риск. Среща се с почти еднаква честота по света - средно 1 на 15 000 – 20 000 раждания.

### 2. Класификация

Съвременната класификация, предложена в края на 70-те години от група австралийски учени начело с D. Sillence (7):

- **тип ОI (ОМIM 166200)** най-леката форма, 50-60% от ОI популацията. Първите фрактури настъпват около прохождането, а след спиране на растежа честотата им рязко намалява. Ръстът най-често е нормален или леко компрометиран, сините склери са обичайна находка, но зъбното засягане – dentinogenesis imperfecta (DI) може да липсва. Прешленните фрактури обаче не са рядкост и могат да доведат до оформянето на кифосколиози.

- **тип ОI (ОМIM 166210)** е най-тежката, летална форма. Още вътреутробно са налице множество фрактури на ребрата и крайниците водещи до тежки скелетни деформации.

- **тип ОI (ОМIM 259420)** е най-тежката форма сред тези, които преживяват неонаталния период. Вътреутробните и интрапартални фрактури са правило. Настъпват тежки и прогресиращи деформации на целия скелет - гръбначен стълб, гръден кош, силно скъсени крайници, особен фациес и форма на главата. Високата фрактурна честота се задържа и в зряла възраст, DI е много честа. Инвалидизацията и леталитета са високи.

- **тип ОI (ОМIM 166220)** обхваща среднотежките случаи, и се характеризира с голяма вариабилност на засягането и нормални, бели склери. (1-6)

Наскоро описана като **V тип ОI (ОМIM 610967)** е още една АД форма (мутации на IFITM5 гена), отличаваща се с развитието на хиперпластични калуси на местата на счупванията и вкалцявания на интересосната мембрана в областта на предмишниците с ограничаване на супинацията и пронацията. (7-13)

### 3. Диагноза

Диагнозата на ОI и определянето на типа на засягане се основава най-вече на анамнезата, клиничния преглед и радиографските изследвания.

### 3.1. Мускулно-скелетни симптоми

3.1.1. Повече от **2 фрактури**, особено прешленни или засягащи долните крайници, счупвания настъпили преди прохождането или такива локализирани в метафизарните отдели на тръбестите кости са силно суспектни за наличие на подлежащо костно заболяване. (1, 4, 5, 6).

- 3.1.2. **костни болки**,

3.1.3. **изоставане в растежа**,

3.1.4. **повишена ставна халтавост**,

3.1.5. **намалена мускулна сила**.

### 3.2. Извънскелетните изяви

3.2.1. **намаление на слуха** - обикновено с начало в по-късна възраст; около 10% от болните обаче имат ранни нарушения на слуха, поради което при всички деца навършили 10 годишна възраст се препоръчва провеждането на аудиометрични изследвания на всеки 3 години;

3.2.2. **сини склери** са типичен, но незадължителен белег - до 6 месеца са обичайна находка, а до 1 годишна възраст може да се намерят и при някои здрави деца;

3.2.3. **лесни кръвонасядания** - резултат от кожния свръхеластичитет и съдовата малостойност;

3.2.4. **зъбното засягане - dentinogenesis imperfecta (DI)**, се намира в около половината от болните като по-тежко е засегнато млечното съзъбие; DI се дължи на некачествения зъбен дентин - зъбите са с мътна, леко розовееща или сивееща оцветка, на места сякаш прозират. (1, 4, 5, 6)

## 4. Изследвания

**4.1. Образните методики** - рентгенологичните изследвания (*генерализирана остеопороза, промени в снимки на черепа и при латерални рентгенографии на гръбначния стълб и др.*)

**4.2. Остеометричните изследвания** - доказват обикновено изразен дефицит на костна минерализация. За целта се използва z-score система, при която при изчисленията в съображение влизат не само възрастта и полът на детето, но и голям брой антропометрични параметри. Според последната дефиниция на ISCD (International Society of Clinical Densitometry) определението за остеопороза в детска възраст изисква съчетанието между клинично значима фрактура и z-score < -2.

**4.3. Генетични изследвания** - преценката *дали, какви, кога* е на експертен център/група.

## 5. Диференциална диагноза

### Новородени

Ахондрогенеза, танатофоната скелетна дисплазия и асфиктичната торакална дисплазия, муколипидоза (I-cell disease), ранни инфантилни форми на хипофосфатазия.

### Кърмачета, малки деца

Витамин Д-резистентни рахит, остеопетрозис

### По-големи деца

*Идиопатична ювенилна остеопороза (ИЮ), форма Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome (OPPG), OMIM 259770.*

## 6. Наблюдение и проследяване

### Основни правила

За всички пациенти с ОI най-тежкият период на заболяването остава годините на детството - честотата на фрактурите е най-висока, настъпват тежки скелетни деформитети и инвалидизация, растежа и физическото развитие изостават, намаляват

възможностите за самообслужване. Затруднена е училищната и социална интеграция.

Съвременното, качествено проследяване и лечение на тези пациенти изисква задължителен мултидисциплинарен подход с участието на детски ендокринолог, ортопед, зъболекар, рентгенолог, генетик, специализиран сестрински персонал, физиотерапевти, психолози, социални работници.

## 7. Лечение с лекарствени продукти:

7.1. адекватен *Са внос*

7.2. прием на *витамин Д* под формата на перорални препарати на вит Д2/Д3 в случаите на съпътстваща хиповитаминоза Д

7.3. *приложение на бифосфонати* е вече утвърден стандарт.

Дозировките, начинът на приложение и продължителността на лечението все още не са окончателно решени. Понастоящем схемите за i.v. лечение с бифосфонати са широкоприети и до голяма степен вече унифицирани, като стандартният протокол се състои в цикличното приложение на 2-дн. лечебни курсове през 3 до 6 мес. според възрастта.

Дозите за **Pamidronate** варират от 4,5 до 9 mg/kg/годишно.

**Ефекти от лечението.** Повишаване на остеометричните показатели за костна плътност (LS и ТВ BMD), задебеляване на кортикалиса, нарастване броя на трабекулярните гредички в спонгиозата, и което е по-важно - редукция на фрактурите, редукция на болката, повишаване на двигателните способности. Най-съществен ефект се отчита при най-тежко засегнатите и най-малките деца, както и по време на първите 3-4 години от започване на лечението.

**Странични ефекти от лечението.** След започване на лечение настъпва потискане

на остеокластната активност, което води до забавяне на процесите на костно моделиране и ремоделиране. Рентгенологично това се изразява в разширяване на метафизарните зони, където се появяват ивици от силно минерализирано костно вещество - т. нар. *zebra lines*, всяка една от които е следствие на проведен терапевтичен курс. Въпреки наличието на тези промени не се наблюдава нарушение в нормалния растеж на костта, а постепенно с отдалечаването от растежните зони тези свръхминерализирани участъци възстановяват нормалната си

трабекулярна структура. Описаните при възрастни няколко случая на остеонекроза на мандибулата също досега не са наблюдавани в детска възраст.

- **Растежен хормон (РХ).** отговарят на лечението с РХ само тези деца, при които има количествен дефицит в синтезата на колагена, т.е. болните с леките тип I форми, докато при тежко засегнатите деца с ОI типове III до VIII, терапията с РХ остава неефективна (видовете препарати човешки рекомбинантен РХ са посочени в др. глави на настоящото ръководство).

**Ефекти и странични ефекти от лечението.** Засилват се процесите на костно ремоделиране, а при ОI и без това е налице хиперцелуларитет с абнормно активирани костни клетки. Освен това ефектът на РХ върху линейния растеж е краткотраен и няма данни за подобрене в крайната ръстова прогноза, т. като проучванията са с продължителност до 2 години.

- **Паратхормон.** Въпреки мощния анаболен ефект върху костта, не е показан за употреба при деца поради факта, че предизвиква остеосаркоми у млади мишки.
- **\*Denosumab** – човешко моноклонално антитяло срещу RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) – медиатор на остеоκластогенезата и остекластната активация. В ход са клинични проучвания.

## Раздел VII.

### ХИПОФОСФАТЕМИЧЕН РАХИТ(МКБ E83.3, Орфа кодове 437 и 89936)

**X-свързаната хипофосфатемия (XLH)** е най-честата причина за унаследената загуба на фосфати, като честотата е 3,9 на 100 000 живородени и разпространението варира от 1,7 на 100 000 деца до 4,8 на 100 000 души (деца и възрастни). Въпреки че патогенезата на XLH не е напълно изяснена, проучванията до момента показват, че промените се дължат на повишени нива на фосфатуричен хормон наречен фибробластен растежен фактор 23 (FGF23), чието основно производство се осъществява от остеоцитите.

Хипофосфатемичният рахит се дължи на загуба на фосфати с урината с последваща хипофосфатемия, намален синтез на активен витамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>витD), остеомаляция, нарушения в дентицията и непропорционален нисък ръст. Пациентите обикновено развиват рахитични симптоми в края на първата или през втората година от живота.

#### 1. Особенности в клиничната картина на XLH са:

- Изразена и прогресираща, под формата на О- или Х-байне, деформация на долните крайници със затруднена, поклащаща се походката
- Намалена скорост на растеж и диспропорционален нанизъм
- Спонтанни денталните абсцеси

#### 2. Диагноза:

Диагнозата X-свързана хипофосфатемия (XLH) се поставя при наличие на клинични и/или рентгенологични признаци на рахит и забавена растежна скорост в съчетание с ниски серумни нива на фосфатите за съответната възраст, на фона на повишена загуба на фосфати с урината и при липса на хиповитаминоза D или недостиг на калций. Първоначалните лабораторни изследвания включват серумен

калций, серумни фосфати, алкална фосфатаза, PTH, 25(OH) вит Д, 1,25 (OH)<sub>2</sub> вит Д и креатинин и урина за калций, фосфор, креатинин за изчисляване на TmP/GFR - максималната тубулна реабсорбция на фосфати спрямо скоростта на гломерулна филтрация и уринното съотношение калций/креатинин с цел определяне, съответно нивата на фосфатурия и калциурия. Норми на TmP/GFR за детска възраст – кърмачета 1.4-3,0 mmol/l, след 1 година 1.2–2.6 mmol/l, възрастни 0.6–1.7 mmol/l. През първите 3-4 месеца нивата на фосфатите могат да са все още в норма.

Серумни нива на фосфати според възрастта:

възраст	mg/dL	mmol/L
0-5 дни	4.8-8.2	1.55-2.65
1-3 год	3.8-6.5	1.25-2.10
4-11 год	3.7-5.6	1.20-1.80
12-15 год	2.9-5.4	0.95-1.75
>15 год	2.7-4.7	0.90-1.50

[Lockitch et al \[1988\]](#)

### 3. Проследяване

- Серумен калций, серумни фосфати, алкална фосфатаза, PTH, креатинин
- Калциурия: Калций/Креатинин (норма 0.1-0.7)
- В допълнение към антропометричните измервания – ръст, тегло, седалищна височина, следва да се мониторира крайниковите деформации чрез измерване на интеркондиларното и/или интермалеоларното разстояние, съответно в областта на коленете или глезените.
- Децата със значителни деформации на крайниците, силно затруднена походка или оплаквания от ставни болки трябва да се консултират с ортопед
- Ехографско изследване на бъбреците за нефрокалциноза

### 4. Лечение

#### 4.1. Конвенционална терапия с лекарствени продукти:

- Ранното лечение с перорални фосфатни добавки и активен витамин D подобрява рахитичните изменения, ограничава вероятността за образуването на зъбни абсцеси и подобрява растежа, но при значителна част от пациентите лечението е неуспешно и/или е свързано с неблагоприятни ефекти (например, хиперпаратироидизъм и нефрокалциноза). До две трети от децата с XLH изискват операция на долните крайници.
- Начало на лечението с поставяне на диагнозата - комбинация от перорален препарат съдържащ фосфор (фосфатни соли) и активен витамин D (калцитриол или алфакалцидол).
- Препоръчителна начална дневна доза 20–60 mg/kg елементарен фосфор (0,7–2,0 mmol/kg дневно) при кърмачета и деца в предучилищна възраст, която трябва да се

коригира според подобрението на рахита, растежа, нивата на алкалната фосфатаза и РТН.

- Препоръчително е фосфатните препарати да се приемат възможно най-често, 4-6 пъти дневно, особено при персистиращи завишени нива на ALP. Честотата може да бъде намалена до 3-4 пъти дневно, когато ALP се нормализира.

- Необходимо е постепенно увеличаване на дозата на фосфатите в случаите на недостатъчен клиничен отговор, но да се избягват дози > 80 mg/kg дневно с цел предотвратяване на стомашно-чревния дискомфорт и развитието на вторичен/третичен хиперпаратироидизъм. Ако тези нежелани реакции са налице, лечението трябва да се коригира чрез намаляване на дозата и/или увеличаване на честотата на преима.

- Препоръчителна начална доза калцитриол 20-30 ng/kg телесно тегло дневно или алфакалцидол 30-50 ng/kg телесно тегло дневно. Алтернативно, лечението може да бъде започнато емпирично с 0,5 µg дневно калцитриол или 1 µg алфакалцидол при пациенти на възраст > 12 месеца и коригирани въз основа на клинични и биохимични отговори.

