

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

E80.2 Други порфирии:

1. Остра интермитентна (чернодробна), Остра интермитираща порфирия (ОИП)
(Acute intermittent porphyria, AIP),

Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.

Определение на заболяването

КРАТКА ДЕФИНИЦИЯ НА БОЛЕСТТА: Острата интермитираща порфирия (ОИП) спада към групата на невровисцералните порфирии – хетерогенни, веществообменни заболявания, в основата на които стои вроден или придобит дефицит на определен ензим от биосинтезата на хема.

ЕТИОЛОГИЯ:

Острата интермитираща порфирия (ОИП) е вродено заболяване, което се предава автозомно-доминантно. Метаболитният блок се обуславя от понижената активност на ензима хидроксиметилбилан синтаза (порфобилиноген деаминаза, ПбгД). Установяват се различни мутации в гена на ПбгД при различните фамилии.

Органът на експресия на ензимния дефект е черният дроб, но при голямото мнозинство засегнати фамилии активността на ПбгД е намалена във всички тъкани, вкл. еритроцитите. **Съществена особеност при ОИП е, че частичният ензимен дефицит сам по себе си не е достатъчен за клиничната изява на болестта.** Необходимо е въздействие на **допълнителни екзогенни причини** (много голям брой лекарства, метаболизиращи се чрез цитохром P450; гладуване; прекомерна физическа умора, довела до изчерпване на гликогена в мускулите; орални контрацептивни средства; алкохол; настояща или скоро прекарана инфекция) или **ендогенни фактори** (хормонални колебания, свързани с менструацията, бременност), за да премине заболяването от латентно в проявено.

Изявата на болестта започва в пубертета като по-често при жени.

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ:

Клиничната картина протича най-често с остри пристъпи. Самият пристъп се изразява клинически с едновременно развитие на три основни синдрома – гастроентерологичен, неврологичен и психичен.

Гастроентерологичен синдром. Той е най-силно изявеният при голямото мнозинство болни. Дължи се на тежка вегетативна невропатия. Характеризира се със **силни коремни болки**. Срещат се при 95-98% от пристъпите. Може да обхващат целия корем, но понякога се локализируют в отделни квадранти. Твърде често се излъчват към кръста, имитирайки нефролитиазна колика с дизурични смущения, но без кръв в урината. Често коремната болка се придружава **от гадене и обилно повръщане**, което може да доведе до тежко обезводняване. Пристъпът протича с **упорит запек**, който може да достигне до субилеус, поради изразена чревна атония. Възможно е да се установи съвсем лека ригидност на коремната стена, но без ясно изразен хирургически дефанс. По време на пристъпа има **мъчителна тахикардия** – пулсовата честота достига до 150-180 удара/мин. **Повишава се и артериалното налягане**. Възможно е да има субфебрилна температура, която също е вегетативно обусловена.

Неврологичен синдром. Оплакванията от страна на периферната нервна система са различно изразени при отделните болни. Най-чести от тях са **болките в мускулатурата на крайниците, врата, гърба, гръдния кош и кръста**. По-късно се появява **мускулна слабост**, постепенно преминаваща във **вяли парези и парализи** на мускулите на крайниците. Те напредват низходящо - от раменете към китките и от бедрата към ходилата. По-силно се засягат мускулите разгъвачи. Промените обикновено са симетрични – установяват се и в двете ръце, и в двата крака. **Сухожилните рефлексии са отслабени или липсват**. Невропатията е повече моторна и в по-малка степен сензорна като при парезите и парализите мускулните болки продължават. Има парестезии и други сетивни нарушения. ЕМГ показва **изразена аксонна дегенерация** и в по-малка степен демиелинизация.

Израз на засягане на централната нервна система е **упоритото главоболие** при всички болни с ОПП. При 10 – 15 % от болните има признаци на увреждане на черепно-мозъчни нерви – дисфагия, дизартрия, диплопия, временна слепота, фациалис и др..

Психичен синдром. Преобладават депресията, безпокойството и тревожността. Понякога се наблюдава абнормно поведение, достигащо и до агресивност. При по-тежките пристъпи са възможни **делир, аменция и кататонен ступор**.

