Bahn S. R. et al. - Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists- Hyperthyroidism Management Guidelines, Endocr Pract., 2011; 17 (No.3)

15 март 2011г

Първоначален подход при пациент със случайно открита или клинично проявена тиреотоксикоза

- тежестта на тиреотоксичните прояви (скрити сърдечно- съдови и невро-мускулни усложнения)
- Честотата на изява на хипертиреоид-ната симптоматика, както и тежестта (адренергична стимулация), **са по-големи в по-млада възраст** и **не зависи от нивата на периферните** хормони

Биохимичната оценка

- **ТСХ** - При интактна хипофизо-тиреоидна ос е налице логаритмична линейна зависимост между серумното ниво на ТСХ и СТ4
- В случай на умерено изразен хипертиреоидизъм, серумните нива на Т4 и СТ4 могат да бъдат нормални, с единствено покачване на Т3 и липса или силно потискане на ТСХ < 0,01 mU/L (**Т3-токсикоза**)

Субклиничен хипертиреоидизъм

- Нормални серумни нива на СТ4 и ТТ3 или СТ3 със стойности на ТСХ под долната граница
- **ТСХ трайно < 0,1 mU/L** (т.е. и при повторно изследване след 3-6 месеца), **лечение** следва да бъде обсъдено при пациенти на:
- възраст ≥ 65 години;
- при всички жени след менопауза, които не приемат естрогенни препарати или бифосфонати;
- при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване (ССЗ);
- при пациенти със ССЗ или остеопороза;
- при всички лица, имащи симптоми на хипертиреоидизъм.
- При нива на ТСХ 0.1 – 0.5 – по преценка

Субклиничен хипертиреоидизъм (сх)

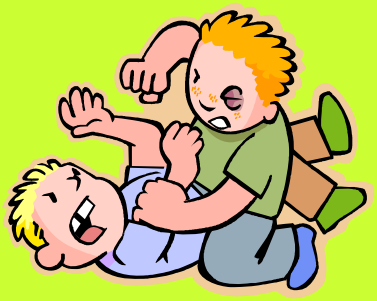
- При **млади пациенти** със СХ, дължащ се на лекостепенна ББ, шансът за спонтанна ремисия е по-голям. При тях се препоръчва **изчаквателно** поведение с проследяване на нивата на ТСХ на всеки 3 месеца.
- **Възрастни пациенти** със стойности на СТ4 и Т3 в *долната половина на нормата* и *БЕЗ признаци* на тиреоидна дисфункция, също могат да бъдат оставени без специфично лечение, въпреки трайно ниските стойности на ТСХ. При тях може да бъде приложено лечение с бета-блокер,

Еутиреоидна хипертироксинемия

- Група нозологични единици, характеризиращи се с **дефекти в специфичните транспортни протеини** – Тироксин-свързващ глобулин (Thyroxinbinding globulin, TBG,Т4СГ) и тироксин-свързващ преалбумин (Transthyretin, TTR,ТТР) или в неспецифичните транспортни серумни албумини
- Друга причина за еутиреоидна хипертироксинемия е **намаленото превръщане на Т4 в Т3**, наблюдавано при остри системни заболявания, остри психози, употреба на амфетамини и при прием на някои медикаменти като propranolol и amiodarone
- имуноглобулини, директно свързващи Т4 или Т3

↑свободни фракции на тиреоидните хормони и нормални или↑стойности на ТСХ

- След изключване на еутиреоидна хипертироксинемия, следва да бъдат обсъдени синдромите на несъответна секреция на ТСХ - ТСХ-секретиращия хипофизарен аденом и синдромът на резистентност към тиреоидните хормони.
- ЯМР + Алфа-субединица на ТСХ = ТСХ-продуциращ аденом
- Фамилност + генетичното изследване, доказващо мутация в рецептора за трийодтиронин (Т3), подкрепят диагнозата резистентност



Определяне на етиологията

- Препоръка 1: сцинтиграфско изследване **РЙК**; При наличие на тиреоидна нодулираност - компютърна томография
- При пациент със симетрично увеличена щитовидна жлеза, наскоро появила се офталмопатия и умерена до тежка степен на тиреотоксикозата, диагнозата ББ е твърде вероятна и допълнителни изследвания не са необходими

Причини за тиреотоксикоза, с нормално или повишено натрупване на радиоактивен йод в шийния регион

- ББ
- Токсична мултинодозна гуша,
- Тиреоиден аденом
- Трофобластна болест,
- ТСХ-продуциращ хипофизарен
- аденом,
- синдром на резистентност към тиреоидните хормони- мутация в Т3-рецептора

Причини за тиреотоксикоза, с почти липсващо натрупване на радиоактивен йод

- овариална токсична струма,
- **метастази** от фоликуларен карцином на щитовидната жлеза
- голяма част от заболяванията от групата на **деструктивните тиреоидити -** остър бактериален тиреоидит, грануломатозен подостър тиреоидит на De Quervain, автоимунен безболков (тих) тиреоидит, следродов (постпартален) тиреоидит,
- Ятрогенна тиреотоксикоза (радиационен, следтравматичен и лекарствено индуциран тиреоидит), йод-индуциран тиреоидит, (amiodarone- индуциран тиреоидит).
- тиреотоксикоза фактиция

Допълнително

- **Сцинтиграфията с технеций** (99mTc) - алтернативен метод за доказване на възли на щитовидната жлеза.
- В помощ на диференциалната диагноза рядко се прибягва до **цветна доплерова ехография**, но това изследване може да бъде от полза при налични контраиндикации за извършване на сцинтиграфия (бременност, кърмене, скорошен прием на йод и тиреоидни хормони). **??????????????**
- Ехографията с цветен доплер ехограф се използва при различаването на отделните подтипове amiodarone-индуцирана тиреотоксикоза **?????????**

?