- С цел предотвратяване развитието на нефрокалциноза, се препоръчва да се запазят нива на калциурия в нормалните граници и да се избягват големи дози фосфатни добавки, редовен прием на достатъчно количество вода, а при персистираща хиперкалциурия - прилагане на калиев цитрат и ограничаване на натриевия внос.

- По отношение на вторичния хиперпаратироидизъм се препоръчва следното:

- При пациентите с повишени нива на РТН следва да се увеличи дозата на активния витамин Д и/или да се намали дозата на пероралните фосфатни добавки.

- Лечението с калцимитетици може да се обмисли при деца с персистиращ вторичен хиперпаратироидизъм въпреки гореспоменатите мерки, но употребата на Cinacalcet трябва да се използва с повишено внимание при XLH, тъй като се свързва с тежки нежелани реакции, а именно хипокалциемия и повишен QT интервал.

- Трябва да се обсъди паратиреоидектомия в случаите на третичен хиперпаратироидизъм (персистиращ хиперкалциемичен хиперпаратироидизъм), въпреки оптимизираната терапия с витамин Д и Cinacalcet.

- Препоръчва се деца дефицитни на 25 (ОН) вит Д (естествен вит Д - холекалциферол или ергокалциферол) да се заместят допълнително с препарат на вит Д.

- Не се препоръчва допълнителен внос на калциеви добавки при деца с XLH, но следва да се прилага диета с адекватен хранителен калциев дневен прием.

- Активната добавка на витамин Д трябва да се намали или да се спре, ако пациентите бъдат обездвижени за дълъг период от време; лечението трябва да се възобнови веднага щом пациентът възобнови ходенето.

- При правилно провеждана конвенционална терапия, рахитът трябва да се подобри, което води до намаляване на деформацията на крайниците, като при в предучилищна възраст ръстът следва да се увеличи с около 1 SD в рамките на 2-3 години.

- Изисква се консултация със стоматолог с евентуалното провеждане на панорамна снимка на горна и долна челюст за деца над 5-годишна възраст, както и при оплаквания от появата на дентални абсцеси.

- При деца с персистиращо главоболие, повръщане или абнормна форма на черепа се препоръчва ЯМР изследване за да се изключи краниосиностоза, малформация Chiari I или сириномиелия.
- Клиничното значение от провеждането на остеометрични изследвания (периферна количествена КТ (pQCT) или измерванията на костна минерална плътност (BMD) чрез DXA (двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия) при пациенти с XLH е ограничено. И двата метода не са в състояние да диагностицират остеомалация. Интересно е, че дори е установено, че трабекуларната обемна BMD е повишена при педиатрични пациенти с XLH, което може би се явява компенсаторна реакция на остеомалацията.

#### **4.2. Лекарствена терапия с моноклонално антитяло *Burosumab* (*Crysvita*)**

- Crysvita е моноклонално антитяло, насочено към FGF23 протеина. Прикрепяйки се към FGF23 протеина, лекарството блокира неговата активност, като по този начин се нормализира бъбречната обратна фосфатна реабсорбция с последващо възстановяване на нормални нива на фосфатите в кръвта.
- През февруари 2018 г. Европейската агенция по лекарствата (EMA) издаде разрешение за пускане на пазара в Европейския съюз на Burosumab за лечение на XLH при деца на възраст  $\geq 1$  година и при юноши с все още незавършил скелетен. През април 2018 г. Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) одобри приема на burosumab за лечение на възрастни и деца  $\geq 1$  година с XLH.
- Лечение с burosumab при деца с X-свързана хипофосфатемия (XLH)  $\geq 1$  година и при юноши с все още растящ скелет се препоръчва най-вече в случаите на: рентгенологично потвърден рахитични изменения, които са рефрактерни към конвенционалната терапия; наличие на усложнения, свързани с конвенционалната терапия; или неспособността на пациента да се придържа към конвенционалната терапия, въпреки адекватното проследяване.
- Съгласно настоящите препоръки конвенционалното лечение трябва да бъде спряно най-малко 1 седмица преди началото на лечението с burosumab и нивата на серумните фосфати на гладно да са под нормалната референтна стойност за възрастта.
- При деца се препоръчва начална доза burosumab 0,4 mg/kg телесно тегло, прилагана подкожно на всеки 2 седмици.
- Препоръчваме титруване на burosumab с повишаване на дозата с 0,4 mg/kg, до максимална доза от 2,0 mg/kg телесно тегло (максимална доза 90 mg). При педиатрични проучвания средната поддържаща доза е 1 mg/kg телесно тегло.
- При деца дозата на burosumab първоначално се титрира до повишаване на серумните нива на фосфати в диапазона от 1,1 до 1,6 mmol/l.
- Burosumab не трябва да се коригира по-често от веднъж на всеки 4 седмици.
- Контролни изследвания на серумните фосфати на гладно по време на периода на титриране между инжекциите трябва да се осъществи в идеалния случай 7-11 дни след последната инжекция, за да се открие евентуална хиперфосфатемия.
- След постигане на стабилни нива на серумните фосфати (3 месеца без промяна на дозата), нивата на серумния фосфат на гладно следва да се оценяват непосредствено преди следващата апликация, с цел изключване наличието на хипофосфатемия (недостатъчна доза).
- В случаите на настъпила хиперфосфатемия, приложението на burosumab следва

да се преустанови, до достигане на концентрацията на серумния фосфат е под нормалните граници, като се продължи с доза приблизително на половината от предходната.

## Раздел VIII.

### ВРОДЕНИ АДРЕНОГЕНИТАЛНИ РАЗТРОЙСТВА, СВЪРЗАНИ С ЕНЗИМЕН ДЕФИЦИТ (МКБ E25.0, ОРНА: 418)

**1. Определение** – група от автозомно-рецесивно унаследяващи се заболявания с нарушения в биосинтезата на надбъбречните стероидни хормони

#### 2. Класификация

##### 2.1. 21-хидроксилазен дефицит

2.1.1. Класическа „сол губеща“ форма

2.1.2. „Проста вирилизираща“ форма

2.1.3. Некласическа форма

##### 2.2. 11 $\beta$ -хидроксилазен дефицит

##### 2.3. 3 $\beta$ -хидроксистероид дехидрогеназен дефицит

##### 2.4. 17 $\alpha$ -хидроксилазен дефицит

##### 2.5. P450-оксидоредуктазен дефицит

##### 2.6. Вродена липоидна адренална хипоплазия (мутации с StAR протеин)

**3. Цел на лечението** - адекватно заместване на намалените нива на глюко- и минералокортикоиди, без да се допуска предозиране.

#### 4. Лечение – доживотно заместващо лечение

##### 4.1. Препарати с доминираща глюкокортикоидна активност:

1. Хидрокортизон (Hydrocortisone) табл. 10 mg; 20 mg; ампули 100 mg. По-предпочитани напоследък формули с подобрена резорбция, особено в малка възраст, са препаратите Alkindi – гранули в капсули за отваряне 0,5 mg; 1,0 mg; 2,0 mg и 5,0 mg и с удължено освобождаване Efmody - капсули 5 mg; 10 mg и 20 mg. Препоръчвани дози: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/дн. Напоследък има данни, че отн. по-високите дози в кърмаческа възраст не са необходими поради по-голямата резистентност на организма към действието на андрогени.
2. Преднизон (Dehydrocortizone), табл. 5 mg
3. Преднизолон (Prednisolone), табл. 5 mg
4. Дексаметазон (Dexamethasone), табл. 0,5 mg
5. Метилпреднизолон амп. (Methylprednisolone ) amp. 6,31 mg и 15,78 mg

За изчисление на хидрокортизоновия еквивалент на различните синтетични ГК, най-често прилаганата схема за конверсия се базира на супресивния им ефект върху растежа: 20 mg hydrocortisone = 4 mg prednisolone = 250  $\mu$ g dexamethasone = 25 mg cortisone acetate (Кортон).

**Нежелани лекарствени реакции** - покачване на телло, артериална хипертония, хирзутизъм, поява на стрии, акне, петехии, забавено заздравяване нарани, менструални нарушения, афективни нарушения /раздразнимост, еуфория, депресия и лабилност на настроението, възбудимост, безпокойство/ (ятрогенен Cushing syndrome).

## 4.2. Препарати с минералокортикоидна активност

- Флудрокортизон ацетат (Fludrocortisone acetate), табл. 0,1 mg

Дозировката варира от 50 до 200 µg/day, като обикновено отн. доза намалява с възрастта. Няма стриктно ръководство за приложението му. Ефектът се мониторира чрез ниво на артериално налягане, йонограма и ниво на ренин/ангиотензин/ПРА, както и общо състояние и липса на адренални кризи.

**Нежелани лекарствени реакции** - артериална хипертония, отоци, застойни явления в кръвообращението, хипокалиемия, хипокалиемична алкалоза.

## 5. Мониториране на лечението

5.1. Клинично - за симптоми на предозиране - кушингоидни симптоми /проследяват се растежна скорост и костно съзряване, артериално налягане, телесно тегло, наличие на стрии и отоци, окосмяване/ и др.

5.2. Биохимично – ниво на 17-ОН-Прогестерон, андростендион, тестостерон, СКУ, електролити, КАС, КГ; плазмена ренинова активност /ПРА/- показател за заместването с минералокортикоиди.

## 6. Адренална криза (Orpha: 95409)

Адреналната криза (АК) е остро настъпило, животозастрашаващо състояние, предизвикано от недостатъчност на адренални хормони (кортизол и/или алдостерон). Настъпва по-рядко в детска възраст, но има 5 x по-висок риск от смъртност спрямо други остри състояния в педиатричната популация. Засяга еднакво и двата пола. Неспецифичната клинична картина често забавя диагнозата и лечението. Най-често оплакванията са от загуба на тегло, мускулна слабост, хипотония, анорексия, гадене и повръщане, фебрилитет, гърчове, загуба на съзнанието, кома, смърт.

Рискови фактори за настъпване на АК са: остра инфекция, травма, хирургична процедура у пациенти с доказана адренална недостатъчност на заместително лечение, неизвестна до момента кортико-адренална недостатъчност, вродени адреногенитални разстройства, свързани с ензимен дефицит, панхипопитуитаризъм, след оперативно лечение на хипофиза, АПС (тип 1 ЗД, хипотиреодизъм), лечение с ГК на астма, артрити, трансплантирани болни, особено при развил се ятрогенен синдром на Cushing. Настъпват дехидратация, хипотония, хипогликемия, хиперкалиемия, метаболитна ацидоза, шок; налице са насочващи симптоми – хиперпигментации, Кушингоиден вид, „глад“ за сол и др.

### 6.1. Лечение

Веднага се извършват първите реанимационни мероприятия по стабилизиране на пациента (АВС), осигурява се i.v. достъп и се транспортира до най-близкия реанимационен детски център.

Започва се последователно с 20 ml/kg за 30 мин-1ч 0.9% NaCl, последвани от 5% глюкоза – 5 ml/kg и Ser. Glucosae 5% 2 ml/kg. При начална тежка хипогликемия е допустимо да се започне от самото начало с добавка на глюкоза, но в концентрация, не по-голяма от 10%. Прилагат се:

- Hydrocortisone амп. i.v./i.m. <10 kg тел. тегло – 25 mg; 11-25 kg - 50 mg; >25 kg – 100 mg
- При липса на Hydrocortisone - Methylprednisolon – 1 mg/ kg i.v./
- В следващите 24 ч. е препоръчително детето да остане на i.v. инфузия в доза 1 mg/ kg/24h i.v. в 3 до 4 приема.

Всички пациенти, застрашени от адренални кризи, трябва да се изструктурират как да разпознават и как да действат при криза, както и да бъдат снабдени с опознавателни знаци и писмени инструкции. В повечето страни понастоящем застрашените пациенти са снабдени с кит за спешност, съдържащ парентерален Хидрокортизон за приложение в случай на спешност.

### Раздел IX.

## СИНДРОМ НА CUSHING

(МКБ E24.0 - E24.4; E24.8 - E24.9; D35.2, Orpha code: 96253)

**1. 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 циркаден ритъм на кортизоловата секреция. Всички нозологични единици спадат към групата на редките ендокринни заболявания (с честота под 1:2000 души).

### 2. Класификация за детска и юношеска възраст:

#### 2.1. АКТХ зависим (80-85%)

- Болест на Cushing (68 %)
- Ектопичен АКТХ синдром (12 %)
- Ектопична секреция на CRH (кортикотропин рилизинг хормон)

#### 2.2. АКТХ независим (15-20%)

- Надбъбречен аденом (10%)
- Надбъбречен карцином (8%)
- Микронодуларна хиперплазия (1%)
- Макронодуларна хиперплазия <1%

### 3. Лечение на синдром на Кушинг:

#### 3.1. АКТХ-зависима форма на синдрома на Кушинг

- Хирургично лечение на болест на Кушинг (БК): трансфеноидална аденомектомия (ТСА) - метод на избор. При СК 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.
- Показания: доказана болест на Кушинг
- Усложнения: инсипиден диабет; хипопитуитаризъм (парциален или панхипопитуитаризъм); усложнения, свързани с хирургическата интервенция: риноликворея, менингит, енцефалит и т.н.

- Успеваемост: микроаденом – ремисия 65-90% след ТСА; макроаденом – ремисия < 65%, по-чести и по-ранни рецидиви след ТСА.