Пълното развитие на клиничната картина при острия порфиричен пристъп отнема от 2-4 седмици.

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

Понижената активност на ензима ПбгД у роднините свидетелства за латентно носителство на заболяването и риск от развитие на пристъп при въздействие на отключващите фактори. На всички болни и латентни носители с ОПП се изследва ПбгД биохимично и молекулярно генетично в единствената специализирана лаборатория в страната “Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на вирусни чернодробни заболявания”, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, София. Болните се диспансеризират и проследяват дългогодишно съвместно с Клиниката по

гастроентерология в същата болница. Изготвя се родословно дърво на всяка фамилия съдържащо информация за здрави, болни и латентни носители.

ЛЕЧЕНИЕ:

(Съгласно Диагностичен и терапевтичен алгоритъм при порфирии, протичащи с остър пристъп).

Генетичният дефект не може да бъде излекуван. Преди всичко трябва да се преустанови въздействието на всички екзогенни отключващи фактори. Най-често това са порфириногенни лекарства. Главната цел при лечението на острия порфиричен пристъп е подтискането на индуцираната синтаза на делта аминолевулиновата киселина (ДАЛК-С), което забавя биосинтезата на хема и снижава абнормното натрупване на метаболити. Използват се два основни патогенетични подхода - масивни вливания на глюкоза и прилагане на препарати, съдържащи хем. Провежда се и симптоматично лечение с лекарства от разрешения списък, които не са порфириногенни. На болния се дава информация за хигиенно-диетичния режим, който трябва да бъде спазван (високовъгледехидратна диета при достатъчен прием на белтъци) в междупристъпните периоди.

Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

E80.2 Други порфирии:

1. Остра интермитентна (чернодробна), Остра интермитираща порфирия (ОИП)
(Acute intermittent porphyria, AIP),

Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Код на заболяването по Orpha code:

ORPHA code 79276

Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Острата интермитираща порфирия е рядко заболяване, за което липсват надеждни данни за действителната му честота. От 1965 г. до сега са диагностицирани, лекувани и дълготрайно проследявани членовете на 35 фамилии с ОИП от лабораторията по порфирии и клиниката по гастроентерология.

За периода 2010-2014 г. данните сочат 0,05/1 год/1милион за заболяемост и 2,7/1 милион за болестност. За сравнение през периода 1976 -80 год заболяемостта при диагностицираните от нас случаи с ОИП беше 0.19/1 год./1 милион, а болестността 7,8./1 милион т.е потокът болни насочен към единственото в страната звено е намалял около 3-4 пъти.

Поради автозомно-доминантното предаване на болестта, ОИП не подлежи на окончателно излекуване, всички диагностицирани и лекувани пациенти остават на безсрочно наблюдение от експертното звено, а 50% от поколението на всяко семейство се очаква да носи дефектния ген. Порфирията се унаследяват с еднаква честота при двата пола, но пристъпите се развиват 2-3 пъти по-често при жените. Появата им преди края на пубертета е изключителна рядкост.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Данните за епидемиологията са изчислени на базата на наличната документация и архив на Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на вирусни чернодробни заболявания като единственото функциониращо звено в страната, обединяващо диагностиката, лечението и проследяването на болни с порфирия.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

За три годишния период 2010-2012 год. в 11 държави от Западна и Северна Европа са били обработени данните за заболяемост и болестност при диагностицираните болни с ОИП, която е втората по честота порфирия. Изследването е обхванало общо 1930 болни.

Получените средни стойности са 0,12/1 год/1 милион заболяемост и 5,4/1 милион болестност.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. George Elder, Pauline Harper, Michael Badminton, Svere Sandberg, Jean-Charles Deybach. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inher Metab Dis.2012: DOI 10.1007/s10545-012-9544-4.

2. M. Mykletin, A.K. Aarsand, E.Stole et al. Porphyrias in Norway= Tidsskr. Nor. Lægeforen 2014:№8, 831-836.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Заболяването отговаря на дефиницията за рядко заболяване.

Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

Критерии за диагностициране на заболяването

I. Анамнестични критерии за диагнозата.

1. Оплаквания, оформящи гастроентерологичен синдром: коремни болки с разнообразна характеристика (дифузни или локализирани, постоянни или коликообразни, ирадиращи и неирадиращи), гадене, повръщане, запек, субилеус.
2. Оплаквания, оформящи неврологичен синдром: болки в мускулатурата на крайниците, гърба, гръдния кош и кръста; мускулна слабост, десцендентно развиващи се парези и парализи на крайниците; сетивни нарушения; прояви от страна на засегнати черепно-мозъчни нерви.
3. Оплаквания, оформящи психичен синдром; депресия, безпокойство, частична или пълна дезориентираност.
4. Други оплаквания: отпадналост, сърцебиене, дизурични смущения
5. Червена урина
6. Данни за предшестващо въздействие на следните отключващи развитието на пристъпа фактори: порфириногенни лекарства, менструален цикъл, бременност, гладуване, остра физическа умора, скоро прекарана или налична инфекция, алкохол.
7. Данни за близък родственик с доказана ОИП.

II. Физикална находка

1. Болзненост при палпация на корема с възможна ригидност, но без дефанс
2. Изразена в различна степен периферна или централна невропатия
3. Тахикардия и хипертензия, в някои случаи и субфебрилитет
4. При започваща парализа на дихателната мускулатура отслабват гласът и експириумът.

III. Общи лабораторни изследвания- Не се установяват специфични

промени в кръвта, освен хипонатриемия при някои болни. Рядко левкоцитоза.

IV. Специализирани лабораторни изследвания – извършват се в специализирано звено

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогastroентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. Аджаров Д, Иванова А. Остър порфиричен пристъп. Форум медикус бр.1/2015 год.
3. Badminton M. Synonyms of acute intermittent porphyria. Online review issued by NORD. 2013

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

При съмнение за ОИП, болният се насочва към специализирано звено, където се следва Алгоритъм при порфирии, протичащи с остър пристъп.

1. Извършва се скринингово изследване на урината за повишен порфобилиноген.

Предпочита се

пробата на Hoesch, която практически е с абсолютна диагностична чувствителност и диагностична специфичност.

Положителната проба е сигурно указание за развитието на порфиричен пристъп и болния се насочва незабавно към лечебно заведение със съответната възможност.

При отрицателна проба се отхвърля острият порфиричен пристъп.

2. При положителна проба на Hoesch се започва веднага лечение и се извършва количествено

определяне на делта-аминолевулиновата киселина, порфобилиногена, уропорфирина и копропорфирина в 24-часова урина. Определянето на последните се извършва само в специализирано звено, където трябва да бъде изпратена проба. При пристъп порфобилиногенът се повишава десетки пъти над горната референтна граница

3. В специализираното звено се уточнява типът на порфирията довела до остър пристъп чрез

флуоресцентно изследване на специфичен порфирин-белтъчен комплекс в нативна кръвна плазма разреждана с фосфатно-буферен физиологичен разтвор. При възбуждане 398 nm плазмата флуоресцира максимално на 626 nm при porphyria variegata и на 618 nm при вродена копропорфирия. При остра интермитираща порфирия или липсва флуоресцентен максимум, или той (твърде нисък) е също на 618 nm. Във втория случай диференциалната диагноза между острата интермитираща порфирия и вродената копропорфирия се основава на това, че при последната копропорфиринът в урината е силно повишен.

4. Изследва се активността на Пбгд количествено за доказване на ензимният дефект, характерен за ОИП.

5. Провеждат се насочени биохимични и молекулярно биологични изследвания при родствениците на болния за установяване на латентно носителство

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнеза и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогastroентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. Аджаров Д., Иванова А. Остър порфиричен пристъп. Форум Медикус. Бр. 1,12 януари 2015 г.
3. Badminton M. Synonyms of acute intermittent porphyria. Online review issued by NORD. 2013
4. Penelope Stein, Mike Badminton, Julian Barth et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Annals of Clin Biochem 2013;50:217-223

Алгоритми за лечение на заболяването

Незабавно се преустановява въздействието на всички екзогенни фактори, отключващи пристъпа.