- При наличие на контраиндикации за извършване на сцинтиграфия или КТ, диагнозата ББ може да бъде поставена и чрез доказване на антитела срещу рецептора на ТСХ (TrAb).

Симптоматично лечение

- Препоръка 2: Лечението с **бета-блокери** се препоръчва при всички възрастни пациенти със симптоми на тиреотоксикоза и при всички пациенти със сърдечна честота в покой > 90 удара/ мин. или придружаващо ССЗ.
- не е създаден строго селективен бета-2-адренергичен блокер – внимание бронхиална астма ! - калциеви антагонисти (verapamil или diltiazem) перорално

Бета-блокери

- одобрени за лечение на ССЗ, но не и за лечение на тиреотоксикоза
- за овладяване на тиреотоксичната симптоматика:
- Propranolol 10-40 mg (медикамент на избор по време на лактация),
- Atenolol 25-100 mg,
- Metoprolol 25-50 mg,
- Nadolol 40-160 mg,
- Esmolol i.v. Помпена инфузия 50-100 μg/kg/min (при тежкостепенна тиреотоксикоза или криза)

Хипертиреоидизъм при на ББ избор на подход

- ^{131}I терапия (радиойодтерапия), антитиреоидни лекарствени средства или тиреоидектомия



^{131}I терапия - индикации

- при жени, които **планират бременност** (но не по-рано от 4-6 месеца след радиойодтерапията, когато се очакване нормализиране на нивата на тиреоидните хормони);
- При пациенти с придружаващи заболявания, които биха **повишили оперативния риск**;
- при лица, с **предшестваща операция в шийната област** или предходно проведена външна лъчетерапия в тази област;
- при **липса на хирург** с голям клиничен опит (достатъчен брой извършени тиреоидектомии);
- При **контраиндикации** за приложение на **АТМ**

АТМ - индикации

- при пациенти, с **голям шанс за постигане на ремисия** (лицата, особено жените, с лека степен на заболяване, малки гуши и липса или нисък титър на TrAb;
- при **по-възрастните пациенти**,
- при пациенти с **повишен оперативен риск**;
- лицата, намиращи се в **старчески домове** и други социални заведения, които не могат да спазват мерките за безопасност след радиойодтерапия;
- При лица с история за **предшестваща операция или външна лъчетерапия** в шийната област;
- при **липса на достъп до хирург** с голям клиничен опит;
- при пациенти с **умерена до тежкостепенна ТАО**

Оперативно лечение

- При симптоми от **притискане** на околните анатомични структури или голяма гуша (≥80 g);
- при относително **ниско поглъщане на радиоактивния йод**;
- когато се подозира (пр. суспектен или труден за интерпретиране цитологичен резултат) или е доказано **злокачествено заболяване** на щитовидната жлеза;
- при големи **нефункциониращи (студени) възли** или възли с ниска функция;
- При наличие на съпътстващ **хиперпаратиреоидизъм**, налагащ оперативно лечение;
- при жени, **които планират бременност през следващите 4-6 месеца**, особено ако TrAb са високи;
- при пациенти **с умерена до тежкостепенна ТАО**

Контраиндикации - ^{131}I терапия

Абсолютни контраиндикации:

- **бременност; лактация**;
- едновременно наличие на **рак** на щитовидната жлеза или суспекция за
- такъв;
- невъзможност за изпълнение на мерките за безопасност след лечението;
- жени, **планиращи забременяване** в следващите 4-6 месеца

Контраиндикации – АТМ, операция

- АТМ: - тежки нежелани лекарствени реакции (НЛР), проявени при предходна употреба
- Оперативно лечение:
- Абсолютни контраиндикации - тежки **придружаващи заболявания** на сърдечно-съдовата и дихателната система, терминален стадий на злокачествено заболяване и други тежки и травматизиращи състояния.
- Относителни контраиндикации- **бременност**.

^{131}I терапия - как да бъде проведена?

- повишен риск от усложнения, дължащи се на влошаване на хипертиреоидизма - **β-адренергични блокери** преди провеждането
- **methimazole** - при тези пациенти с ББ, които имат повишен риск от усложнения, дължащи се на влошаване на хипертиреоидизма (силно изразена **симптоматика** или нива на **CT4 2-3 пъти над** горната референтна стойност) - преди и след радиойодтерапията
- Също при предсърдни фибрилации, сърдечна недостатъчност, пулмонална хипертония, бъбречна недостатъчност, инфекции, травми, недобре контролиран захарен диабет, мозъчно-съдова болест или белодробно заболяване

Метизол и радиойод

- Ако за премедикация е избран ММІ, неговият прием трябва да бъде прекратен 3-5 дена преди радиойодтерапията и отново започнат 3-7 дена след терапията като дозата му постепенно се намалява през следващите 4-6 седмици, докато тиреоидната функция се нормализира.