### Критерии за излекуване:

- Изследване през първата постоперативна седмица – сутрешен плазмен кортизол (Fpl)
- Fpl <50 nmol/ - ремисия 10% до 10 г.
- Fpl >140 nmol/l на 6 седмица постоперативно – 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 <50 nmol/l
- При разнопосочни резултати - изследване на свободен уринен кортизол (СКУ)
- < 55 nmol/24h - ремисия
- 55-276 nmol/24h – допълнителни изследвания
- >276 nmol/24h – персистиращо заболяване

### Терапевтично поведение при персистираща активност на болестта след ТСА:

**а. 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.

**б. 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!

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

### Лекарствена терапия

Мястото на лекарствената терапия:

- При неуспех от оперативна терапия или при неоперабилен рецидив
- В очакване изява на ефекта на лъчетерапията
- Първостепенно – за подготовка на болните за операция
- Палиативно лечение

#### 3.1.1. Лечение, насочено срещу хипофизния тумор (кортикотропинома)

3.1.1.1. Допаминови агонисти:

#### Бромокриптин (Bromocriptine), Каберголин (Cabergoline)

- ефективност до 25-30% според различните клинични проучвания

- Дозировки: Каберголин: 0,5-7 mg/седмично, продължителност-според преценката на лекуващия лекар
- Бромкриптин- до 3x5 mg дневно, продължителност-според преценката на лекуващия лекар
- Възможна монотерапия или комбиниранолечение
- Странични ефекти: гадене, повръщане, главоболие, обща замаяност, фиброза на сърдечните клапи при много висока кумулативна доза.

### 3.1.1.2. Соматостатинови аналози

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

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

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

### 3.1.1.3. Алкилиращи химиотерапевтици

**Темозоломид, Temozolomide капс.** 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.

## 3.1.2. Лечение, насочено срещу процес в надбъбречните жлези:

Инхибитори на стероидогенезата - обща характеристика:

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

### 3.1.2.1. Кетоконазол (Ketoconazole)

- Първоначално и основно използван като противогъбичково средство. Начин на действие: блокира ензимите: 20,22-desmolase (CYP11A1), 17α-hydroxylase - 17,20-lyase (CYP17), 11β-hydroxylase (CYP11B1).
- Дозировка: 2x200 mg до 3x400 mg (макс 1200-1600 mg) p.o. Продължителност - по преценка на лекуващия лекар.
- Странични действия:
  - Хепатотоксичност: покачване на чернодробните ензими (в 5-10% от случаите) до фулминантен хепатит (1/15 000). Възможно покачване на ензимите до 2-3 пъти, обикновено преходно.

Необходимо е стриктно проследяване на чернодробната функция.

- Стомашно-чревни оплаквания
- Сърбеж
- Гинекомастия, хипогонадизъм 5. Инхибира 1-алфа хидроксилирането на 25(OH)D – води до намаляване на нивата на 1,25(OH)2D и калций

### 3.1.2.2. Аминоглутетимид (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 лекарствените продукти.

### 3.1.2.3. Етомидат (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.

### 3.1.2.4. 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). Липофилно вещество, натрупва се в мастната тъкан, дълъг полуживот, бавно настъпване на ефекта. Не винаги ефектът е траен.
- Дозировка: 3-4 g – max. 12 g. Продължителност – по преценка на лекуващия лекар.
- Оценка на ефекта от лечение - свободен уринен кортизол и слюнчен кортизол.
- o,p'DDD ускорява чернодробния метаболизъм на глюкокортикоидите. При настъпване 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/

### 3.1.3. Блокери на глюкокортикоидните рецептори

**Мифепристон (Mifepristone)** – 300-1200 mg дневно.

### 3.2. Лечение на ектопичен синдром на Кушинг

3.2.1. Лечение, насочено срещу тумора: **хирургично** (метод на избор).

3.2.2. 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
- двустранна адреналектомия.

### 3.3. Лечение на АКТХ-независима форма на СК:

Метод на избор: **хирургично** 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 макронодуларни 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 звено 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 на тумора
- При видимо тотално отстраняване на надбъбречния карцином приложението му води до увеличаване на преживяемостта 2-3 пъти.
- Първоетапно лекарствено средство: о,р'DDD самостоятелно или в комбинация с Кетоконазол – разгледани по-горе.
- При авансирани карциноми: химиотерапия: Етопозид, Доксорубин, Цисплатин, самостоятелно или в комбинация с о,р'DDD. Болният се насочва за провеждане на химиотерапията в Онкологичен център.

Персистиращи проблеми след комплексно лечение на пациентите със СК:

- Доказано персистиране на метаболитните отклонения на 5-та год. 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. Получил маркетингова

оторизация при възрастни през 2020 г.

Всички пациенти със СК след излекуване могат да имат необходимост от допълнително и заместително лечение – освен временно с надбъбречнокорови хормони, с хормони на предна хипофиза и антихипертензивно/антидиабетно и др. лечение и трябва редовно да се мониторира в специализирани експертни центрове.

## Раздел X.

### АДИСОНОВА БОЛЕСТ (МКБ E27.1, ОРФНА: 85138)

#### Първична надбъбречна недостатъчност

##### 1. Определение

Състояние, свързано с недостатъчна продукция на хормоните, секретирани от надбъбречната кора.

##### 2. Етиологична класификация

2.1. Автоимунен (80%), вкл. комбиниран (автоимунна полиендокринопатия тип 1, Орфа: 3453; автоимунна полиендокринопатия тип 2, Орфа: 3143; Triple A синдром, Орфа: 869).

2.2. ТВС на надбъбреците (20%)

2.3. Редки причини (под 1%):

- Хеморагия и инфарциране на надбъбреците /менингит, сепсис, антикоагуланти/;
- Вируси /грип, hiv,cmv/;
- Бактерии /луес, бруцелоза/;
- Гъбички /кандидоза, хистоплазмоза, кокцидиомикоза, бластомикоза/;
- Двустранна адреналектомия;
- Метастази /бял дроб, млечна жлеза, меланом, ГИТ/;
- Лимфоми;
- Инфилтративни заболявания /амилоидоза, хемохроматоза/;
- Грануломатозни /саркоидоза/;
- Лекарства /цитостатици, блокери на стероидогенезата/;
- Вродена надбъбречнокорова хипоплазия;
- Вродени ензимни дефекти в стероидогенезата;
- Аденолеводистрофия и аденомиелоневропатия.

##### 3. Клинична картина: водещите синдроми и симптоми:

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

**3.2. Редукция на тегло** – значителна. Следствие на намаления апетит и резорбция

на хранителни вещества, намален белтъчен метаболизъм, дехидратация

**3.3. Меланодермия** - от повишените нива на МСХ. Засяга откритите части на тялото; новите цикатрикси. Физиологичните хиперпигментации се засилват /аксилни, перинеум, гънките на дланите, ареолите/. Поява на патологични пигментации под езика /патогномонични/, венци, букална мукоза

**3.4. Гастроинтестинален синдром** - безапетитие; гадене; повръщане; абдоминални болки /т.нар. Адисонови стомашно-чревни кризи/

**3.5. Хипотония с ортостатизъм** - обичайно АН <90/60 mmHg

**3.6. Хипогликемии**- сутрешни /след нощния глад!;/ провокирани от физ. натоварване, алкохол, гладуване

**3.7. Анемия** - нормохромна, нормоцитна

**3.8. Полови нарушения** - намалено пубисно и аксиларно окосмяване; менструални нарушения - олиго- и аменорея /от изразената редукция на тегло/

**3.9. Психични симптоми** - апатия; негативизъм; паметови нарушения; депресия.

#### 4. Диагноза

Поставя се чрез:

- изследване на нивата на серумния кортизол и адренкортикотропния хормон /АКТХ/
- при необходимост осъществяване на допълнителни тестове /тест с АКТХ/

#### 5. Лечение

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

**Лечение – доживотно заместващо лечение**

**5.1. Препарати с доминираща глюкокортикоидна активност в хидрокортизонов еквивалент 7-8 mg/m<sup>2</sup>:**

- Hydrocortisone табл. 10 mg; 20 mg; ампули 100 mg; Alkindi – гранули в капсули за отваряне 0,5 mg; 1,0 mg; 2,0 mg и 5,0 mg и с удължено освобождаване Efmody - капсули 5 mg; 10 mg и 20 mg.
- Prednisone (Dehydrocortisone), табл. 5 mg. Използва се в доза 5-10 mg/дневно
- Prednisolone, табл. 5 mg. Използва се в доза 5-10 mg/дневно
- Метилпреднизолон (Methylprednisolone) амп. 6,31 mg и 15,78 mg

**Нежелани лекарствени реакции** - покачване на тегло, артериална хипертония, хирзутизъм, поява на стрии, акне, петехии, забавено заздравяване на рани, менструални нарушения, афективни нарушения /раздразнимост, еуфория, депресия и лабилност на настроението, възбудимост, безпокойство/.

## 5.2. Препарати с минералокортикоидна активност

Fludrocortisone acetate, табл. 0,1 mg

Дозирането варира между 50 и 200 µg орално дневно.

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 при комбинирана ГК/МК терапия:**

- Клинично - за симптоми на предозиране - кушингоидни симптоми /проследяват се артериално налягане, телесно тегло, наличие на стрии и отоци/
- Биохимично - СКУ, АСТН, електролити; ренин/ангиотензин/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.

**Адренална криза** (Orpha: 95409) – подробно изложение е налично в раздел VIII „Вродени адреногенитални разстройства, свързани с ензимен дефицит (МКБ E25.0, ОРНА: 90794).

## Раздел XI.

### ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ (МКБ E26.0, ОРНА:403; ОРНА:85142)

**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.

**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.

**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/

**4. Диференциална диагноза и лечение**

Съществуват две основни форми на първичния алдостеронизъм:

- Аденом на Cohn

- 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.

## 5. Лекарствена терапия

**5.1. Спиринолактон** - прилага се при идиопатичния алдостеронизъм и при пациенти с аденом на Кон, при които оперативното лечение е невъзможно или нежелателно.

Спиринолактонът е 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 спинолактон 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)
- Жени (менструални нарушения, аменорея, окосмяване, понижаване на гласа, електролитни нарушения, хиперкалиемия, хипонатриемия)

## 5.2. Еплеренон (Eplerenone)

При изява на нежелани лекарствени реакции при употребата на спинолактон се препоръчва използването на еплеренон.

Еплеренонът е високо селективен антагонист на минералокортикоидните рецептори.

**Началната доза** е **25 mg** еднократно или двукратно дневно с титриране до максимална доза от **100 mg/дн**

Еплеренонът е с по-ниска анти-хипертензивна ефективност в сравнение със Спиринолактон.

### Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество еплеренон или към някое от помощните вещества в таблетките.
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност.
- 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

- Ниска честота на странични ефекти, свързани с ендокринната система.

- Хиперкалиемия.
- Нарушена бъбречна функция.

### Мониториране на лекарствената терапия

През първите 4-6 седмици да се осъществява често мониториране на калий, креатинин и артериално налягане, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или захарен диабет.

В последващия период мониторирането се основава основно на клинични показатели /нива на артериалното налягане/.

### Критерии за ефективност на лечение:

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

## Раздел XII.

### СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗА НА ЯЙЧНИЦИТЕ (СПЯ) (МКБ E28.2)

#### 1. Дефиниция

Олиго-/ановулация и клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм, които не могат да се обяснят с друга причина. ( The NICHD Study Child Care and Youth Development – NICHD) Синдромът е най-честото ендокринно нарушение при жени в репродуктивна възраст (5-10%) с клинична изява още през пубертета. Асоциира се с развитие на Метаболитен синдром (НГТ, диабет тип 2, дислипидемия и ССЗ). В зряла възраст има повишен риск от инфертилитет и неоплазми в ендометриум, гърда и яйчници.

**2. Критерии за диагноза в юношеска възраст (Sultan et Paris, 2006) - необходимо е да бъдат изпълнени 4 от изброените критерии:**

#### 2.1. Клинични белези на хиперандрогенемия:

- изразен хирзутизъм (Ferriman-Gallaway score > 8 според Endocrine Society guidelines 2008)
- акне и алопеция.

#### 2.2. Биохимични белези на хиперандрогенемия:

- плазмен тестостерон > 50ng/dL (1,74 nmol/L)
- съотношение LH/FSH > 2

#### 2.3. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия

- акантозис нигриканс
- абдоминално затлъстяване
- нарушен глюкозен толеранс (НГТ)

**2.4. Олигоменорея** (интервал между менструациите над 35 дни) и/или **аменорея** (първична или вторична). **Първична** - липса на менструално кървене и развитие на вторични полови белези при момиче до 14 год. възраст или липса на кървене с нормално развити вторични полови белези до 16 год. **Вторична** – липса на менструално кървене 3 или повече месеца 2 години след менархе (при отсъствие на бременност, лактация или прием на орални контрацептиви – ОК)

*При здрави тинейджърки половината от менструалните цикли са ановулаторни*

през първите две години след менархе.

