

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО  
 ул. "Св. Неделя" № 5  
 1000 София  
 26.00.2152 / 221116

**МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**  
**Комисия по редки заболявания**

Пл. "Св. Неделя" № 5, София 1000  
 тел.: (+359 2) 9301 152  
 факс: (+359 2) 981 1833

mail@mh.government.bg  
 www.mh.government.bg

**ЗАЯВЛЕНИЕ**  
**на предложение за заболяване за включване**  
**в Списък на редките заболявания,**  
**установени в Република България**

Заявлението включва научна, медицинска и правна информация по предложението за заболяване в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

<b>ВХ. № НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО</b>	
<b>ДАТА</b>	

**ВЪВЕЖДАЩА ИНФОРМАЦИЯ**

**НАИМЕНОВАНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

*Болест на Алцхаймер с ранно начало и АН ултрасоневата*

**ПОДАТЕЛ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО**

Председател на Българското дружество за генетични заболявания  
 Име (собствено, фамилно) *Лъбчезар Трайков*      Научна степен *ДМН*      Длъжност *Ръководител катедра и неврология*

Институция *Б.Д.Д. Катедра по неврология*      Адрес *ул. "Св. Неделя" № 5, София*      Телефон *0887491034*      e-mail *traykov\_l@yahoo.com*

**КАТЕГОРИЯ ПОДАТЕЛ**

- Практикуващ медицински специалист с призната медицинска специалност
- Национален консултант
- Ръководител на експертен център
- Координатор на референтна мрежа
- Медицинско научно дружество
- Представителна организация за защита правата на пациентите
- Пациентска организация, представяща България в Европейската организация за редки болести EURORDIS

<b>НАЛИЧИЕ НА ДОПЪЛНИТЕЛНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА</b>	
	Заявление на предложение по чл. 11, ал. 4 (Министърът на здравеопазването може да инициира включване на заболяване в списъка, като уведоми съответния национален консултант за подготовка на информацията по ал. 2.)
	Заявление на предложение по чл. 11, ал. 5 (Включване на рядко заболяване в списъка може да бъде иницирано и от Комисията в случаите по чл. 26, ал. 4.)

<b>ПРИЛОЖЕНИ ДОКУМЕНТИ</b>	
1.	Заявление за Министъра
2.	Отчет на уредбата
3.	Нужни документи
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	

**ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ** в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	
Болест на Алцхаймер с ранно начало и автозомно-доминантно унаследяване (EOAD)	
<b>Определение на заболяването</b>	
Болест на Алцхаймер с ранно начало и автозомно-доминантно унаследяване (EOAD) е прогресивна деменция, която се характеризира със спад на когнитивните функции. При EOAD се наблюдава същия фенотип като този на спорадичната болест на Алцхаймер (БА), но с по-ранно начало и обикновено първите симптоми се наблюдават преди 60-годишна възраст. Понякога заболяването може да протече с атипични клинични характеристики – мутации в един и същ ген могат да причинят различен клиничен фенотип и мутации в различни гени водят до припокриващи се фенотипове.	
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	
G30.0	
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	
ORPHA1020	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	
Точната честота в България не е установена. Направен е дисертационен труд за присъждане на научна степен – доктор на науките, на тема „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
1. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд. 2. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2012 ;27(2):131-5.	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>	
EOAD представлява 5% от всички случаи на БА.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
Casace R1, Slegers K1, Van Broeckhoven C2. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. <i>Alzheimers Dement.</i> 2016 Jun;12(6):733-48.	
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>	
Заболяването е с разпространение с 1 болел на 19 000 – 26 000 души от населението на Европейския съюз.	
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>	
Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, предложени от NIA-AA работна група (2011	

г.) и International Working Group (IWG) 2007, 2010 г., както и приложение на DSM 5 критериите за леко и изразено неврокогнитивно нарушение.

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

1. McKhann, G.M., et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 263-9.
2. Dubois B1, Feldman HH2, Jacova C3, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29.

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Алгоритми за диагностициране на заболяването: съгласно национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.

Анамнезата: Болестта на Алцхаймер е невродегенеративно заболяване, чието начало има относително стереотипен невропсихологичен фенотип, характеризиращ се с амнестични нарушения, леки ексекутивни нарушения, афатични нарушения най-често с дефицит в конфронтационното назоваване, съществени зрително-пространствени нарушения, със сравнително съхранени поведенчески реакции.

В ранните стадии психиатричната картина най-често се характеризира с прояви на апатия, възбуда, тревожност и раздразнителност. В късните стадии преобладават поведенчески разстройства като дезинхибиция, налудности и зрителни халюцинации. Болестта на Алцхаймер с ранно начало, подобно на други моногенни заболявания показва значителни вариации във фенотипа в сравнение с БА с късно начало - разлики в началото, тежестта и клиничната картина на заболяването. Възрастта на дебюта при пациентите е значимо по-ранна при носителите на PSEN1 и APP мутации в сравнение с носителите на PSEN2 мутации. Клиничните симптоми, асоциирани с БА също са различни при различните мутации. Голяма част от PSEN1 мутациите са асоциирани с класическа картина на БА, но при някои е налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парапареза, паркинсонизъм, гърчове, амилоидна ангиопатия или фронто-темпорална деменция. Клиничният фенотип на PSEN2 мутации е сравнително по-лек от PSEN1 мутации. Някои от описаните фенотипове при пациенти с БА носители на PSEN2 мутации се характеризират с дългогодишна прогресия и клинична картина на леки когнитивни нарушения няколко години преди развитието на дементен синдром.