Приложение на ^{131}I за лечение на ББ

- цялото количество радиоактивен йод трябва да бъде приложено в единична доза (обикновено **10-15 mCi**).
- при прилагане на **10 mCi** (370MBq), успешно излекуване (хипотиреоидизъм) се постига при **69% от пациентите в следващата 1 година**.
- При прилагане на **15 mCi** (450 MBq) този резултат се постига **за 6 месеца, при 75%** от лекуваните

- Формули за изчисляване на дозата РЙ - тегло на щит.жлеза (g) x 150 μCi/g x [1/24-часово поглъщане върху % от дозата ^{131}I

Късни усложнения след радиойодтерапия

- Повишена честота на сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите заболявания като причина за смърт (вероятно вследствие хипертиреоидизма)
- При някои мъже - умерено понижаване на отношението тестостерон/ лутеинизиращ хормон (ЛХ), но то е субклинично и напълно обратимо
- Забременяване може да се предприеме 4-6 месеца след радиойодтерапията;
- Мъжете следва да изчакат 3-4 месеца

РЙЛ

- Прилагането на радиойодтерапия в **10-11 гест. седмица от бременността** значително повишава риска от раждане на плод с аплазия на щитовидната жлеза. Такива новородени имат и теоретично по-висок риск да бъдат родени с нисък коефициент на интелигентност и/ или в бъдеще да развият онкологично заболяване.
- При жени, които кърмят, радиойодтерапия не бива да се прилага **преди да са изминали поне 6 седмици от преустановяването на лактацията**. В противен случай част от дозата ще бъде погълната от млечните жлези

РЙЛ – по-нататък

- В САЩ лекуващият лекар е задължен в писмен вид да декларира, че **нито един възрастен член на обществото не е изложен на** 0,5 mSv облъчваща доза, след като пациентът е изписан от болничното заведение с остатъчна активност ≥ 33 mCi (1,22 GBq) или излъчва ≥ 70 μSv/h на разстояние 1 метър
- **Проследяването** на пациентите с ББ следва да бъде извършвано **през първите 1-2 месеца** след радиойодтерапия. То включва определяне на нивата на CT4 и TT3.
- Ако пациентът **все още е с хипертиреоидизъм**, следващите изследвания на хормоналните нива следва да бъдат провеждани **през 4-6 седмични интервали**

РЙЛ с успех

- Когато моментът за започване на хормонозаместителна терапия настъпи, дозата на медикаментите следва да бъде определена въз основа на нивото на CT4.
- Необходимата доза може да се окаже по-ниска от стандартно назначаваната

РЙЛ с неуспех

- Терапевтичният отговор - чрез проследяване на размера на жлезата, тиреоидната функция чрез биохимични тестове и клиничните признаци и симптоми
- В случай, че хипертиреоидизмът, дължащ се на ББ, **персистира 6 месеца** след проведеното лечение с радиоактивен ^{131}I, се препоръчва радиойодтерапията да бъде **повторно проведена**.
- Същото се отнася и за пациентите, при които 3 месеца след лечението е отчетен минимален терапевтичен отговор





(АТМ) за лечение на хипертиреоидизъм, дължащ се на ББ- как да бъдат прилагани

- **Медикамент на първи избор** за медикаментозно лечение на ББ е **methimazole**.
- Той е показан при всички пациенти с ББ, с **изключение на бременни жени в първия триместър** на бременността, при които се прилага propylthiouracil (PTU).
- При липса на терапевтичен отговор спрямо MMI при пациенти, отказващи радиойодтерапия или оперативно лечение, се прилага PTU.
- Той е предпочитан медикамент и при овладяване на **тиреотоксична криза**.

АТМ в практиката

- Лекуващият лекар следва **да уведоми пациента за възможните НЛР** при прием на изписания АТМ.
- При поява на симптоми, свързани с **увреда на чернодробната функция или агранулоцитоза**, терапията с АТМ незабавно се прекратява.
- Преди започване на лечение с АТМ, могат да бъдат направени изследвания за установяване на **изходните стойности на пълна кръвна картина с диференциално броене, билирубин и трансаминази**
- **Контраиндикации за лечение с АТМ** са 5-кратно повишаване на чернодробните ензими над горната референтна граница и абсолютен брой на неутрофилите < 500/mm³

Метизол или Пропицил

- ММІ - **по-рядко причинява агранулоцитоза**, а евентуалното нарушение на чернодробната функция се представя с холестаза и тези НЛР се проявяват сравнително рано след инициране на терапията.
- **PTU може да предизвика васкулит** с натрупване на антинеутрофилни антитела (ANCA) в малките съдове и рискът за развитието му има тенденцията да нараства с времето.
- Пораженията върху черния дроб при прием на PTU могат да бъдат фатални. Наскоро публикувани данни свидетелстват за **32 случая на остра чернодробна недостатъчност, предизвикана от терапия с PTU**

Проследяване при АТМ

- На всички пациенти, лекувани с АТМ, с прояви на **фарингит или фебрилитет**, трябва да бъде назначавано изследване на **белите кръвни клетки** с диференциално броене
- **риск от кръстосана реактивност** между АТМ. При поява на НЛР по време на лечението с ММІ, заместването му с PTU е напълно противопоказано

Пропицил и черен дроб

- На всички пациенти, приемащи PTU и имащи **признаци на нарушение на чернодробната функция-** пруритус, иктер, светли изпражнения, тъмна урина, ставни болки, горно-диспептичен синдром, апатико-абуличен синдром, следва да бъдат направени функционални изследвания за установяване на състоянието на чернодробните клетки
- Лечението с **PTU трябва да бъде прекратено при покачване на чернодробните трансаминази 2 или 3 пъти над нормата и задържането** им високи в продължение на 1 седмица

Продължителност на терапията с АТМ

- Methimazole: приемът му следва да продължи приблизително **12-18 месеца**, след което дозата се намалява или терапията се спира ако към момента нивото на ТСХ е в референтни граници
- Изследване на нивата на **TrAb** – може да бъде полезно
- **Трайна ремисия** = ако стойностите на ТСХ, СТ4 и Т3 останат нормални в **продължение на 1 година** след прекратяване на терапията с АТМ