1. Патогенетично лечение. Състои се в масивни интравенозни вливания на глюкоза, която подтиска биосинтезата на порфирините. Поставя се абокат. Вливат се от 200 до 400g глюкоза дневно. Предпочита се 10% глюкоза (4 до 8 банки по 500ml). При хипонатриемия се използва 20% глюкоза. Лечението продължава до постигането на клинична ремисия, като дозата се намалява постепенно. При липса на гадене и повръщане се назначава

максимален прием на олигозахариди през устата (конфитюр, мармалад, сиропи, мед и др.).

Алтернативен (и по-нов) терапевтичен патогенетичен подход е интравенозното прилагане на хематин, който ефективно подтиска биосинтезата на порфирините. Предпочитан препарат е Normosang, който представлява хем-аргинат (Orphan Europe).

2. Симптоматично лечение.

Дозата на прилаганите лекарства се съобразява с тежестта на симптомите.

- За болките. Парентерално - Fentanil, Lydol. При липса на повръщане - Aspirin, Paracetamol и Codein.
- Антиеметично и невролептично - Chlorazin.
- За тахикардията и хипертензията - (β- блокери.
- При гърчове и епилептиформени припадъци - бромиди или магнезиев сулфат венозно.
- При започваща парализа на дихателната мускулатура - превеждане в ОАРИЛ и незабавно поставяне на командно дишане.
- При парези и парализи на крайниците - активна физикална рехабилитация.
- При запек - Laxena, очистителни клизми.
- При субилеус - Neostigmin.
- При хипонатриемия - интравенозно прилагане на натриев хлорид (10%)
- При инфекция - пеницилинови антибиотици, аминогликозиди, Metronidazol.

Приложеното лечение, ако не е започнало с голямо закъснение, довежда до ремисия.

Парези и парализи с

по-голяма давност могат да останат и след преминаване на пристъпа, причинявайки трайна инвалидност. При късно лечение на парализата на дихателната мускулатура завършекът може да бъде фатален.

Когато лечението на пристъпа и неговото мониториране изглеждат затруднителни за клиницистите от широката здравна мрежа, препоръчително е болният незабавно да бъде насочен към Клиниката по гастроентерология на „УБ Св. Иван Рилски“ София, където най-често се лекуват болните с ОПП от страната, а терапията се мониторира биохимически от Лабораторията по порфирии. При отскоро развили се тежки парализи, т.е. все още възвратими отпадни явления, е по-добре пациентът да бъде насочен към университетска неврологична клиника или отделение по интензивна терапия. В такъв случай също е желателно да се осъществява консултативна връзка със специализираното звено в „УБ Св. Иван Рилски“, вкл. биохимично мониториране на лечението.

Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогastroентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. Аджаров Д., Иванова А. Остър порфиричен пристъп. Форум Медикус. Бр. 1,12 януари 2015 г.
3. Badminton M. Synonyms of acute intermittent porphyria. Online review issued by NORD. 2013
4. Penelope Stein, Mike Badminton, Julian Barth et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Annals of Clin Biochem 2013;50:217-223

Алгоритми за проследяване на заболяването

Поведение след преодоляване на пристъпа

1. На всички болни и латентни носители се връчва брошура, в която подробно и на достъпен език са описани причините, водещи до пристъп, като изчерпателно са систематизирани "забранените" и "разрешените" лекарства. Списъците са лесно достъпни и в уебсайта на Националния алианс по редки болести (www.raredis.org). Представени са данни за хигиенно-диетичния режим, който трябва да бъде спазван (високовъглеводородна диета при достатъчен прием на белтъци, витамини и влакнини; избягване на физическа преумора и инфекции). Брошурата съдържа необходимата информация не само за болния, но и за лекуващите го лекари извън специализираното звено, включително личния лекар.
2. Диспансеризиране на болния и латентните носители от фамилията с изготвяне на досиета за дългосрочно проследяване
3. Консултации с гастроентеролог и невролог
4. Мониториране на показателите на порфириновата обмяна трябва да се планува индивидуално, съобразено с тежестта на клиничната картина

Правилното и навременно лечение на заболяването, както и последващото мониториране довеждат до ремисия. Парези и парализи с по-голяма давност могат да останат и след преминаване на пристъпа, причинявайки трайна инвалидност.

Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

<ol style="list-style-type: none"> 1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Балгарска хепатогастроентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183 2. Аджаров Д., Иванова А. Остър порфиричен пристъп. Форум Медикус. Бр. 1,12 януари 2015 г. 3. Badminton M. Synonyms of acute intermittent porphyria. Online review issued by NORD. 2013 4. Penelope Stein, Mike Badminton, Julian Barth et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Annals of Clin Biochem 2013;50:217-223
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p> <p>Специализирана рехабилитация след прекаран остър порфиричен пристъп се провежда при:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Настъпили парези и парализи на крайниците – активна физикална рехабилитация 2. Консултации с невролог по отношение на неврологичната симптоматика 3. Оформен психичен синдром – психотерапия и др. специализирана помощ по преценка на специалист
<p><i>Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентирани и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската зоравна система.</i></p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p><i>Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</i></p>
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>Острият пристъп е тежко състояние, което нерядко поставя живота на болния в опасност. Затова много по-рационално е да се направи всичко възможно за предпазване от развитие на остър пристъп. В това отношение много важно е познаването на предизвикващите фактори и тяхното избягване. Прекаралите остър пристъп и откритите в семействата им латентни носители трябва да бъдат информирани подробно за заболяването и предизвикващите го фактори.</p> <p>Профилактиката дейност на специализирания център при ОИП се изразява в</p>

инициативи, целящи

1. Откриването на латентни носители измежду роднините на болния, които също са застрашени от клинично развитие на заболяването
2. Предотвратяване на рецидивите след успешно постигане на ремисия.

Ние снабдяваме всички наши болни и латентни носители с книжка, в която на популярен език представяме подробни данни за съответното заболяване и хигиенно-диетичния режим, който трябва да бъде спазван. В нея се съдържат и подробни списъци на опасните и разрешените при невровисцерални порфирии лекарства. При всяко посещение на лекар пробандите и латентните носители показват книжката на лекаря, за да бъдат предписани само "безопасни" лекарства. **Информацията за латентно носителство е от много голямо значение за предотвратяване на острите пристъпи чрез избягване на екзогенните отключващи фактори.** При поява на ОПП лечението може да започне незабавно и прогресията на симптомите ще се овладее бързо с по-малък брой глюкозни вливания. Книжката съдържа и подробен раздел за лекарите, в който сме описали симптоматиката и лечението на ОПП.

Споменатата по-горе единствена в страната лаборатория за изследване на болните с порфирии функционира от 1994г. в УБ „Св. Иван Рилски“. Лабораторията, включвана преди 1994г. в други здравни структури, изпълнява тази роля повече от половин век. Първият индивидуален картон на диагностициран, лекуван и системно проследяван болен е от 1963г.). По настоящем Лабораторията работи в тясно сътрудничество с Клиниката по гастроентерология в същата болница. На функционален принцип е изграден ефективно действащ експертен център за диагностика, лечение и дълготрайно проследяване на болните с порфирии, който много отдавна покрива изискванията за експертни центрове, заложен в Наредба №16 на МЗ от 30.07.2014г.

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Димчо Аджаров. Порфирии (Необходими сведения за болните и техните лекари.), Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на чернодробните заболявания, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София 2011
2. Badminton M. Synonyms of acute intermittent porphyria. Online review issued by NORD. 2013

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Звеното по порфирии към Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св.Иван Рилски“, София осъществява практически от няколко десетилетия функцията на референтен център по порфирии в България. Средно годишно в Клиниката се лекуват около 10 болни с пристъп на т. нар. остра порфирия. С това състояние протичат 4 вродени порфирии. Пристъпът представлява животозастрашаващ синдромокомплекс, протичащ със силни коремни болки, повръщане, тежки отпадни периферно-неврологични явления, гърчове, епилептиформени припадъци и психични нарушения. Възможна е смърт от парализа на дихателната мускулатура или внезапен сърдечен арест. Засега острата порфирия се лекува у нас с продължаващи от 1 до 3-4 седмици масивни глюкозни вливания /от 200 до 400 г. дневно, т.е. 4 до 8 банки от 500 мл 10% глюкоза/. Глюкозата подтиква порфириновата обмяна и води до бавно подобряване, вкл. овладяване на пристъпа. Лечението е свързано със странични явления, идващи най-често от увреждане на вените, поради продължителните вливания. Ремисиите след глюкозното лечение обикновено са краткотрайни.