**2.5. Поликистозна морфология на яйчника** – доказана ехографски ( $\geq 12$  фоликула 2-9 mm и овариален обем над 10 ml)

### 3. Диференциална диагноза и допълнителни изследвания

1. Тест за бременност
2. Пролактин – сутрин на гладно при покой
3. 17-ОН-прогестерон за изключване на ВНХ
4. TSH за тироидна дисфункция при менструални нарушения
5. Свободен кортизол в урината за изключване Синдром на Кушинг
6. Синдроми на тежка инсулинова резистентност
7. Андроген-секретиращи тумори
8. Приложение на екзогенни андрогени

### 4. Терапия

Цел – овладяване на симптомите, намаляване риска от развитието на захарен диабет тип 2, ССЗ и инфертилитет в зряла възраст.

**4.1. Промяна в начина на живот** с редуция на наднорменото телесно тегло чрез хипокалорична диета и физическа активност.

*Загубата на 5-7% от ТМ понижава концентрацията на тестостерона и регулира менструалния цикъл (Pfeifer 2006, Hoeger 2006)*

**4.2. Метформин** – Първи избор на лекарствена терапия при момичета над 13 год. възраст. Подобрява инсулиновата чувствителност, понижава андрогените, регулира менструалния цикъл.

Може да се започне с доза 500 mg/дневно, която постепенно се титрира до максимум 2550 mg/дневно

Странични действия: диария, гадене, абдоминален дискомфорт, лактатна ацидоза (рядко), редуцира чревната резорбция на  $B_{12}$

**4.3. Комбинирани ОК** (естроген/прогестаген) – средство на избор за лечение на менструални нарушения и хиперандрогенизъм при СПЯ.

Естрогенният компонент подтиска LH и супресира андрогенната продукция в яйчниците, повишава продукцията на SHBG, което води до понижаване свободния тестостерон; подтиска 5- $\alpha$ -редуктазната активност в кожата с понижаване на DHEA. Прилагат се лекарствени продукти с 30-35  $\mu$ g или пониски дози (20  $\mu$ g) **етинил естрадиол**. Като съставка на ОК се използват и три синтетични **прогестагена** с антиандрогенно действие – ципротерон ацетат 2 mg, Дроспиринон 3 mg и Диеногест 2mg.

Най-често се прилагат в комбинация с Метформин.

*Комбинирани ОК не бива да се употребяват при микропролактиноми.*

**4.4. Прогестаген – Дидрогестерон** 10 mg/табл. При менструални нарушения без хирзутизъм. Прилага се циклично между 16-25 ден на менструалния цикъл, 2 пъти по 1 табл. всеки месец за период от 3-6 месеца.

Алтернатива на ОК в комбинация с Метформин.

**4.5. Антиандрогени** – в комбинация с ОК, при задържане на хирзутизма след 6-тия месец:

**Ципротерон ацетат** (производно на 17-ОН-прогестерон) – рядко като монотерапия. Достъпен в комбинация с етинил естрадиол. Прилага се в продължение на първите 10 дни от менструалния цикъл в доза 50 mg/дневно

за период от 4 до 9 месеца.

**Спиринолактон** – два пъти дневно в доза 50 mg до 2x100 mg

*Ципротерон ацетат и спиринолактон се свързват конкурентно с андрогенния рецептор и блокират биологичното действие на андрогените в прицелните тъкани.*

**Флутамид и Финастерид** (5 алфа-редуктазен инхибитор) – не се прилагат под 18-годишна възраст.

**4.6. Кломифен цитрат** – за стимулиране на овулация и забременяване.

*Обикновено инфертилитетът във възрастовата група под 18 години все още не е обект на терапия.*

**4.7. Козметични процедури** за отстраняване на излишното окосмяване - препоръчва се след 6 месечно лечение с лекарствени продукти.

**4.8. Хирургично лечение** - лапароскопски техники при специални индикации.

## 5. Мониториране

Няма категорични данни за продължителността на лечението с лекарствени продукти при СПЯ. След 12 месечно успешно лечение с Метформин и ОК, то може да бъде прекратено със задължително проследяване на пациентката. При съответен позитивен ефект, след спиране на терапията е добре да се продължи минимум 6 месеца с прием на Мио-инозитол (в комбинация с фолиева киселина 200 mg) или Мио-инозитол (в комбинация с Д хироинозитол 500 mg + Ревифастр 80 mg + 4 mg + фолиева киселина 200 mg + Vit D 10µg) като един мек начин за стимул на овулациите и поддържане на добър метаболитен контрол.

*До момента препаратите с Мио-инозитол не са включени в съществуващите консенсуси на различни ендокринни или репродуктивни дружества.*

## 6. Критерии за ефективност на лечението

- Редукция на признаците за хиперандрогенемия;
- Регулиране на менструалния цикъл;
- Предпазване от метаболитни и ССЗ;
- Добро качество на живот.

## Раздел XIII.

### ЗАХАРЕН ДИАБЕТ (ЗД), МКБ E10.0-E10.9; E11.0-E11.9

#### 1. Дефиниция

ЗД обхваща група метаболитни заболявания, характеризиращи се с хронична хипергликемия. Той е резултат от: дефект в инсулиновата секреция  
дефект в инсулиновото действие  
съчетание от двете (ISPAD 2018)

Критериите за диагноза на ЗД, валидни за всички възрасти, са дадени съответно в таблица 1.

Табл.1. Критерии за диагноза на ЗД, валидни за всички възрасти

	Захарен диабет	Предиабетно състояние	Изключване на ЗД
Кр.глюкоза на гладно	>7.0 (126 mg/dl)**	5.6-6.9 (100-125 mg/dl)	<5.6 (100 mg/dl)
2 часа след ОГТТ* (1.75 g/kg, макс. 75 gr)	>11.1 (200 mg/dl)	7.8-11.1 (140-200 mg/dl)	<7.8 (140 mg/dl)
HbA1c	>6.5 %	<6.5 %	В реф.граници 4-6%

\*ОГТТ-орален глюкозо-толерантен тест

\*\*Коефициент за трансформация в зависимост от измервателните системи:  
(mg/dl =mmol/L x18.)

#### 2. Съвременна класификация на захарния диабет

Разпространените в обществото полигенните форми тип 1 и тип 2 ЗД нарастват свързано с променящите се фактори на околната среда и начин на живот.

##### 2.1.Тип 1 ЗД

T1ЗД, характерен за детско-юношеската възраст, нараства с 3-5% годишно, с географски разлики от висока заболяемост до 60/100000 детско население в индустриално развитите страни от северното полукълбо до 1/100 000 за някои азиатски и латиноамерикански държави. Комбинации от фактори на околната среда + 60 генни варианта определят автоимунната генеза на заболяването. Водещо е съчетанието на молекули от главния комплекс на тъканна съвместимост HLA DR3/DQ2, DR4/DQ8 и варианти на инсулиновия ген. Налице са лимфоцитна островна инфилтрация и придружаващи антитела срещу  $\beta$ -клетъчни структури: глутамат-ацид-декарбоксилаза (GAD65), инсулин (IAA), тирозинфосфатаза (IA2), цинков транспортер 8 (ZnT8). T1ЗД се съчетава с други автоимунни заболявания: тиреоидни (20%), целиакия(7%), други ендокринни, кожни или хематологични. В 10 % T1ЗД се приема за идиопатичен.

##### 2.2. Тип 2 ЗД

T2ЗД е различно съчетание на инсулинова резистентност и ограничен инсулинов секреторен капацитет. Засяга до 8% от възрастното население в урбанизираните райони, нараства сред затлъстели деца в някои етнически групи, има асимптомно начало с риск

за начални хронични усложнения при диагнозата. Генни полиморфизми и фактори на околната среда са причина за т.нар. метаболитен синдром, включващ Т2ЗД:

- затлъстяване (80%)
- хиперлипидемия
- артериална хипертония
- повишен сърдечно-съдов риск
- инсулинова резистентност (*Acantosis nigricans*)
- овариална хиперандрогенемия
- хиперурикемия, подагра
- неалкохолна чернодробна стеатоза

### 2.3. Вторични форми на ЗД

Вторичните форми на ЗД при децата се дължат на повишени ендогенни нива на контраинсуларни хормони или ятрогенен хиперкортизолизъм (синдром на Cushing), кистична фиброза или хемохроматоза на панкреаса при хемолитични анемии, токсични въздействия.

### 2.4. Моногенни форми на захарен диабет (МЗД).

Те представляват 1-6 % от ЗД. Дължат се на доказани единични генни дефекти, понякога причиняващи заедно с диабета комбинирани органни аномалии (синдромен МЗД). Около 40 генни дефекта са разпознати, 20 от тях в неонаталния период с панкреасна агенезия/хипоплазия или компрометирана инсулинова секреция поради липсващи/променени транскрипционни фактори. Активиращите мутации на *ABCC8* и *KCNJ11* са най-честата причина за неонаталния ЗД поради перманентно отворени калиеви канали.

С термина *Maturity onset diabetes of the young (MODY)* или възрастов тип диабет, започнал в детството са обозначени форми на некетогенен диабет с по-късно начало, автозомно-доминантно унаследяване, с мутации в гени на транскрипционни фактори (*Hepatic nuclear factors, HNF*) или инсулиновия ген, важни за каскадата на инсулиновата секреция. В зависимост от възрастта на изява *MODY* имитира Т1 или Т2 ЗД. Мутацията на глюкокиназния ген при *MODY2* в хетерозиготно състояние причинява умерени хипергликемии, не води до късни усложнения, не се нуждае от лечение с лекарствени продукти. Генетично типизирани, *MODY 1/3* и дефектите на калиевите канали се контролират по-успешно със сулфанилурейни препарати, отколкото с инсулин, вкл. в неонаталния период.

Мутации на гена на инсулиновия рецептор с различни клинични варианти, както и синдроми на генерализирана липоатрофия или липодистрофия (асиметрично телесно разпределение на мастната тъкан) създават инсулинорезистентен ЗД.

Автоимунният МЗД е свързан с уточнени генни мутации, създаващи тежки имунни дисрегулации с имунен дефицит и автоимунни феномени (*IPEX, APESCED, STAT-1, STAT-3*). Генетичното типизиране на моногенния ЗД е важно за лечението на пациента, пренаталната диагноза в засегнатите семейства и прогноза на заболяването.

### 3. Клинична характеристика на Т1ЗД

Т1 ЗД има агресивно клинично начало, над 80% от децата са в катаболно състояние с кетонурия или кетоацидоза при диагнозата, която не търпи отлагане (табл.3). Важна е първата случайна кръвна глюкоза над 11.1 mmol/L. Следните симптоми и оплаквания са предмет на диференциална диагноза по реда на тяхното възникване, като невинаги се наблюдават всичките от тях:

- Отслабване на тегло при запазен апетит или полифагия (до няколко месеца).
- Генитални инфекции

- Полидипсо-полиурия, никтурия, засилена или рецидивирала нощна енуреза (средно 4 седмици, в 50% под 2 седмици)
- Замъглено зрение
- Умора, нежелание за игра.
- Ацетонов дъх
- Коремни болки, повръщане
- Дълбоко ацидотично дишане до експираторно стеноване при малките деца.
- Неясно, бързо настъпило прекоматозно или коматозно състояние при новородени, кърмачета и малки деца.

#### 4. Лечение при новооткрит ЗД

##### 4.1. Заместително инсулиново лечение

Заместителното инсулиново лечение няма алтернатива при децата с тип 1 ЗД, а дозата зависи от степента на декомпенсация (табл.2).

Таблица 2. Започване на инсулиновото лечение според степента на декомпенсация

Степени на декомпенсация	Хипергликемия	Кетонурия	Ацидоза	1. Лечение
I	След нахранване	Не	Не	1. Бърз инсулин 0.3-0.5Е/кг/24 часа (3х) s.c
II	Персистираща	Не	Не	1. Обща дневна доза 0.5-0.7 Е/кг (4х) s.c.
III	Персистираща	Да	Не	1. Обща дневна доза 1Е/кг/24 часа (4х) Разпределение Бърз: 30%+20%+25% Бавен: 25% преди сън
IV	Персистираща	Интензивна	pH 7.35-7.20 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> >15	1. Бърз инсулин 0.1Е/кг/3 часа s.c. 2. Умерена рехидратация с 50 мл/кг/24 часа 3. Субституция с калий
V (кома)	Персистираща  Хиперосмоларна при кръвна глюкоза >33.3 mmol/L (600 mg/dl)		pH<7.20 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> <10  pH>7.20	1. Рехидратация 100мл/кг.т. 2. Венозна инфузия на бърз инсулин 0.1Е/кг/час (0.025-0.05Е/кг/час при кърмачета и хиперосмоларна кома) 3. Субституция с калий

То се провежда с три и повече инжекции през деня, покриващи хранителните приеми. Обичайно се започва с бързи човешки инсулини Human insulin (short acting) АТС А10АВ01 с продължителност на действие 6-8 часа, изискващи два хранителни приема през 3 часа. Възможно е началното лечение да бъде с бързи инсулинови аналози с обичайно действие 3 часа, покриващи един хранителен прием: Aspart АТС А10АВ05, Lispro АТС А10АВ04, Glulisine АТС А10АВ06, Fiasp АТС А10АВ05. За контрол на чернодробната продукция на глюкоза в нощните часове се прилага еднократна инжекция преди сън с интермедиерни изофанови човешки инсулини Human insulin, АТС А10АС01, а за по-продължителен 24-часов ефект бавни инсулинови аналози Degludec АТС А10АЕ6, Detemir АТС А10АЕ05, Glargine АТС А10АЕ04, Toujeo АТС код: А10АЕ04.