А после

- Проследяването на пациента следва да се извършва **през интервал от 1-3 месеца в продължение на 6-12 месеца**, с цел навременно установяване ново активизиране на болестта
- **Шанс за оздравяване**: 50-60 % в Европа; 20-30 % в САЩ



Тиреоидектомия като метод на лечение

- привеждане на пациента в **еутиреоидно състояние чрез прием на methimazole**
- В предоперативния период се прилага калиев йодид (**луголов разтвор**)

- 5-7 капки (0,25-0,35 mL) луголов разтвор (съдържащ по 8 mg йод на капка) или 1-2 капки (0,05-0,1 mL) наситен разтвор на калиев йодид (SSKI) (50 mg йод на капка) три пъти дневно в продължение на 10 дена преди операцията

Субтотална или тотална тиреоидектомия

- **Субтоталната тиреоидектомия е свързана с риск от персистиране** или рецидивиране на болестта през следващите 5 години, равняващ се на 8%.
- Най-честите **усложнения** - хипокалциемия (транзиторна или хронична), увреда на n. laryngeus reccurens или n. laryngeus superior (временна или трайна), кървене в постоперативния период и усложнения, свързани с общата анестезия

Търси се хирург !!!

- Установена е силна зависимост между **опита на хирурга и изхода от операцията**, който значително се подобрява с увеличаване на броя извършени тиреоидектомии.
- За да бъде висококвалифициран, хирургът трябва да извършва **минимум 30 тиреоидектомии годишно**, а този, който извършва над 100, отчита още по-добри резултати.
- Когато операторът е висококвалифициран, **честотата на следоперативните усложнения значително намалява-** трайна хипокалциемия - < 2%, трайна увреда на n. laryngeus reccurens- < 1%, постоперативно кървене, налагащо реоперация- 0,3 %- 0,7%

Хипопаратиреоидизъм

- Следоперативното изследване на **калций или определянето на нивото на паратхормона** биха били полезни при вземането на решение за предписване на калций и калцитриол.
- Изследването на серумната концентрация на калций/ паратхормон се извършва на **6-я и на 12-я час след** операцията.
- При абнормни стойности на серумните протеини е необходимо да се изследва йонизиран калций.
- Ниските стойности на **паратхормона (iPTH) < 10-15 pg/ mL имат предиктивна стойност относно развитието на симптоматична хипокалциемия** и необходимостта от заместително лечение с калций и калцитриол

Друг подход

- Рутинно да се назначават перорални медикаменти, съдържащи калций и калцитриол, с цел профилактика на възможните усложнения, свързани с хипокалциемията и скъсяване на болничния престой.
- Калциев карбонат 1250- 2500 mg четири пъти дневно (с намаляване на дозата с по 500 mg на всеки два дена или с по 1000 mg на всеки четири дена според това как се толерира) и калцитриол 0,5 mcg дневно за 1-2 седмици (след това дозата се коригира в зависимост от стойностите на **серумния калций и паратхормона, изследвани на втората седмица** след операцията)

А тиреоидната функция

- След като на пациент с ББ е направена тиреоидектомия, се започва лечение с L-thyroxine в доза, съобразена с телесното му тегло- 0,8 μg/lb или **1,7 μg/kg.**
- Серумното ниво на ТСХ се отчита **6-8 седмици след операцията**

Възли на щитовидната жлеза и ББ

- Терапевтичната стратегия **не се различава** от описаната в наскоро приетите препоръки относно диагнозата и лечението на възли при еутиреоидни пациенти
- **ТАБ !!!**
- При пациенти с ББ, при които е открит малък малигнен възел на щитовидната жлеза с размери ≤ 1 см и е извършена тиреоидектомия, периодът, свободен от болест след 20 години е 99%



Тиреотоксична криза

- **критерии за определяне тежестта** :
- 1.нарушение в **терморегулаторната функция** - температура от 99,0 до 99,9 ºF- 5 точки; 100,0-100,9 ºF- 10 т.; 101,0-101,9 ºF- 15 т.; 102,0- 102,9 ºF- 20 т.; 103,0- 103,9 ºF- 25 т., ≥ 104,0- 30 т.
- 2. нарушение в **сърдечно-съдовата функция-** 1) тахикардия- 100-109 уд./мин.- 5 т., 110-119 уд./мин.- 10 т., 120- 129 уд./мин.- 15 т., 130- 139 уд./мин.- 20 т., ≥ 140 уд./мин.- 25 т.; 2) предсърдни фибрилации- липсват- 0 т.; налични- 10 т.; 3) застойна сърдечна недостатъчност- липсва- 0 т., лека- 5 т., умерена- 10 т., тежка- 20 т.;
- 3. нарушение във **функцията на храносмилателната система-** липса на симптоматика- 0 т., умерено изразена симптоматика (диария, коремна болка, гадене/ повръщане)- 10 т., тежка- иктер- 20 т.;
- 4. нарушение във **функцията на централната нервна система-** липсва симптоматика- 0 т., леко изразена (тревожност)- 10 т., умерена (делириум, психоза, летаргия)- 20 т., тежкостепенна дисфункция (кома, гърчове)- 30 т.;
- 5. фактори, които влошават протичането на кризата- налични- 0 т., липсват- 10 т.
- При *общ брой на точките < 25 диагнозата тиреотоксична криза е малко вероятна*, между 25 и 44 т. развитието на тиреотоксична криза е неизбежно, а > 45 т. е разгърната пълната клинична картина