Диференциалната диагноза на заболяването: различни суб-типове на фронтотемпорална деменция, деменция с ранно начало със съдова патология, други невродегенеративни заболявания протичащи с ранно начало (прионовни заболявания), деменции при невроинфекции (HIV, Невролуес), метаболитни или деменции с ранно начало с метаболитна, ендокринна или токсична генеза и деменция с ранно начало с автоимунна генеза.

Лабораторни, образни и хистологични изследвания: при наследствените форми на заболяването не се различават съществено от типичната болест на Алцхаймер.

В случаите, при които клиничните критерии на вероятна БА са изпълнени, наличието на патогенна мутация в гените (APP, PSEN1, или PSEN2) доближава клиничната диагноза до дефинитивна степен. Невропатологично БА се характеризира с екстрацелуларни невритни плаки с отлагане на  $\beta$ -амилоид ( $\beta$ A4) в мозъка и мозъчните съдове и интрацелуларни неврофибриларни дегенерации водещи до прогресивна

загуба на неврони и синапси. Наблюдават се също вариабилни степени на съдово амилоидно отлагане (амилоидна ангиопатия-АА). Големият брой описани фамилии, с патологично верифицирана БА с ранно начало, носители на патогенни мутации води до заключението, че съществува връзка между наличието на тези мутации и ранното развитие на патологичните изменения при БА.

Генетични изследвания и медико-генетично консултиране: при БА с ранно начало/атипично клинично протичане и фамилни случаи на БА е необходимо провеждане на молекулярно генетично изследване. При всички тези случаи е задължително медико-генетично консултиране.

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

1. **Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.**
2. Casace R1, Sleegers K1, Van Broeckhoven C2. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement.* 2016 Jun;12(6):733-48.

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Алгоритми за лечение на заболяването: съгласно национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.

Терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност: терапията е симптоматична и фокусирана върху подобрене на функциите и палиативни грижи.

Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.: Възможностите за превенция биха били още по-значими, ако добавим и други модифициращи фактори за деменция като средиземноморска диета и активни социални и развлекателни дейности. Скоро публикуваното проучване FINGER предоставя за първи път обнадеждаващи данни в тази посока. Това проучване изследва ефекта от двугодишна многофакторна интервенция върху когнитивните функции при възрастни лица от общата популация с повишен риск от развитие на когнитивни нарушения. Физикалната терапия и хирургични интервенции не са показали ефект върху симптомите. Говорна терапия може да се предложи при пациенти с изразена афазия.

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

1. **Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.**
2. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, Galimberti D, Georges J, Heneka MT, Hort J, Laczó J, Molinuevo JL, O'Brien JT, Religa D, Scheltens P, Schott JM, Sorbi S. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015 Jun;22(6):889-98.
3. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010 Oct;17(10):1236-48.

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Алгоритми за проследяване на заболяването: съгласно национален консенсус за ранна

<p>диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.</p> <p><u>Прогнозата на заболяването:</u> Качеството на живот е намален при БА с ранно начало пациентите с постепенната загуба на тяхната способност за независимо функциониране. Наследствените форми на БА в повечето случаи имат по-ранно начало и по-бързо развитие на заболяването. Kay and al. 2000 изследват степента на преживяемост при деменция с ранно начало между хора на възраст от 45-64 г. Те показват средно 8.6 преживяемост при двата пола. Респираторните заболявания са отчетени като основна причина за смърт при деменция с ранно начало. Пневмония, последвана от сърдечно-съдови заболявания са непосредствени причина за смъртта на пациентите.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p><b>1.Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></p> <p>2. David W.K. Kay, Donald P. Forster, Andrew J. Newens. Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. The British Journal of Psychiatry Aug 2000, 177 (2) 156-162</p> <p>3. A J Newens, D P Forster, D W Kay. Death certification after a diagnosis of presenile dementia. J Epidemiol Community Health 1993;47:293-297</p>	
<p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p> <p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването: когнитивна рехабилитация, когнитивна стимулация, психосоциални интервенции, подкрепа на близки и лица, грижещи се за болните, използване на подпомагачи технологии и помощни средства;</p> <p>Необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ за пациента и неговите близки.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p>1. Мехрабиан Ш, Райчева М, Стоянова К, Петрова М, Трайков Л. Болест на Алцхаймер и профилактика на когнитивните нарушения. Медикарт 2016.</p>	
<p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></p> <p><u>Дейности за профилактика на заболяването:</u> Ранното и правилно диагностициране и лечение би могло да промени хода на прогресията на когнитивните нарушения, включително и развитието на БА. Като се има предвид липсата на кардинално лечение, както и данните за начало на патогенетичните механизми декади преди появата на първите симптоми, напълно обоснован е интереса към откриване на ефективни стратегии за превенция на БА (Albert, 2011; Sperling, 2011).</p> <p><u>Първична, вторична и третична превенция:</u> редица проучвания в последните години сочат, че продукцията и агрегацията на патологичните белтъци в човешкия мозък не винаги е свързано с клиничната изява на дементен синдром. Тези констатации поставят логично въпроса за наличието на протективни фактори, които предотвратяват невронната загуба. Световната здравна организация извежда превенцията като основен елемент за противодействие на епидемията от деменции. Успешните проучвания в областта на сърдечно-съдовите заболявания, дислипидемията и захарния диабет са доказателство за ефективността на превантивните мерки срещу комплексните рискови фактори. Установени са данни за</p>	