При начални степени на декомпенсация без кетонурия обичайната дневна доза е до 0.5E/kg тегло, разпределена за човешките инсулини в три-четирикратни апликации (табл.2). При декомпенсация с кетонурия дозата достига 1E/kg тегло, разпределена в четирикратни апликации за човешките инсулини.

При начална метаболитна ацидоза с  $\text{pH} > 7.20$  се прилага лечение с бърз човешки инсулин в доза 0.1E/kg/на всеки 3 часа подкожно, или бърз инсулинов аналог в доза 0.1E/kg/на всеки 2 часа подкожно.

При тежка метаболитна ацидоза с  $\text{pH} < 7.20$  (наличие на ацидотично дишане) лечението се започва с венозна инфузия на разреден във физиологичен серум бърз човешки инсулин/ бърз инсулинов аналог 0.1E/kg/час (0.05E/kg/час при кърмачета и малки деца; 0.025 E/kg/час при хиперосмоларна кома с кр. глюкоза над 33.3 mmol/L (600 mg/dl).

## **4.2. Диабетна кетоацидоза**

### **4.2.1. Патофизиология на диабетната кетоацидоза**

Диабетната кетоацидоза представлява остро катаболно състояние поради тежък инсулинов дефицит (новозаболенели, прекъснато лечение) или доминиране на стресови контраинсуларни хормони (инфекции, травми, операции) с последваща протеолиза, липолиза, чернодробна продукция на глюкоза и кетони, засилена глюкозурия и осмотичната диуреза. Губи се натрий (глюкозен ренален тубулен транспортер), излъчва се напусналия клетките калий. Развива се интравазална, интерстициална и вътреклетъчна дехидратация, последната поради хиперосмоларното състояние (формула за плазмен осмолалитет:  $2 \text{ Na} + \text{урея} + \text{глюкоза (mmol/L)}$ ). При умерена дехидратация загубите на течности са до 5% от телесната маса (50 ml/kg), при тежка дехидратация - 7-10%, (100 ml/kg), която прераства в шок при загуба до 15% от телесната маса. Има абсолютна загуба на електролити: Na- до 10 mmol/kg; K -около 6 mmol/kg. При  $\text{pH} < 7.20$  се извява дълбокото ацидотично (Кусмаулово) дишане. Пациентите са в тежко общо състояние, с ацидотично дишане, суха, студена, цианотична по крайниците кожа, сухи лигавици, мек пулс, изчезващ при дехидратация над 10%, когато може да се регистрира артериална хипотония и олигурия, крепитации в белия дроб, повръщане на хематинни материи. Съзнанието е променено до дълбока кома.

### **4.2.2. Лечение на тежка кетоацидоза**

#### **4.2.2.1. Рехидратация**

При тежка кетоацидоза рехидратацията се започва 1 час преди венозната инсулинова инфузия. Изчислените загуби от течности 100 ml/kg (120 ml/kg за кърмачета, 60-80 ml/kg за юноши) се възстановяват обичайно за 24 часа, 20% за първите 2 часа. Рехидратацията започва с изотоничен, 0.9% разтвор на натриев хлорид (Sodium chloride АТС В05ХА03), в който концентрацията на натрий е 154 mmol/L. В хода на лечението (след 4-6 часа) е желателно включването на хипотонични разтвори 5%, 10%, 12 % глюкоза (Glucose АТС В05СХ01) в равни скорости с физиологичния серум за покриване на вътреклетъчните водни загуби и контролиране на гликемията на ниво 15 mmol/L по време на венозната инсулинова инфузия. Допустими са течности през устата. Диурезата не се преизчислява.

#### **4.2.2.2. Инсулиново лечение.**

Венозната инфузия на бърз инсулин при  $\text{pH} < 7.20$  продължава до компенсиране на ацидозата до  $\text{pH} > 7.3$  и  $\text{HCO}_3^- > 15 \text{ mmol/L}$ . Преминаването към подкожно инсулиново лечение с бърз човешки инсулин (бърз инсулинов аналог) 0.1E/kg/доза предшества с минимум 30 минути спирането на венозния инсулин. Целта е спадането на гликемията да е с около 5 mmol/L/час, като се достигне до ниво от 12- 15 mmol/L, за да се избегне рязка промяна в осмолалитета и да не се получи мозъчен оток.

#### 4.2.2.3. Заместване на загуби на калий.

След започване на инсулиновото лечение калият се връща в клетките и се създава риск от хипокалиемия. Заместването с калиев хлорид (Potassium chloride АТС В05ХА01) се провежда с концентрация на рехидратационните разтвори от 40 mmol/L и в зависимост от изходните нива на калий и бъбречната функция (налична диуреза, нива на урея и креатинин). Перорален прием на калий се осигурява още три дни след извеждане от кетоацидоза, например с калиев цитрат (Potassium citrate А12ВА02). При необходимост от по-продължителна реанимация след 24-я час се съобразяват дневните нужди от вода, електролити и въглехидрати в детска възраст:

- Вода: тегло <10 kg - 100 ml/kg/24ч  
11-20 kg 1000 ml+50 ml/kg (за всеки kg от 11 до 20)  
>20 kg: 1500 ml + 20 ml/kg (за всеки kg над 20)
- Електролити: Na-2-4 mmol/kg, К и Cl- 2-3 mmol/kg, P-1-2 mmol/kg
- Въглехидрати: 12 g/kg тегло (кърмачета) до 6 g/kg тегло при юноши.

#### 4.2.2.4. Корекция с натриев бикарбонат (Sodium bicarbonate АТС В05ХА02)

С малки изключения (рН<6.9) корекцията на ацидозата с бикарбонат е изоставена поради странични ефекти като парадоксална мозъчна ацидоза/повишено вътречерепно налягане, хипокалиемия и внасяне на силно концентриран Na (1 ml 8.4% p-p =1 mmol Na).

### 5. Инсулиново лечение в еволюция на заболяването

Заместителното инсулиново лечение остава без алтернатива при децата с тип 1 ЗД. При тези след 2-3 годишна възраст и преди пубертетната фаза на развитие е възможна фаза на временно редуциране на инсулиновите нужди, наречена „Меден месец“ или ремисия на заболяването поради наличие на остатъчна инсулинова секреция. Дневната доза може да спадне под 0.5Е/kg/дневно. По преценка на лекуващите педиатри-ендокринолози инсулинолечението като брой инжекции и дозиране може да се модифицира. Фазата на ремисия може да продължи от няколко седмици до около година, след което настъпва пълно изчерпване на инсулиновата ендогенна секреция, дозата нараства до 0.8-1.0 Е/kg тегло. Пубертетната фаза на развитие създава хормонална физиологична инсулинова резистентност, когато дневната доза може да достигне до 1.5-2.0Е/kg тегло. Инсулиновата доза отново се намалява след пълното физиологично съзряване на младите хора до 40-60 Е дневно в зависимост от пола, общата телесна маса и физическата активност на пациентите.

Критерии за добро лечение са постигане на нормален растеж и развитие, поддържането на гликиран хемоглобин под 7% и намалените вариации на кръвната глюкоза, с преобладаване на стойностите в желаните граници от 4.0-8.0 mmol/L.

Инсулиновите помпи са устройства за непрекъснато подкожно инжектиране на инсулина, наподобяващи физиологичната инсулинова секреция. Те използват само бързодействащи инсулини, най-често бързи инсулинови аналози. При първата генерация помпи това се постига като дозирането на инсулина се разпределя на две отделни части:

а/ Базален инсулин, чиято доза, наречена условно „скорост“ може да се различава на всеки 30 минути, определя се от лекуващия екип и се съобразява с индивидуалните нужди на всеки пациент.

б/ Болуси от инсулин: те са два вида: „хранителни“ - инжектират се при всяко хранене, като софтуера в помпата съдържа Болус-калкулатор, изчисляващ дозата, според въведените от пациента данни за количеството приети въглехидрати. „Корекционните“ болуси се подават при необходимост от корекция за по-високи нива на глюкозата, като пациентът подава информация за актуалната кръвна глюкоза.

Технологичното развитие през последните години доведе до създаване на все

„по-умни“ инсулинови помпи, които свързани чрез интернет връзка с глюкозен сензор, са в състояние да се доближат до „изкуствен панкреас“ – голямата мечта на хората с диабет. В момента има разработени няколко подобни системи, които автоматично променят скоростта на инжектиране, следвайки индивидуалния алгоритъм на пациента, като при някои не е необходимо да се „обявява“ хранене.

Съвременните инсулинови препарати и технологии позволяват постигане на прицелни стойности на HbA1c под 7%, протективни срещу късните усложнения на диабета.

## **6. Лечение с перорални сулфониурейни препарати (СУП)**

Лечението със СУП се прилага при моногенни форми на захарен диабет-неонатален, при доказан генетичен дефект на калиевите канали *ABCC8* и *KCNJ11* или възникнали в по-късна възраст някои от вариантите на MODY, генетично потвърдени чрез ДНК анализ. Заместването на инсулина се осъществява по протокол, публикуван в ръководствата на ISPAD (Clinical Practice Consensus Guidelines 2009, 2014, 2018) с някои от препаратите Glibenclamide ATC A10BB01, Gliclazide ATC A10BB09, Nateglinide ATC A10BX03.

## **7. Лечение на тип 2 ЗД в детско-юношеската възраст**

При тип 2 ЗД с лека декомпенсация (умерена хипергликемия) промяната на стила на живот с редуциране на общия калориен внос, избягване на кристалната захар и повишена физическа активност, понякога са достатъчни за компенсиране на заболяването. При наличие на инсулинова резистентност (*Acanthosis nigricans*), повишен НОМА IR, се започва лечение с Metformin ATC A10BA02 по схема с постепенно нарастваща доза от 500 mg вечер по време или след вечерята, до 1500 mg дневно по време на основните хранения.

При деца над 10-годишна възраст и липса на достатъчен ефект или непоносимост към метформин, към диетата и повишената физическа активност, може да се приложи лечение с подкожни инжекции от аналог на човешкия глюкагон-подобен пептид-1 /GLP-1/, Victoza (Liraglutide) 6 mg/ml, в 3 мл. предварително напълнени писалки /ATC код A10BJ02/. Предимствата на това лечение се състоят в липса на хипогликемии и увеличаване на теглото, характерни за инсулиновото лечение.

При нужда от бърза компенсация на заболяването (гликиран хемоглобин над 9%) или кетонурия/диабетна кетоацидоза се започва лечение с инсулин (табл. 2). След постигане на компенсация с нормогликемия, инсулиновото лечение може да бъде преустановено на фона на диетичното хранене, физическата активност и приема на Метформин. Контролират се теглото, артериалното налягане, HbA1c и метаболитните показатели като липиди и чернодробни ензими.

### **Хипогликемия при захарен диабет**

Дължи се на недостатъчен внос на храна за определената и инжектирана инсулинова доза, погрешно поставена по-голяма доза инсулин, нарушено усвояване на храната при малдигестия/малабсорбция, несъобразена с инсулиновата доза по-висока физическа активност. Леката хипогликемия се усеща от пациенти в ясно съзнание, които могат да приемат сами глюкоза/захар 0.3gr/kg (до 15 gr) и дълговерижни въглехидрати. При тежката хипогликемия пациентите са с променено съзнание и се нуждаят от чужда помощ, валидно и за малките деца.

1. Пациентът се поставя в легнало странично положение, с поставяне на мед или кристална захар под езика или на букалната лигавица.

2. Инжектира се Glucagon ATC H04AA01 мускулно или подкожно 0.5, 0.7 mg при по-малките пациенти и 1.0 mg при тези над 12 годишна възраст.

Налице са някои нови препарати на глюкагон, които все още не са регистрирани у нас:

За назално приложение шпрей, (Baqsimi) 3 mg, разрешен за пациенти над 4 годишна възраст; Предимствата му са лесното приложение, както и стабилността на препарата при стайна температура.

Инжектор (Gvoke) с предварително напълнен глюкагон в две расфасовки: за деца над 2 години 0.5 mg и за възрастни 1 mg.;

Създаден е и първият глюкагонов аналог, предлаган в предварително напълнена спринцовка (Dasiglucagon, Zegalogue) за пациенти над 6 год. възраст, съдържащ 0.6 mg глюкагон във воден, стабилен при нормална температура разтвор.

3. Болусна венозна инжекция на глюкоза (Glucose ATC B05CX01) 20 % 2 ml/ kg (40% глюкоза 1 ml/ kg)

4. Допълнителна инфузия на 10% глюкоза 2 mL/kg/час за стабилизиране и транспортиране на пациента до болница.

5. При развитие на мозъчен оток се прилага венозно Mannitol ATC A06AD16 0.5-1 gr/kg, Furosemid ATC C03CA01 (1 mg/kg) и Dexamethasone ATC A01AC02.

### Хранителен режим

Препоръчваният хранителен режим при диабет е с разпределение на калорийния внос от: 50% въглехидрати, 30 % мазнини и 20% белтъчини. Предпочитат се сложните, дълговерижни въглехидрати, както и фруктоза и млечна захар. Въглехидратното броене (в хлебни единици или в грамове) е важно за размяната на продуктите, гъвкавото дозиране на бързите инсулини, както и за управление на инсулиновите помпи.