Фактори, които влошават протичането на кризата

- **рязкото спиране на лечението** с АТМ,
- предстояща или извършена **операция на пациент** с недиагностицирана или неправилно лекувана тиреотоксикоза,
- Някои **остри заболявания**.
- тиреотоксична криза може да се развие и след провеждане на **^{131}I терапия**. (РЯДКО!)
- При пациенти, имащи заболяване, несвързано с щитовидната жлеза, провеждането на **контрастно образно изследване с йод-съдържащо** вещество, може да бъде допълнителен фактор за развитието на тиреотоксична криза

Медикаменти

- **propylthiouracil** 500- 1000 mg начална натоварваща доза, след това по 250 mg на всеки 4 часа (може да се приложи интравенозно);
- methimazole 60- 80 mg/ ден;
- **Propranolol** 60- 80 mg на всеки 4 часа;
- неорганичен йод (наситен разтвор на **калиев йодид**) 5 капки (0, 25 mL или 250 mg) на всеки 6 часа, приложен пер ос;
- **hydrocortisone 300 mg i.v.** натоварваща доза, след това по 100 mg на 8 часа





Препоръки на Американската асоциация на клиничните ендокринолози и Американската тиреоидна асоциация за диагностика и лечение на хипотиреоидизма при възрастни

Garber J. Et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Thyroid / Endocrine practice, 2012, doi: 10.1089/thy.2012.0205

ТСХ, fT4 или fT3 ?

- В общия случай достатъчно е измерването на **ТСХ и fT4**
- За **скрининг** е достатъчно измерване на **ТСХ**
- *fT3* се измерва *само когато*:
- променено превръщане на Т4 в Т3 (*low T3* синдром, дефект на дейодиназите)
- тиреотоксикоза с преобладаване на секреция на Т3 = **Т3-токсикоза** (нодозна хиперплазия, начало на рецидив на Базедова болест)

Табл.1 Епидемиология на хипотиреоидизма

Проучване	Горна референтна граница за TSH (mIU/ml)	Изследвана популация	Болестност
1. the US NHANES III (1988-1994 г.)	4.5 mIU/ml	Над 12-годишна възраст	-СХипоТ – 4,3% -явен ХипоТ – 0,3%
2. the Colorado survey	5.0 mIU/ml	Неселектирани доброволци, които не приемат щитовидни хормони	-СХипоТ – 8,5% -явен ХипоТ – 0,4%
3. the Framingham study	10 mIU/ml	Възрастни над 60 г.	ТСХ > 10 mIU/ml имат 5,9 % от жените и 2,3% от мъжете. Ниска стойност на fT4 имат 39% от тях.
4. the British Whickham survey	10 mIU/ml		ТСХ > 10 mIU/ml имат 9,3 % от жените и 1,2% от мъжете.

Епидемиология на хипотиреоидизма

- Според английското **проучване Whickham**:
- Заболеваемост - 3,5/1000 жени годишно и 0,6/1000 мъже годишно
- Болестност - 5 % от жените и 1% от мъжете имат ниво на ТСХ > 6 mIU/ml и едновременно са позитивни за тиреоидни антитела
- **Причини**
- Недостатъчният прием на йод с храната е все още водеща причина в света
- В регионите без йоден дефицит най-честата причина е хроничният автоимунен тиреоидит

Честота на повишените титри на антитиреоидни антитела

- **NHANES III**:
- ↑ TgAb е установен в 10,4 %, а на TPOAb – в 11,3 %
- Само повишеният титър на TPOAb - асоциация с последващ хипотиреоидизъм
- предиктивна стойност на TPOAb при субклиничен хипотиреоидизъм – всяка година 4,3% от + ще развиват явен хипотиреоидизъм, в сравнение с 2,6% при TPOAb-негативните

Кога е полезно да измерим титър на TPO-Ab

- Съмнение за АТЗ (хипер/хипотиреоидизъм)
- ДД: нодозен вариант на Хашимото – мултинодозна гуша
- Жени с инфертилитет без друга причина
- Преди операция за тиреоиден карцином (a-TG!)

Нови показания за измерване на a-TPO

- други автоимунни заболявания: захарен диабет тип 1, Адисонова болест;
- хромозомни аномалии – синдром на Даун, синдром на Търнър;
- някои медикаменти – литий, интерферон-α, амиодарон,
- прекомерен прием на храни/хранителни добавки, богати на йод (кафяви морски водорасли).

ТСХ-рецепторни антитела

- TBII (високочувствителен метод) - за оценка на риска от развитие на фетална и неонатална тиреотоксикоза.
- Изследват се бременни жени с анамнеза за Базедова болест в миналото, които са еутиреоидни или приемат Левотироксин по повод на хипотиреоидизъм.
- Рискът от развитие на тиреотоксикоза на плода корелира с титъра на TSI, и тъй като нивото на TSI спада през втория триместър, най-подходящият момент за изследването му е в началото на третия триместър

Етиология на хипотиреоидизма

- Най-често – **АТЗ**
- **Предшестващ хипертиреоидизъм**, лекуван с тиреостатици, операция или радиойод
- Умерена или тежка йодна ендемия
- Струмигени, вродени дефекти и др.
- Нова причина - тирозин-киназните инхибитори, по-специално sunitinib; редуциране на кръвоносните съдове в жлезата и повишаване на тип 3 дейодиназната активност

Централният хипотиреоидизъм

- обем-заемащ процес – тумор на хипофизата или хипоталамуса (краниофарингеом),
- възпалителни заболявания – лимфоцитарен или грануломатозен хипофизит,
- инфилтративни заболявания,
- при хеморагична некроза (болест на Шийхан),
- след лъчетерапия или оперативна интервенция
- нормални нива на ТСХ - разграничаването от първичния субклиничен хипотиреоидизъм става посредством fT4

Признаците и симптомите при хипотиреоидизъм

- При тежък хипотиреоидизъм могат да се наблюдават - синдром на карпалния тунел, сънна апнея, хиперплазия на хипофизата с или без хиперпролактинемия и галакторея, хипонатриемия.