В продължение на повече от 2 десетилетия във всички развити европейски страни за лечение на острите порфирии се прилагат 4-дневни вливания с препарата Normosang, който представлява хем-аргинат. Същият действа много по-бързо от глюкозните вливания, много по-ефективно овладява клиничните прояви на пристъпа и осигурява по-продължителна ремисия. Срокът на хоспитализациите се свежда до само няколко дни. Липсват противопоказания за прилагането на Normosang. Препаратът се произвежда от финландската фирма Leiras, но се дистрибутира от Orphan Europe, както и от харватската фирма Solfarm. Цената му /около 2 000 евро/ не може да бъде посрещната от настоящия бюджет за болнична помощ.

Тъй като острата порфирия е рядко състояние и прилагането на Normosang е необходимо при малоброен кръг пациенти / засега при около 10 хоспитализации годишно/, **предлагаме осигуряване на безплатен достъп до Normosang.**

Прилагането на Normosang при случаите с остра порфирия несъмнено ще допринесе за по-успешното овладяване на острите порфирични пристъпи, много по-дълги ремисии и по-добро качество на живот на болните.

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навремени медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Проследяване на ензимния дефект при 4 поколения от семейство с остра интермитираща порфирия.

Като подходящ пример за нашия опит с болни, страдащи от АИП, представяме в резюме изследванията при семейство с остра интермитираща порфирия, което проследяваме от 41 години.

Ензимният дефицит, т.е. понижената активност на ПБГД, беше доказан първо (1987г.) при **пробанда №1** (жена, лекувана от нас от остър порфиричен пристъп през 1973г. тогава 26-годишна). През 1987г. дъщерята на пробанд №1 (сега пробанд №4, тогава 19-годишна) беше само латентен носител. Пробанд №1 не беше уведомила останалите си многобройни кръвни роднини за необходимостта от генетичното изследване.

През 1989г. след общо 1-месечна хоспитализация в 4 различни по профил клиники, при драматично задълбочаващо се влошаване, умира **пробанд №2**, жена на 30 г. Тя е дъщеря на първи братовчед на пробанд №1. Били поставяни последователно следните диагнози: остър панкреатит във вътрешна клиника, преведена в хирургическа; пиелонефрит в хирургическата, но преведена в психиатрична поради развитие на делирно-аментивен синдром; от там преведена в клиника за интензивно лечение поради изпадане в кома. Там болната умира от сърдечен арест. Диагнозата е порфирия. Едва тогава останалите членове на това голямо семейство научили за необходимостта да бъдат изследвани. Открихме 11 лица с нормална активност на ПБГД, т.е. здрави и 7 с понижена.

През 1994г. дъщерята на пробанд №1 (сега **пробанд №4**), която дотогава беше латентен носител получи пристъп, свързан с бременност. Той беше бързо овладян.

През 2007г. **пробанд №5**, жена на 30г. получи пристъп, свързан с менструацията. Дотогава тя беше също само латентен носител.

Така, чрез изследването на ПБГД в еритроцитите беше установена точна диагноза при пробанд №3 и се подsigури своевременното лечение на превърналите се в пробанди бивши латентни носителки №4 и №5. Пробанд №1, сега на 67г. старателно избягва екзогенните отключващи фактори и до днес не е получавала втори пристъп. Пробандите №3, №4 и №5 при начални клинични влошавания, свързани с менструацията, постъпват на лечение в Клиниката по гастроентерология на УБ"Св. Иван Рилски" и след сравнително малобройни глюкозни вливания биват доведени до клинична ремисия.

През 2013 г. при молекулярно генетично изследване на ПБГД при това семейство, извършени в Tohoku University, Sendai, Япония от д-р Соня Драгнева (Клиника по гастроентерология) беше идентифициран точния тип на мутацията – с.279-280 ins AT (null mutation). Тази мутация не е описвана досега в литературата.

1. Sonya Dragneva, Monika Szyszka-Niagolov, Aneta Ivanova et al. Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP). JIMD Reports, DOI 10.1007/8904_2014_320

Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.