### Късни хронични усложнения на захарния диабет

Скринингът за хронични дегенеративни усложнения, свързани с диабета, започва след 11 год. възраст или след 5 годишна давност на ЗД. Диабетната микроангиопатия включва ретинопатия, нефропатия и вазомоторна ендо- и периневрална ангиопатия. Ендотелните клетки са изложени на глюкозна токсичност, развиват провъзпалителна и прокоагулационна активност, дезинтегритет на подлежащата базална мембрана, отлагане на белтъци, включително гликирани, в нея и в околните тъкани. Екстравазацията на плазмени албумини дава началните твърди ексудати в ретината и микроалбуминурията.

Диабетната невропатия (моторно-сензорна и автономна) се дължи на глюкозната токсичност върху невроните и нарушената им трофика. Автономната невропатия засяга вазомоторните нерви, променя кожната микроциркулация, вазомоторните и ортостатични рефлексии. Дисфункцията на висцералните сензорни и моторни симпатикови и вагусови влакна компрометира моториката и функцията на вътрешните органи. Налице е автономна невропатия на сърцето с електрическа нестабилност, дилатативна миокардиопатия, безболково протичане на сърдечната исхемия. Клинично проявената автономна невропатия има висока предсказваща стойност за последваща хронична бъбречна недостатъчност и повишена смъртност.

Началната нефропатия се изявява с повишена гломерулна филтрация и повишена микроалбуминурия, оценена по три начина: повишено отношение микроалбуминурия (mg/L)/ уринен креатинин (mmol/L) в единична порция урина, 24-часова секреция на микроалбумин 30 до 300 mg/24 часа или минутна секреция 20-200 µg/min. При стойности над 300 mg/24 часа или 200 µg/min се изявява макропротеинурия.

Профилактиката на началната нефропатия се провежда с перорално приложение на ACE-инхибитори Captopril ATC C09AA01, Enalapril ATC C09AA02, Ramipril ATC

C09AA05 или ARB-блокери като Losartan ATC 09CA01, Candesartan ATC C09CA06, Irbesartan ATC C09CA04.

**Раздел XIV.**  
**НЕДИАБЕТНА ХИПОГЛИКЕМИЯ**  
**(МКБ E16.1 ДРУГИ ХИПОГЛИКЕМИИ, ОРНА: 657)**

### **1. Въведение**

Хипогликемията е най-честото обменно нарушение в детска възраст. Определя се като концентрация на кръвната или плазмена глюкоза (КГ), при която индивидът демонстрира набор от симптоми, предизвикани от неадекватно доставяне на глюкоза до редица таргетни органи, напр. мозъка. Хипогликемията е продължително състояние и интерпретацията на специфичната КГ трябва да бъде в контекста на клиничната симптоматика, наличния контрарегулаторен хормонален отговор и междинни метаболити.

Трудно е да се дефинира като хипогликемия „една конкретна стойност на КГ“, която да е универсална за всички пациенти и за всяка ситуация. Препоръките за неонаталния период постулират, че при всяко новородено с клинични данни за хипогликемия, нивата на КГ трябва да се поддържат над 2,6 mmol/l, с изключение на подозираните случаи с хиперинсулинемична хипогликемия, при които тази стойност е 3,5 mmol/l. Въпреки това Педиатричното ендокринологично общество препоръчва, когато се подозира вродено нарушение като причина за наличната хипогликемия в периода на новороденото и когато тя е потвърдена при по-големите кърмачета и деца, цел на терапията е да се поддържа плазмена глюкозна концентрация над 3,9 mmol/l.

### **2. Причини за недиабетна хипогликемия:**

#### **2.1. Състояния с хиперинсулинизъм**

2.1.1. *Транзиторна хипогликемия*, в резултат от нарушена метаболитна адаптация на „новородени деца в риск“:

- деца на майки с диабет, прееклампсия/еклампсия по време на бремеността, при прием на лекарствени продукти по време на бремеността
- деца, родени малки или големи за гестационната възраст, усложнена перинатална анамнеза, неонатален сепсис, полицитемия, хипотермия на новороденото, Rh-изоимунизация и др.

2.1.2. *Моногенен вроден хиперинсулинизъм.*

2.1.3. *Постпрандиална хиперинсулинемична хипогликемия:*

2.1.4. „dumping” синдрома след преживяна гастроезофагеална оперативна интервенция (фундопликация по Nissen)

- инсулином
- болест на Hirata (инсулин-автоимунен синдром)
- *Синдромен хиперинсулинизъм* (синдром на Beckwith–Wiedemann, Perlman, Sotos, Kabuki, Ondine, Donohue и др.).

#### **2.2. Без хиперинсулинизъм**

2.2.1. *Хипоинсулинемична хипогликемия.*

2.2.2. *Кетогенна хипогликемия.*

2.2.3. *Метаболитни заболявания:* гликогенози, нарушения в глюконеогенезата (ГНГ) и окисление на мастните киселини, галактоземия, вродена непоносимост към фруктоза, нарушения в обмяната на карнитин, синтеза на кетотела и тяхното усвояване, тирозинемия, органична ацидурия и др.

2.2.4. *Хормонални дефицити:* множествен питуитарен хормонален дефицит или изолиран дефицит на растежен хормон/АКТХ/ кортизол/глюкагон/адреналин.

2.2.5. *Други заболявания или състояния:*

- Малнутриция
- чернодробни заболявания (синдром на Reye)
- вродени сърдечни малформации
- тумори
- сепсис

2.2.6. *Лекарствено-индуцирана хипогликемия.*

2.2.7. *Синдром на Мюнхаузен, синдром на малтретирано дете и др.*

**3. Клинични симптоми:** *неврогенни (автономни)* симптоми, обичайно при КГ под 3,0 mmol/l - адренергични (сърцебиене, тремор, повишена възбуда) и холинергични прояви (изпотяване, глад, парестезии); *невроглицопенични* симптоми (слабост, обърканост, гърчове и кома), обичайно при глюкозна концентрация под 2,6 – 2,8 mmol/l.

Наблюдават се възрастови вариации в клиничната изява на хипогликемията, която често пъти е неспецифична и води до забавяне на диагнозата.

#### 4. Диагностични тестове

**4.1. Анамнеза и пълен физикален статус.**

**4.2. Лабораторни тестове:** кръвни проби – глюкоза, инсулин, С-пептид, растежен хормон, кортизол, нестерифицирани мастни киселини, 3-бетахидроксибутират, карнитин, ацилкарнитин профил, амоняк, лактат. Допълнително може да се изследват инсулинови антитела, АСТН, IGF-1, глюкагон, адреналин, чернодробни ензими, липиден профил. Възможно е провеждане на метаболитен скрининг и токсикологичен анализ. Урина - глюкоза, кетони, органични киселини, редуциращи субстанции, аминокиселини. Генетични тестове.

**4.3. Образни изследвания** - абдоминална ехография, компютърна томография, ЯМР, 18F-L-3,4-dihydroxyphenylalanine-ПЕТ/СТ сканиране.

#### 5. Лечение

При новородени и кърмачета с доказана хипогликемия цел на лечението е поддържане на КГ над 3,5 mmol/l. Препоръчва се индивидуализиран подход в зависимост от специфичното нарушение, като водещо при поведението е безопасността на пациента и намаляване на риска от трайна неврологична увреда, изоставане в растежа и развитието на късни усложнения.

**5.1. Остра хипогликемия** - всеки епизод на симптоматична хипогликемия трябва да се овладее възможно най-бързо, без елементи на паника.

5.1.1. *при запазено съзнание и когато детето може да съдейства:*

- *орален прием на захар, глюкоза-съдържащи напитки, гел или глюкозни таблетки.* При необходимост дозата може да се повтори след 10-15 мин.
- *парентерална инфузия на глюкозни разтвори* - при задържане на ниска концентрация на КГ в следващите 10-15 минути се прилага болус от 1-2 ml/kg, последван от поддържаща инфузия на 10% глюкозен разтвор със скорост 2-5 ml/kg/h. В случаи на неовладяване на тежкото хипогликемичното състояние, се повишава скоростта или концентрацията на инфузирания глюкозен разтвор (12,5%, 15%, 20%, 25%, 30%).

5.1.2. *при нарушено съзнание:*

- *Glucagon hydrochloride (Glucagen Hypokit® 1 mg/1 ml):*

- Полипептиден хормон, който се прилага за краткотрайно овладяване на

персистираща хипогликемия, с нормализиране на КГ в рамките на 10-15 минути.

- Еднократна доза 0,02 mg/kg или 0,5-1,0 mg интрамускулно или подкожно
- Продължителна интравенозна или подкожна инфузия в доза 1-10  $\mu$ g/kg/h
- Противопоказание: феохромоцитом
- **Нежелани реакции:** свръхчувствителност; диария, хипокалиемия; гадене, повръщане, по-редки – хипогликемия, алергични реакции и обриви.

## 5.2. Хронична хипогликемия

### 5.2.1. Лекарствена терапия

5.2.1.1. лекарствени продукти от първа линия при хиперинсулинизъм:

• *Diazoxide* (\**Proglycem*® капсули 25 mg, 100 mg; \**Proglycem*® суспензия 50 mg/1ml, \**Eudemine*® табл. 50 mg; \**Eudaxen*® табл. 50 mg)

- медикаментлекарствен продукт от първа линия при лечение на хиперинсулинемична хипогликемия. Агонист на  $K_{ATP}$  канали на  $\beta$ -клетката, намалява секрецията на инсулин.
- Доза: 5-15 mg/kg/d, разпределни в 3 орални дози. По-ниски начални дози (2-3 mg/kg/d) се препоръчват при деца „в риск“.
- Внимание/противопоказание за приложение: коарктация на аортата, аортна стеноза, междукамерен дефект, сърдечна недостатъчност.
- Нежелани реакции: чести (задръжка на течности и натрий, хипертрихоза, загуба на апетит) и редки (хиперурикемия, сърдечна недостатъчност, хипотония, левкопения, еозинофилия, парадоксална хипогликемия, пулмонална хипертония).
- За превенция на задръжката на течности при новородени и кърмачета се прилага съвместно с диуретик:
- \**Chlorothiazide* (\**Chlorthiazide*® табл. 500 mg; \**Diuril*® суспензия 200 mg/5 ml) или *Hydrochlorthiazide* (*Hydrazide*® табл. 12,5 mg; *Dehydratine Neo*® табл. 25 mg; *Hypodehydra*® табл. 12,5 mg, 25 mg; *Dehydrazid*® табл. 25 mg)
- Диуретик от групата на тиазидните диуретици, със синергичен ефект с *Diazoxide*
- Доза: 7,0-10,0 mg/kg/d, в 2 орални дози
- Нежелани реакции: хипонатриемия, хипокалиемия
- *Furosemide* (*Furosemide*® амп. 10 mg/ml, 2 ml; *Furosemide Accord*® амп. 10 mg/ml, 2 ml; *Furosemide*® табл. 40 mg; *Furanthril*® табл. 40 mg; *Lasix* табл. 40 mg)
- Бримков диуретик
- Доза: 1-2 mg/kg/d интравенозно или перорално, разпределена 2 дози
- Нежелани реакции: хипонатриемия, хипокалиемия

5.2.1.2. лекарствени продукти от втора линия при хиперинсулинизъм:

- *Nifedipine* (*Nifedipin*® табл. 10 mg)
- Блокер на калциевите канали. Прилага се самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, с несигурен ефект.
- Доза: 0,25-2,5 mg/kg/d, разпределена в 2-3 орални приема
- Нежелани реакции: периферни отоци, хипотония, обрив, тахикардия
- *Octreotide* (*Octreotide Acetate*® амп. 50/100/500  $\mu$ g/1 ml; флакон 1000/5000  $\mu$ g/5 ml; *Sandostatin*® амп. 50/100/500  $\mu$ g/1 ml; флакон 1000  $\mu$ g/5 ml)

- Синтетичен октапептиден соматостатинов аналог, който инхибира секрецията на инсулин чрез свързване с SST2 и SST5 рецепторите, намалявайки калциевото навлизане в  $\beta$ -клетките и активността на промотора на инсулиновия ген и стимулирайки хиперполяризацията на клетъчната мембрана.
- Доза: 5-35  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  s.c. на 6-8 часа или като трайна подкожна инфузия
- Нежелани реакции: остри (анорексия, гадене, лекарствено-индуциран хепатит, стеаторея, тахифилаксия, удължен QT интервал, некротизиращ ентероколит) и продължителни (алопеция, намален чревен мотилитет, холелитиаза, потисната секреция на соматотропен хормон, тиреостимулиращ и адренкортикотропен хормон). Да не се спира рязко подкожното приложение: риск от панкреатит и жлъчна колика!!!