Табл.2 Фактори, влияещи върху свързването на Т4 и Т3

Повишен Т4СГ ↑	Понижен Т4СГ ↓	Инхибитори на свързването
Унаследен дефект	Унаследен дефект	салицилати
Бременност	Глюкокортикоиди	фуроземид
Новородени	Анаболни стероиди	Свободни мастни к-ни
Естрогени	Андрогени	фенитоин
Хепатит	Тежко заболяване	карбамазепин
Порфирия	Чернодробна недостатъчност	НСПВЛ (променлив и временен ефект)
Хероин	Нефрозен синдром	Хепарин
Метадон	Никотинова киселина	
Митотан	L-Asparaginase	
5-флуороурацил		
SERMs (tamoxifen, raloxifene)		
Perphanazine		

Оценка на тиреоидната функция

- fT4 !!!
- лечение с Левотироксин - кръвта да бъде взета преди пациентът да е приел L-T4, тъй като в противен случай нивото на fT4 ще бъде преходно повишено с около 20 % от действителното му ниво
- (Заб: 100 mcg L-T4; fT4 ↑ с 1-2 nmol/l)
- При бременни се препоръчва измерването на TT4

Норми на ТСХ

- NHANES III е изследвана полулация „свободна от болест” - 4,5 mIU/ml
- Представителна извадка (без Ат) - 4,12 mIU/ml
- може да не е приложима в региони с йоден дефицит
- За африканските американци на възраст 30-39 години горната референтна граница за ТСХ била 3,24 mIU/ml, а за американците от мексикански произход на възраст > 80 години била 7,84 mIU/ml.
- За всеки 10 години добавени към възрастта, ТСХ се покачва с 0,3 mIU/ml.

Обаче

- Според the National Academy of Clinical Biochemists, 95 % от здравото население (без тиреоидно заболяване) има стойност на ТСХ < 2,5 mIU/ml.
- При липса на АТЗ, повишаването на ТСХ > 3.0 mIU/ml е обичаен феномен, свързан с възрастта като над 80-годишна възраст 23,9 % ще имат ТСХ между 2,5 и 4,5 mIU/ml, а при 12 % нивото на ТСХ ще бъде над 4,5 mIU/ml

Табл. 3 Горна референтна граница на TCX

Група/проучване	Горна граница на TCX	Коментар
NACB	2.5 mIU/L	При липса на доказателства за тиреоидно заболяване
NHANES III - полулация „свободна от болест"	4.5 mIU/L	Изследваните лица отричат наличие на тиреоидно заболяване или прием на лекарства за такова.
NHANES III - представителна извадка	4.12 mIU/L	Лицата отричат тиреоидно заболяване или прием на медикаменти за лечение на такова; отрицателни са за антитиреоидни антитела; не са бременни; не приемат естрогени, андрогени или литий.
Hanford Thyroid Disease Study	4.10 mIU/L	Липсват доказателства за тиреоидно
Бременност I триместър	2.0-2.5 mIU/L	
Бременност II триместър	3.0 mIU/L	
Бременност III триместър	3.5 mIU/L	

- При критично болни понякога TCX е < 0,1 mIU/ml, а fT4 е ↓ – констелация, имитираща централен хипотиреоидизъм, като вероятността за подобна находка се повишава ако на пациента се прилагат допамин или глюкокортикостероиди във
- Подобна констелация се среща и при анорексия
- Освен това нивото на TCX ↑ във възстановителната фаза на някое нетиреоидно заболяване, но обикновено стойността му е под 20 mIU/ml.
- Следователно изследването на TCX при хоспитализирани пациенти трябва да се предприема само при съмнение за заболяване на щитовидната жлеза

Особени случаи

- При централен хипотиреоидизъм, поради нефункциониращ аденом на хипофизата, е възможно нивото на ТСХ да е леко повишено - 6 – 7 mIU/ml. Причината е секрецията на биологично неактивни изоформи на ТСХ от аденома.
- ТСХ е ↑ при синдрома на резистентност към тиреоидните хормони.
- При надбъбречна недостатъчност повишеното ниво на ТСХ се нормализира след започване на заместителното глюкокортикоидно лечение.
- Нивото на ТСХ е фалшиво повишено при наличие на хетерофилни антитела, ревматоиден фактор или автоимунни анти-ТСХ антитела

Табл.4 Препоръки на 8 организации, касаещи скрининга на безсимптомни възрастни за наличие на хипотиреоидизъм

Организация	Препоръки за скрининг
ATA	Възрастни > 35 г. на всеки 5 години
AACE	Възрастните, особено жените.
College of American Pathologists	Жени > 50 г. „ако търсят медицинска помощ"; всички стари хора при приемането им в болница и поне на всеки 5 години.
American Academy of Family Physicians	Пациенти > 60 г.
American College of Obstetrics and Gynecology	Жените от „високорисковите групи" – тези, които вече имат някакво автоимунно заболяване и тези с фамилна анамеза за тиреоидно заболяване, трябва да започнат да се изследват от 19 г. възраст.
American College of Physicians	Жени > 50 г., при които случайно е установена находка, насочваща към клинично изявено заболяване на щитовидната жлеза.
U.S. Preventive Services Task Force	Недостатъчни доказателства за или против скрининга за хипотиреоидизъм.
Royal College of Physicians of London	Скринингът на здравото възрастно население е неоправдан.