позитивното влияние на когнитивната стимулация и физическата активност върху когнитивните функции. (Ngandu T, 2015).

Проучванията, посветени на терапевтичните възможности при БА, са тясно свързани с изучаването на патогенезата на заболяването. Арсеналът от терапевтични възможности при БА продължава да е съсредоточен около симптоматичното повлияване на когнитивния дефицит. Лечението води до временно подобрене на когнитивните функции и забавяне прогресията на тези форми на деменция. Значителен брой лекарства са в процес на интензивни проучвания и дават надежда за едно по-радикално повлияване хода на дементния синдром, но резултатите са предимно на ниво експериментални проучвания. Терапевтичните подходи, модифициращи заболяването, имат за цел понижаване на бета-амилоида (гамма-секретазни инхибитори, алфа-секретазни модулатори, метални хелатори, модулатори на инсулин-деградиращ ензим, статини и др). Използват се също и методи за активна и пасивна имунизация. Захарният диабет и хипертонията са рискови фактори за деменция, които вече са обект на лечение и превенция. Отделно от продължителността на интервенциите, въпросът е дали комплексните профилактични програми следва да бъдат насочени към населението или към специфични високорискови групи, както е най-често при превенцията на сърдечно-съдовите заболявания. При спазване на системата за организация на диагностично лечебния и профилактичен процес ще се създадат реални условия в нашата страна за снижаване на процента болни с деменция с тежка загуба на автономията. С това ще се намалят както директните разходи за консумативи, медикаменти и обслужване на тежко инвалидизираните болни, така и на индиректните разходи за обществото, личността и семейството.

Рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др.

В последните години редица автори (Barnes, Yaffe, 2011; Norton S, 2014) предлагат доказателства за ролята на различни модифициращи рискови фактори за развитие на БА като артериална хипертония на средната възраст, захарен диабет, затлъстяване в средна възраст, липса на физическа активност и нисък образователен ценз.

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

1. Albert, M.S., et al., The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 270-9.
2. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-28.
3. Biessels GJ. Capitalising on modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):752-3.
4. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2012 ;27(2):131-5.
5. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Pajananen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people

(FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9984):2255-63.

6. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol. 2014;13(8):788-94

7. Sperling, R.A., et al., Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2011. 7(3): p. 280-92.

8. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. Front Aging Neurosci 2010; 2: 32.

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

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите: Финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения.

Основните дейности за диагноза и лечение на заболяването се осъществяват съобразно препоръките от национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. Основните диагностични процедури са реимбурсирани от националната здравна каса в рамките на болничен престой. Съществена част за диагноза заемат ликворните био-маркери (съобразно новите диагностични критерии), медико-генетична консултация и генетичните изследвания, които, за съжаление, не са реимбурсирани от националната здравна каса. Ние предлагаме тези изследвания за пациенти с това рядко заболяване да бъдат реимбурсирани. Психосоциалните интервенции, психологическа подкрепа на пациента и близките му, осигуряване на социални услуги и координация на здравни и социални грижи се предлага да се осъществят в рамките на предложената национална стратегия за диагностика, лечение и грижи за пациенти с деменция. Нашият екип проведе подробно клинично-генетични проучване при 23 болни с фамилна болест на Алцхаймер. Бяха открити три мутации в пресенелин 1 гена и една мутация в пресенелин 2 гена при 4 семейства с фамилна автозомна доминантна БА. Подробните клинично-генетични проучвания са описани в дисертационния труд на д-р Шима Мехрабиан на тема: Генотип фенотип корелации при БА.

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

I. Dintchov Traykov LI, Mehrabian S, Van den Broeck M, Radoslavova Raycheva M, Cruts M, Kirilova Jordanova A, Van Broeckhoven C. Novel PSEN1 mutation in a Bulgarian patient with very early-onset Alzheimer's disease, spastic paraparesis, and extrapyramidal signs. Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2009 Oct-Nov;24(5):404-7.

21.11.2016 г.  
.....  
Дата

Проф. Веселар Трайков  
.....  
Име, фамилия и подпис на подателя