#### 5.2.1.3. Нови лекарствени продукти при хиперинсулинизъм:

- Дългодействащ *Octreotide/Lanreotide (Sandostatin LAR® амн. 20/30 mg; \*Somatuline autogel® 60/90/120 mg; \*Somatuline Depot® 30/60/90/120 mg)*
- По-голяма продължителност на действие, с по-добър потенциал за контрол на глюкозата за период от 4 седмици
  - Доза: 15-60 mg дълбоко интрамускулно, еднократна доза средно на 28 дни
  - Нежелани реакции: подобни на тези на Octreotide
- *mTOR инхибитор (Rapamune® табл. 0,5 mg/1 mg/ 2 mg, \*Sirolimus® табл. 0,5 mg/1 mg/2 mg, \*Siromus® табл. 1 mg, \*Rapacan® табл. 1 mg, \*Siropan® табл. 1 mg, \*Sirotor® табл. 1 mg, \*Sirlotaj® табл. 0,5 mg/1 mg/ 2 mg)*
- потиска  $\beta$ -клетъчната пролиферация и инсулинова секреция; все още неизяснени механизми на действие
- Доза: начална доза 0,5  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{ден}$  в една-две перорални дози, с постепенно титриране
- Нежелани реакции: стоматит, висок риск от инфекция, имуносупресия, нарушена бъбречна функция, пневмонит, повишени чернодробни ензими и липиди. Необходимо е да се проследява серумно ниво на лекарствения продукт на всеки 5 дни.

#### 5.2.1.4. терапия с лекарствени продукти при други причини за хипогликемия:

- хормонален дефицит – рчПХ (Genotropin, Omnitrope), хидрокортизон
- Акарбоза (*Glucobay табл. 100 mg; Acarbose Stada табл. 100 mg*) – при постпрандиална хипогликемия, при постоперативен „dumping” синдром

### 5.2.2. Оперативно лечение

То може да бъде проведено при деца с инсулином или хиперинсулинизъм, при които поддържането на КГ не може да се постигне посредством наличните лекарствени продукти.

### 5.2.3. Хранителен режим и специфична лечебна диета

Храненето с избягване на периоди на продължително гладуване и диетата също са важна част от овладяването на хипогликемиите при някои заболявания като хиперинсулинизъм, гликогеноза или вродена непоносимост към фруктозата. При наличие на безапетитие или при нарушение в сукателния/гълтателен рефлекс, както и при ГЕР, се провежда хранене през назо-гастрална сонда или перкутанна

гастростома.

- *Глюкозо-съдържащи продукти*
- *Храни/млека с повишено въглехидратно съдържание*
  - *Diocal super soluble (Nutricia), \*Maxijul super soluble (Nutricia), \*Vitajoul (Nestle)*
  - *Ентерално хранене*

#### **Мониториране и проследяване**

- Проследяване от детски ендокринолог, психолог, диетолог, невролог – мултидисциплинарна грижа, при възможност в Експертен център за редки ендокринни/метаболитни болести.
- Периодично проследяване на КГ в дома с глюкомер (мониториране в реално време не се препоръчва за момента).
- Проследяване за странични реакции от провежданата лекарствена терапия.

\* Продукт, нерегистриран в Р България

## Раздел XV. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

### 1. Дефиниция на хипотиреоидизъм (МКБ E00.0 E00.1 E00.2 E00.9 E03.0 – E03.9)

Хипотиреоидизмът се извява с намалена концентрация на щитовидните хормони в кръвта. Той може да се дължи на нарушения в самата жлеза (първичен) или на намалена стимулация от страна на хипофизата или хипоталамуса (вторичен, третичен). От своя страна първичният хипотиреоидизъм може да бъде вроден или придобит.

### 2. Вроден хипотиреоидизъм без гуша (МКБ E03.1), Вроден хипотиреоидизъм с гуша (МКБ E03.0) ОРФНА:442

Вроденият хипотиреоидизъм (ВХ) е рядко социално значимо заболяване с честота около 1:3000 новородени. Нелекуван навреме, той води до тежко и трайно изоставане в нервно-психическото и във физическото развитие. ВХ е включен в националната скринингова програма, установяваща нивото на TSH в суха капка кръв от новороденото.

В повече от 80% от случаите заболяването се дължи на нарушена органогенеза – агенезия, аплазия или хипоплазия, която може да бъде комбинирана и с ектопия на щитовидната жлеза (МКБ Q89.2). Тогава липсва уголемена щитовидна жлеза (струма). В редки случаи ВХ се дължи на нарушения в синтеза на щитовидни хормони и е възможно да е налице вродена струма. Преходни форми на ВХ се наблюдават в изолирани случаи, в които при родилката и/или детето се прилагат йод-съдържащи дезинфектанти (йодът в големи концентрации блокира синтеза на щитовидни хормони) или когато трансплацентарно преминават тиреостатици за лечение на тиреотоксикоза на майката (МКБ P72.2) или блокиращи антитела, насочени срещу рецептора на TSH. В тези случаи хипотиреоидизмът претърпява обратно развитие след излъчване на йода или тиреостатиците, съответно след спадане концентрацията на антителата в организма на новороденото.

Вроденият хипотиреоидизъм може да е вторичен (централен), МКБ10 E03.1 (ОРФНА:226298) и се дължи на изолиран дефицит на TSH или TRH вследствие на мутация в гените, кодиращи тези протеини. Може да се наблюдава и при множествен вроден хипофизарен дефицит в резултат на мутация в транскрипционните фактори. Тогава успоредно с дефицита на TSH се наблюдава недостатъчно количество и на други хормони, произвеждани от аденохипофизата. Неонаталният скрининг у нас до момента не открива тези болни новородени предвид факта, че нивото на TSH не е повишено. Честотата на тази форма на ВХ е много по-ниска (около 1:15 000 според публикувани международни данни).

#### 2.1. Клинична картина

Клиничната картина на ВХ трябва да се познава, в случай че скринингът не обхване 100% от новородените или в случаите на вторичен ВХ. А и делът на лабораторните грешки, макар и изключително малък, не е за пренебрегване.

- Обикновено при раждането състоянието е без симптоми. Това се дължи на трансплацентарно преминалите щитовидни хормони от кръвообращението на майката.
- Постепенно се появяват сънливост, вяло сучене, обстипация, липса на тегловен прираст.

- Новороденото плаче с груб глас. Обективното изследване показва:

- Мускулна хипотония, намалена спонтанна двигателна активност, пролонгиран иктер на фона на суха кожа, пъпна херния, макроглия, отворена малка фонтанела.
- Сърдечната честота е под долната граница на възрастовата норма.
- Често се отчита хипотермия.
- При липса на терапия се наблюдава трайно изоставане в психо-моторното и физическото развитие.
- При някои генетични форми на ВХ се наблюдават съчетани аномалии на сърцето, отделителната система и нервната система.

## 2.2. Диагноза

Диагнозата се базира на:

- Резултатите от неонаталния скрининг.
- Потвърждава се от лабораторните изследвания на венозна кръв, които показват намалени или долногранични нива на свободния тироксин (fT4) и трайно повишени стойности на TSH при първичния вроден хипотиреоидизъм.
- Нивата на TSH са ниски, нормални, или неадекватно слабо повишени при вторичния (централен) хипотиреоидизъм.
- Костната възраст изостава спрямо календарната.

## 2.3. Диференциалната диагноза на ВХ включва:

- Тризомия 21.
- Синдром на Beckwith-Wiedemann.

## 2.4. Лечение

Лечението е заместително:

- L-Thyroxin s. Euthyrox в доза 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ , което за повечето доносени новородени е 25-37.5-50  $\mu\text{g}$  дневно.

Провеждането му трябва да започне незабавно. Прилага се орално, еднократно в денонощието, сутрин преди първото кърмене. Спиране на лечението с цел уточняване причината за хипотиреоидизма е допустимо само след навършване на тригодишна възраст. Тогава 30 дневното преустановяване на терапията няма отрицателен ефект върху развитието на нервната система.

Прогнозата е отлична при своевременно започване на лечението до двуседмична възраст. Необходимо е старателно ежедневно провеждане и регулярно мониториране и адаптиране на заместителната доза.

**3. Придобитият хипотиреоидизъм (ПХ)** се проявява след периода на новороденото. Най-честата причина за ПХ е автоимунният тиреоидит на Hashimoto. Централен придобит хипотиреоидизъм се наблюдава след оперативно отстраняване на неоплазма в областта на хипоталамуса и хипофизата (най-често краниофарингеом), МКБ D33, травма или лъчетерапия.

## Раздел XVI. ТИРЕОИДИТ НА HASHIMOTO (МКБ E06.3)

### 1. Дефиниция

Тиреоидитът на Hashimoto (ТХ) е автоимунно заболяване. Патогенезата му е анти тяло-зависима клетъчна цитотоксичност.

Използваните за диагностика антитиреоглобулинови и антитиреопероксидазни антитела в серума не участват в патогенезата на заболяването, а показват имунния отговор на организма спрямо патологично променените структури на жлезата.

Клиничната изява най-често е бедна и се изявява с наличието на струма. Щитовидната жлеза обичайно е с умерено увеличени размери, плътно-еластична консистенция и фино-неравна повърхност.

Функцията на жлезата:

- Най-често не е променена и пациентите са в еутиреоидно състояние.
- В случаите, в които се наблюдава тласък на автоимунния възпалителен процес и има разпад на фоликули, в кръвообращението се отделят голямо количество складиращи в колоида щитовидни хормони. За кратко при пациента се появява симптоматика, характерна за тиреотоксикоза, и състоянието се нарича хашитоксикоза.
- Когато повече от 90% от паренхимата на жлезата е поразен от автоимунния процес и е загубил своята функционалност, се наблюдава първичен придобит хипотиреоидизъм.

Клиничната изява на недостига на щитовидни хормони се проявява бавно и напредва неусетно. Тя се състои в:

- Наличие на струма.
- Изоставане в растежа.
- Поява на наднормено тегло (поради липсата на липолитичния ефект на щитовидните хормони и предвид задръжката на течности).
- Намалява успехът в училище, постепенно се появяват обстипация, намален мускулен тонус, наблюдава се непоносимост към студ.

Клиничният преглед показва:

- Суха, пастъозна кожа.
- Брадикардия.
- Струма.

Понякога автоимунният тиреоидит се съчетава с други автоимунни заболявания в контекста на автоимунен полиендокринен синдром (APS, МКБ E31.0, ОРНА: 3453). Сред тях най-често се наблюдават алоpecia, витилиго, захарен диабет тип 1, хипопаратиреоидизъм, болест на Addison, целиакия, автоимунен хепатит, пернициозна анемия, хипогонадизъм. Характерна особеност е почти еднаквото засягане на двата пола в юношеска възраст.

Редки генетични синдроми, каквито са синдромите на Down, Turner, Klinefelter и Williams често се съчетават с автоимунен тиреоидит.

### 2. Диагноза

Диагнозата на тиреоидита на Hashimoto се поставя на базата на:

- Клиничната картина;
- Лабораторните данни за първичен хипотиреоидизъм/преходен хипертиреоидизъм;
- Наличието на антитела;
- Ехографския образ на жлезата – умерено увеличени размери и нехомогенна структура, която на места е силно хипоехогенна.

### **3. Лечение**

Лечението е заместително:

- L-Thyroxin s. Euthyrox в доза 4-6  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$  до тригодишна възраст, 3-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$  до десетгодишна възраст и 2-4  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$  за по-големите деца.
- Няма доказано влияние на начина и състава на храненето върху протичането и прогнозата на ТХ.

## Раздел XVII.

### ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ E05.0-9),

### БОЛЕСТ НА GRAVES-BASEDOW (МКБ05.1),

### БОЛЕСТ НА GRAVES-BASEDOW

### С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ (ОРФА: 525731)

#### 1. Хипертиреозидизъм

Хипертиреозидизмът настъпва в резултат на повишена секреция на щитовидни хормони в кръвообращението. Дължи се предимно на заболяване, което в англоезичната литература се нарича болест на Graves, а в немскоезичната – болест на Basedow МКБЕ05.0 и е известно още като „тиреотоксикоза с дифузна гуша“ или „токсична дифузна гуша“.

Среща се с честота 1:5000 деца, предимно на възраст 11-15 години. Женският пол е засегнат пет пъти по-често. В редки случаи повишеното ниво на щитовидни хормони се наблюдава вследствие предозиран прием на щитовидни хормони – thyreotoxicosis factitia, МКБЕ05.4, или ятрогенно – при неправилна дозировка. С тиреотоксикоза могат да протекат синдромът на McCune-Albright, МКБQ78.1, наличието на TSH-секретиращ аденом на хипофизата, МКБЕ05.8, или токсичен аденом/карцином на тиреоидеята, МКБЕ05.1. Кратки епизоди на тиреотоксикоза настъпват при хашитоксикоза, МКБЕ06.2. Тиреотоксикозата в периода на новороденото, МКБР72.1, може да се дължи на трансплацентарно преминали майчини антитела, стимулиращи TSH-рецептора (транзиторна тиреотоксикоза) или на активираща мутация на гена, кодиращ TSH-рецептора, който се стимулира и в отсъствието на TSH (перманентна тиреотоксикоза).

#### 2. Болест на Basedow-Graves

Болестта на Basedow-Graves е с автоимунна патогенеза, в основата на която са TSH-рецепторните стимулиращи антитела. Последните се свързват с рецептора на TSH с висок афинитет. В резултат на това щитовидната жлеза увеличава размерите си и повишава степента на хормоналната продукция. Тези антитела са от клас IgG и могат да преминат трансплацентарно.