Групите с по-висок риск

- 1) при наличие на автоимунно заболяване, например ЗД тип 1;
- 2) пернициозна анемия;
- 3) роднина от първа линия с автоимунно тиреоидно заболяване
- 4) анамнеза за радиационно въздействие в областта на щитовидната жлеза, вкл. радиойодлечение при хипертиреоидизъм, както и лъчетерапия в областта на главата и шията по повод злокачествено заболяване;
- 5) операция на щитовидната жлеза в миналото или данни за нарушена
- функция на жлезата в миналото;
- 6) патологична находка от изследване на щитовидната жлеза (физикално, ехографско и др.);
- 7) психично заболяване;
- 8) прием на амиодарон или литий;
- 9) пациенти със следните диагнози:
- надбъбречна недостатъчност; алопеция; анемия, неуточнена; сърдечна аритмия, неуточнена; промени в качествата на кожата; застойна сърдечна недостатъчност; констипация; деменция; ЗД тип 1; дисменорея; хиперхолестеролемия; артериална хипертония; смесена хиперлипидемия; отпадналост и слабост; миопатия, неуточнена; удължен QT интервал; витилиго; наддаване на тегло.

Кога хипотиреоидизмът налага лечение?

- първичен хипотиреоидизъм и стойност на ТСХ над 10 mIU/L – да, винаги!
- ТСХ между 4.5 и 10 mIU/L – по-неясно
- лечението на пациенти с ниво на ТСХ между 2.5 и 4.5 mIU/L повлиява благоприятно атерогенния риск, в частност - атерогенната дислипидемия, нарушената ендотелна функция и дебелината на интима-медия
- все още няма достатъчни клинични данни - Бременните жени вероятно са единственото изключение

Лечение

- с **Левотироксин** (синтетични Т4 натриеви препарати)
- липса на сигурност относно взаимната заменяемост на различните лекарствени продукти и на таблетните форми помежду им = препоръките към пациентите са те да не променят своето лекарство
- Комбинираната Т4+Т3 терапия **няма** установени предимства пред монотерапията с Т4.
- не е ясно какво трябва да бъде съотношението между Т4 и Т3 (1:4 или 1:3).

“Биоеквиваленти” ?

- екстракт от свинска или говежда щитовидна жлеза - комбинация от Т4 и Т3
- Armour Thyroid = Т4 и Т3 в съотношение около 4:1.
- Приложението на подобни продукти не е добре проучено
- Хранителни добавки, съдържащи 3,5,3’-triiodothyroacetic acid (TRIAC; tiratricol) не бива да се използват поради данни за потенциална вреда

Доза на Т4

- Индивидуално съобразно възрастта, телесното тегло и пола на пациента
- жените с повишено тегло са имали нужда от по-голяма доза спрямо мъжете
- Пълните дневни нужди са около **1,6 µg/kg Левотироксин**
- Лечението на младите здрави индивиди може да започне с пълната доза - много по-бързо нормализиране на ТСХ, но клиничното подобрение настъпва за същия период

Фиксирани дози Т4

- Според нивото на ТСХ:
- 25 µg при ТСХ от 4.0 до 8.0 mIU/L,
- 50 µg при ТСХ от 8 до 12 mIU/L и
- 75 µg при ТСХ > 12 mIU/L

Как се приема Т4 ?

- 60 мин преди закуска >/= 4 часа след вечеря на празен стомах > 2 часа след вечеря > 20 мин преди закуска.
- Т4 се абсорбира по-добре 4 часа след вечеря, отколкото 30 мин преди закуска,
- дали най-добро усвояване се постига ако лекарството се приеме 60 мин. преди закуска или 4 часа след последното хранене за деня на празен стомах, не е проучвано
- **всеки ден „сутрин между 60 и 30 мин преди закуска с чаша вода”**

Фактори, оказващи влияние върху абсорбцията на левотироксин

- Медикаменти – секвестранти на жлъчната киселина (Cholestyramine, Colestipol, Colesevelam); Sucralfate; **орални бифосфонати**; **PPI** (инхибитори на протонната помпа); Raloxifene; Железен сулфат; калциеви препарати; фосфороуловители (Sevelamer, Aluminum Hydroxide); хром пиколинат; медицински въглен; Orlistat; Ciprofloxacin; **H2-рецепторни антагонисти.**
- Синдроми на **малабсорбция** – целиакия, йеюноилеален байпас, билиарна цироза, ахлорхидрия.
- Хранителни съставки – сок от **грейпфрут; кафе** еспресо; диета с голямо количество фибри; **соя**;.

- Когато пациент, приемащ Левотироксин по повод хипотиреоидизъм започне лечение с медикаменти, влияещи върху абсорбцията, бионаличността или метаболизирането на хормоналния препарат, нивото на ТСХ трябва да се проследи след 4-8 седмици

Фактори (медикаменти), оказващи влияние върху производството и секрецията на щитовидните хормони

- - **Йодна каптация** – йод-съдържащи препарати, водорасли, амиодарон, йодни контрастни вещества (Ipodate, Iopanoic Acid), перхлорат.
- - **Синтез на щитовидни хормони** - йод-съдържащи препарати, водорасли, амиодарон, тионамиди (carbimazole, methimazole, PTU), йодни контрастни вещества (Ipodate, Iopanoic Acid), СУП, сулфонамиди, етионамид.
- - **Секреция на щитовидни хормони** – литий, йод, вкл. водорасли, амиодарон, йодни контрастни вещества.
- - **Тиреоидити** – индуцират се от: амиодарон, тирозин киназни инхибитори (sunitinib, sorafenib), Interferon alpha, интерлевкини, инхибитори на неоангиогенезата (lenalidomide, thalidomide), литий; - подобряват се от: глюкокортикоиди;
- - **Базедова болест** – изява на болестта след приложение на: Interferon alpha, HAART, alemtuzumab; - подобряване на болестта от: ГКС.

Ефекти върху хипоталамо-хипофизарната ос

- - Секреция на ТСХ
- – намалява при приложение на (ниско ниво на ТСХ): бексаротен, **допамин**, допаминови агонисти (bromocriptine,cabergoline), **ГКС**, аналози на тиреоидните хормони, соматостатинови аналози (octreotide, lanreotide), **метформин**, опиати (хероин и др.), IL-6;
- - повишава се при приложение на : блокери на допаминовия рецептор (metoclopramide), надбъбречна недостатъчност, IL-2, amphetamine, ritonavir, жълт кантарион.
- - Хипофизит – индуцира се от Ipilimumab (използва се за лечение на меланома.

Други особени случаи

- Повишаване на клирънса на тиреоидни хормони при приложение на:
- phenobarbital, phenytoin, primidone, carbamazepine, oxacarbamazepine, rifampin, sertaline, imatinib, sunitinib, quetiapine, stavudine, nevirapine,
- растежен хормон
- Периферен метаболизъм
- ГКС, амиодарон, PTU, бета-блокери (propranolol, nadolol), йодни контрастни вещества (Ipodate, Iopanoic Acid), IL-6, Clomipramine

Интравенозно

- Левотироксин се абсорбира в около 70 % след перорално приложение,
- индивидите които не могат да преглъщат следва да получат около **70 % от обичайната им доза** (или по-малко) Левотироксин **интравенозно**

Титриране на Т4

- При начална доза на Левотироксин 75 или 50 микгр, нивото на ТСХ може да спадне още първия месец
- При по-малки дози може да са необходими два или повече месеца преди нивото на ТСХ да започне да се стабилизира.
- ТСХ, измервано на 4-8 седмици

Допълнително

- Намаляване на хормоналните нужди се наблюдава с напредване на възрастта и при значителна загуба на тегло
- **Независимо от тежестта на хипотиреоидизма**, началната доза при възрастни пациенти > 50-60 год., без данни за коронарна съдова болест (КСБ), може да бъде 50 μg/ дневно.
- При налична КСБ началната доза е 12,5 – 25 μg/ дневно

Много високи дози Левотироксин (> 200 μg/дневно)

- може да **не съучастват адекватно** в лечебния процес или да имат някакъв синдром на малабсорбция – първото е по-често срещано

Проследяване на ефекта от лечението

- при нормално ТСХ, fT4 също ще бъде в референтни граници.
- Стойността на Т3 може да бъде на долната граница на нормата или малко под нея
- Лечението на централния хипотиреоидизъм се контролира чрез проследяване на fT4, което следва да се поддържа в горната половина на нормата

Кога е необходима консултация с ендокринолог?

- - деца и подрастващи;
- - пациенти, които трудно постигат или поддържат еутиреоидно състояние;
- - бременност; планиране на бременност;
- - наличие на сърдечно-съдово заболяване;
- - структурни промени в жлезата – гуша, възли и други;
- - съпътстващи ендокринни заболявания като надбъбречна
- недостатъчност или хипопитуитаризъм;
- - необичайна констелация от резултати;
- - по-редки причини за хипотиреоидизъм

Кои пациенти с нормална стойност на ТСХ могат да бъдат обсъдени за започване на лечение с Левотироксин?

- жени в репродуктивна възраст със стойност на ТСХ между 2,5 mIU/L и горната граница на нормата (според лабораторията) в случаите, в които :
- - те са в първи триместър на бременността;
- - планират скорошна бременност, вкл. чрез асистирани репродуктивни технологии - АРТ

Кои пациенти не бива да бъдат лекувани с тиреоидни хормони

- При наличие на симптоми, без да има биохимично потвърждение!
- за лечение на затлъстяване при еутиреоидни пациенти! - потенциална вреда за пациента
- Не се препоръчва прилагането на селен с цел профилактика или лечение на хипотиреоидизъм

СЕЛЕН ?

- незаменим минерал, участващ в структурата на редица селеноемзими, включени в процеси на дейодинация на тиреоидните хормони.
- **Благоприятният ефект**:
- 200 µg селенометионин дневно - намаляване на честотата на автоимунните тиреоидни заболявания, постпарталния тиреоидит и хипотиреоидизма.
- дози от 100, 200 или 300 µg селен дневно за 6 месеца, но без отчетлив полезен ефект.
- Не е известно кои са регионите с дефицит на селен и не може да се определи универсална доза.
- Метаанализ, изследващ ефекта на този микронутриент върху пациенти с тиреоидит на Хашимото, - намаляване на титъра на анти-TPO антителата и цялостно подобрение на субективните оплаквания, но не и за възможност от редукция на дозата на приемания Левотироксин или промяна в структурата на жлезата при УЗД.
- **Теоретично селенът има благоприятен ефект** върху хипотиреоидизма и автоимунните тиреоидни заболявания, включително офталмопатията на Грейвс.
- Към момента обаче **липсват достатъчно проучвания**, въз основа на които приложението му да бъде въведено в рутинната практика като елемент от превенцията и лечението на хипотиреоидизма в която и да е популация