##### 2.1. Клинична изява на тиреотоксикозата:

- Триадата на Merseburg – дифузна струма, тахикардия и екзофталм.
- Артериалното налягане е с високи стойности за систолното и с ниски стойности за диастолното.
- Пулсът е altus и celer.
- Кожата е топла и влажна, наблюдава се червен дермографизъм, има обилни изпотявания, непоносимост към топлина.
- Наблюдават се чести изхождания по голяма нужда, които не са диарични.
- Обичайна е появата на полакиурия, никтурия и вторична нощна енуреза.
- Менструалните периоди стават нередовни, не е изключение вторичната аменорея.
- Намалява телесна маса на фона на запазен, дори повишен апетит.
- Пациентите изпитват безпокойство и невъзможност да се концентрират, което води до влошаване на успеха в училище.
- Симптом на нелекуваната тиреотоксикоза е ускоряването на растежа.
- Рядко и необичайно усложнение на тиреотоксикозата е тиреотоксичната

криза, МКБ E05.5.

### **2.1.1. Тиреотоксична криза МКБ10 E05.91**

- Рязко влошаване състоянието на болното дете.
- Засилване изразеността на всички клинични симптоми на заболяването.
- Кардиологична и неврологична симптоматика на фона на висока телесна температура.
- Нерядко изходът е летален.

### **2.2. Диагнозата се поставя на базата на:**

- Характерната клинична картина.
- Лабораторните изследвания, които показват силно повишени нива на fT4 и fT3 на фона на потиснати, до неизмерваеми стойности на TSH.
- Наличието на TSH-рецепторни стимулиращи антитела доказва автоимунния характер на заболяването.

В диференциално-диагностичен план следва да се мисли за:

- Тип 1 захарен диабет поради редуцията на телесната маса и появата на нощна енуреза.
- Невро-вегетативна дистония.
- Психоза.

### **2.3. Лечение**

Лечението на болестта на Basedow-Graves е комплексно.

#### **2.3.1. Консервативната терапия:**

2.3.1.1. Тиреостатиците (меркаптоимидазолони – метизол, тирозол и др., в доза 0.5-1.0 mg/kg/24h еднократно или двукратно в денонощието, и тиоурацилови – пропицил, доза 5-10 mg/kg/24h трикратно в денонощието) блокират органификацията на йодида, възпрепятствайки по-нататъшната синтеза на щитовидни хормони. Ефектът от лечението настъпва след седмици. Сред страничните ефекти са гранулоцитопения, алергични реакции, хепатотоксичност. Дозата на тиреостатика може да се променя в зависимост от хормоналния статус на пациента. Спирането на лечението трябва да се осъществи само при отрицателни TSH-рецепторни стимулиращи антитела. Според съвременните схващания, дългосрочната терапия с ниски дози тиреостатик предпазва от рецидиви.

2.3.1.2. Неселективният бета-блокери се прилага за кратко, задължително след електрокардиографско изключване на проводно нарушение, до появата на измерваем TSH. Дозата е 0.5-1.0 mg/kg/24h, разделен на два - три приема. Чрез тази терапия се постига не само благоприятен ефект по отношение на кардиологичните промени, но се използва и един от „страничните“ ефекти на Propranolol-a – намалява се превръщането на T4 в T3 поради инхибиране на ензима 5'-дейодиназа.

#### **2.3.2. При появата на рецидив или при невъзможност да се постигне еутиреоидно състояние е уместно провеждането на дефинитивна терапия:**

2.3.2.1. Оперативно лечение (тиреоидектомия)

2.3.2.2. Радиойодаблация. Не се прилага в Европа и е предназначена само за деца над 14 годишна възраст.

## **Раздел XVIII. СТРУМА (E04)**

Наличието на струма не е болест, а симптом – уголемена щитовидна жлеза. Използва се класификацията на СЗО за увеличена щитовидна жлеза (4 степенна). Най-често се касае за йод-недоимъчна струма (МКБ E01.0 – E01.8). При тези обстоятелства е намалена синтезата на щитовидни хормони, вследствие на което се увеличава нивото на TSH по механизма на отрицателна обратна връзка. Приемът на 100-200 µg йодид на ден, както и на богата на йод храна – морска риба, зеле и неговите производни – води до бързо обратно развитие на струмата. В други случаи щитовидна жлеза с повишени размери се наблюдава вследствие на аутоимунен тиреоидит на Hashimoto (МКБЕ06.3).

Наличието на солитарен възел насочва диагностичното мислене към аденом или карцином на щитовидната жлеза, МКБЕ04.1. Карциномът може да произхожда от тиреоцитите или от парафоликуларните (С) клетки. В първия случай той подлежи на хирургическа терапия, последвана от радиойодтерапия. Прогнозата на този карцином е оптимистична предвид факта, че радиоактивният йод селективно се натрупва в тиреоцитите. Карциномът с произход С-клетките, наричан медуларен тиреоиден карцином (МТС), най-често се асоциира с множествената ендокринна неоплазия (MEN) тип 2А и 2В, при която се наблюдават също така феохромоцитом, хиперпаратиреоидизъм, множествени мукозни невроми или марфаноиден хабитус. Прогнозата му е много по-песимистична.

**Раздел XIX.**  
**ХИПОФОСФАТАЗИЯ (МКБ10 E83.3, ОРНА: 436)**

**1. Определение**

Хипофосфатазията (НРР) е рядко метаболитно заболяване, следствие на мутации в *ALPL* гена, кодиращ тъканно неспецифичната АФ (TNSALP).

**2. Класификация**

Перинатална форма  
Инфантилна форма  
Детска/ювенилна форма  
Адултна форма  
Одонтохипофосфатазия  
Пренатална доброкачествена форма

**3. Клиника**

В зависимост от възрастта на пациента симптомите и усложненията на НРР могат да включват вътреутробни костни аномалии, преждевременна загуба на зъби, нарушена скелетна минерализация, костни деформации, спонтанни, рецидивиращи и трудно заздравяващи фрактури, костни/ставни/мускулни болки, дихателна недостатъчност, изоставане във физическото и нервно-психическото развитие, гърчове, краниостеноза, нефрокалциноза, нарушения в калциево-фосфорния метаболизъм. Пациентите с перинатална и инфантилна форма са със значително намалена продължителност на живота.

**4. Диагноза**

Понижена активност на серумната АФ и наличие на биалелни/хетерозиготни патологични варианти в *ALPL* гена.

**5. Лечение**

Ензим-заместителна терапия с рекомбинатна TNSALP - asfotase alfa. Ензимът се прилага подкожно, като препоръчаните дозови режими са два – 2 мг/кг/ 3 пъти седмично или 1 мг/кг/ 6 пъти седмично. Максималната доза е 6 мг/кг/седмица.

**6. Мониторинг на лечението за ефективност и безопасност**

*Антропометрични показатели* – ръст, тегло, обиколка на главата, форма на главата (краниостеноза!) – преди започване на лечението, на всеки 3 месеца до 4 г. в-ст, след това на 6 месеца;

*АФ* при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се проследи преди започване на лечението, на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това на всеки 6 месеца. При пациенти с детска/ювенилна форма проследяването на ензима е преди започване на лечението, на втора седмица, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно.

*Общ и йонизиран Са и Р* при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се проследят преди започване на лечението, на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно. При пациенти с детска/ювенилна форма проследяването на тези показатели е преди започване на лечението, на 3-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно. При част от пациентите терапията с asfotase alfa може да предизвика хипокалциемия, нуждаеща се от суплементация. След започване на лечението при някои пациенти се повишава, а при

други се понижава серумното ниво на P, като стойностите се нормализират в хода на терапията.

*Vitamin D (25-hydroxyvitamin D)* при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се проследи преди започване на лечението, на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно. При пациенти с детска/ювенилна форма проследяването на този показател е преди започване на лечението, на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно. При установяване на дефицит се провежда суплементация.

*Паратхормон (ПТХ)* – индивидуален подход при проследяване на хормона, в зависимост от показателите на Ca/P метаболизъм;

*ПЧК, чернодробна функция (билирубин, трансаминази), електролити* при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се проследят преди започване на лечението, на 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно. При пациенти с детска/ювенилна форма проследяването на тези показатели е преди започване на лечението, на 6-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно.;

*Бъбречна функция – урея, креатинин, Ca/Cr в урина, УЗ на бъбреци – нефрокалциноза* при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се проследяват преди започване на лечението и на всеки 3 месеца. При пациенти с детска/ювенилна форма проследяването на тези показатели е преди започване на лечението, на 6-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно.;

*Рентгенографии на гръден кош, китки и колена* при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се направят преди започване на лечението, на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно се проследяват рентгенографии на китки и на 2 години на колена или при наличие на клинични индикации. При пациенти с детска/ювенилна форма *рентгенографии на китки и колена* трябва да се направят преди започване на лечението, на 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно се проследяват рентгенографии на китки и на 2 години на колена или при наличие на клинични индикации. За мониториране на терапията е необходимо рентгенографиите на китка/коляно да са билатерални.;

*Изследване на дишането* с подходящи за възрастта функционални тестове, O<sub>2</sub> сатурация, консултация с пулмолог и УНГ специалист – преди започване на лечението, ежегодно при пациенти с бронхомалация и ларингомалация, при останалите по клинични индикации;

*Оценка на моторното развитие* - при пациенти с перинатална/инфантилна форма трябва да се направи преди започване на лечението, на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно, а при пациенти с детска/ювенилна форма преди започване на лечението, на всеки 6 месеца;

*6-минутен тест с ходене (6MWT)* - преди започване на лечението, на 3-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно;

*Офталмологичен преглед* преди започване на лечението, след това веднъж годишно или по клинични индикации.

## **7. Странични реакции – мониторинг, препоръки за отстраняването им, противопоказания за лечение**

*7.1. Локални реакции на инжекционното място – еритем, болка, сърбеж, оток, уплътняване, атрофия. Самоограничаващи се, леки или умерени по тежест. Срещат се при 73% от пациентите.*

Препоръки: обучение на пациентите/родителите относно техниката на инжектиране; избор на подходяща разфасовка на лекарството в зависимост от теглото на пациента и прилаганата доза; инжектиране на лекарствения продукт от 15 мин. до 1 час след изваждането му от хладилника; ротиране на инжекционните места; избягване при инжектирането на области, които са зачервени, оточни, възпалени, уплътнени; използване на подходящи игли; приложение на антихистамини и ацетаминофен/ибупрофен 1 час преди инжектирането при умерени или рецидивиращи леки локални реакции; мониториране при всеки клиничен преглед за реакции на инжекционното място. Терапията с asfotase alfa се прекратява при пациенти с тежки локални реакции.

*7.2. Реакциите на свръхчувствителност, включително анафилаксия се появяват минути след субкутанното приложение на ензима и могат да се проявят за първи път и при пациенти провеждали лечението повече от година. Те включват затруднено дишане, гадене, периорбитални отоци, световъртеж, повръщане, еритем, главоболие, обрив, раздразнителност, сърбеж, температура.*

Препоръки: веднага се прекратява приложението на asfotase alfa и се провежда лечение в съответствие със съвременните протоколи за интензивна терапия (приложение на епинефрин, антихистамин, кортикостероид, флуидотерапия,  $\beta$ -агонист и/или кислородотерапия); оценка на риска за възстановяване на лечението с asfotase alfa, при решение да се продължи, това да стане в клинични условия; да не се прилага ензима при предстояща същия ден ваксинация/анестезия или при наличие на фебрилитет.

*7.3. Очни калцификати (в корnea и конюктива), ненарушаващи зрението и самоограничаващи се са докладвани при пациенти с НРР на лечение с asfotase alfa. Не е напълно изяснено дали те са проява на заболяването или следствие от терапията.*

Препоръки: офталмологичен преглед при започване на лечението и след това веднъж годишно или по клинични индикации.

*7.4. Нефрокалциноза, ненарушаваща бъбречната функция. Не е напълно изяснено дали тя е проява на заболяването или следствие от терапията.*

Препоръки: ехография на бъбреци и изследване на Ca/Cr в урина при пациенти с перинатална/инфантилна форма да се проследяват на всеки 3 месеца, при пациенти с детска/ювенилна форма проследяването на тези показатели е на 6-ти месец след започване на терапията, след това веднъж годишно.

*7.5. Влошаване на налична краниостеноза, асоциирана с повишено вътречерепно налягане е описана при пациенти на терапия под 3 г. възраст. Не е напълно изяснено дали тя е проява на прогресия на основното заболяване или следствие на лечението.*

Препоръки: фундоскопия за оток на папилите при перинатална/инфантилна форма преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първата година, след това на всеки 6 месеца при пациенти под 3 г. възраст и веднъж годишно при деца над 3 години; мониториране за преждевременно затваряне на фонтанелата, деформация на черепа, обиколка на главата; КТ на череп при съмнение за краниостеноза.

*7.6. Хиперкалциемия и хипокалциемия. При пациенти с НРР препоръчваната рестрикция*

на Са, след започване на лечение с asfotase alfa може да се наложи да бъде преустановена или заменена със суплементация на витамин D и калций за поддържане на нормални стойности на ПТХ.

Препоръки: стриктно мониториране на ПТХ, общ и йонизиран Са, Р и 25(ОН)D.

7.7. *Липодистрофия* (липоатрофия или липохипертрофия) в инжекционните места е наблюдавана след няколко месеца на лечение с asfotase alfa.

Препоръки: ротация на инжекционните места.“

***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 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. ”