



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Проф. д-р Це. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLIX

2020

Брой 1

ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРАНА ТИРЕОИДНА ДИСФУНКЦИЯ – 2018 ГОД.

Bartalena L et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J, 2018, 7:55-66.

КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ (ПРЕПОРЪКИТЕ В РЕЗЮМЕ)

Лечението с амиодарон предизвиква както промени в хормоналните показатели (без да има реална промяна в тиреоидната функция), така и промени във функцията на щитовидната жлеза: амиодарон-индуциран хипотиреоидизъм (АИХ), амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза тип 1 – АИТ 1 (наподобяваща базедовата болест или автономно функциониращи възли) и амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза тип 2 – АИТ 2 (наподобяваща деструктивен тиреоидит). АИХ и АИТ могат да се изявят както при пациенти с напълно здрави щитовидни жлези, така и на патологичен фон – известно аутоимунно заболяване или нодозни промени. Съществуват обаче някои закономерности, които са от полза при поставяне на правилната диагноза – АИХ се изявява по-често при ТРО-позитивни пациенти и е по-чест при жените; АИТ тип 1 е йод-индуциран хипертиреоидизъм, който се развива преди всичко в патологично променени тиреоидни жлези – при наличие на латентна базедова болест или друго аутоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ), или при подлежащи нодозни промени. АИТ тип 2 обикновено се развива при пациенти с нормален ехографски образ на щитовидната жлеза, негативни ТРО антитела, негативни ТАТ и ТРАТ (ТСХ-рецепторни антитела). От значение е кръвотокът при доплер-ехографското изследване – той е намален до липсващ при АИТ 2, а е повишен при АИТ 1. Времето, в което се прави изследването, също е от значение – при поставяне на диагнозата или след като е провеждано вече няколко месеца лечение. АИТ тип 2 като цяло е и по-честото от двете нарушения, протичащи с тиреотоксикоза. Наличието на тиреоидни антитела не е достатъчно, за да се постави автоматично диагноза АИТ 1. Нещо повече, съществуват и смесени форми, комбиниращи АИТ 1 и 2. Ако пациентът обаче няма нито едно позитивно антитяло и ехографски се намира нормална жлеза с потиснат кръвоток, диагнозата

АИТ 2 е много вероятна. При тези пациенти може да има гуша, но не се намират големи възли или промени в структурата на жлезата. След като диагнозата АИТ 2 е поставена, лечението, което се препоръчва, е с кортикостероиди в начална доза 40-60 mg дн. Дозата и продължителността на лечението се определят индивидуално, но най-вече зависят от тежестта на тиреотоксикозата. При леки, субклинични форми решението дали изобщо да се лекува, се взема съобразно подлежащата сърдечно-съдова патология, защото: 1) АИТ 2 често има самоограничаващ се естествен ход; 2) КС допълнително повишават риска от обостряне на повечето сърдечно-съдови заболявания. От друга страна, не съществуват предиктивни фактори, по които да се съди дали АИТ 2 ще се самоограничи спонтанно; нещо повече, бързото възстановяване на еутиреоидно състояние при този контингент пациенти е особено важно, тъй като те имат едно или няколко подлежащи сърдечно-съдови заболявания. В този смисъл рискът от тяхното обостряне на фона на лечението с КС се балансира срещу ползата от постигането на еутиреоидизъм.

Съществуват и смесени/неопределими форми – това са случаите, които представляват клинично предизвикателство както по отношение на диагнозата, така и по отношение на правилното лечение. При тях едновременно има белези на двете заболявания – АИТ 1 и 2, т.е. патогенезата им е смесена. Смесените форми се лекуват с тионамиди. КС могат да се добавят от самото начало или след няколко седмици. За да се подсигури лекарят, той може да заложи на комбинираната терапия с тиреостатик (метизол) и КС (преднизон или друг КС) от самото начало или да започне лечението с метизол, да провери тиреоидната функция след 4-6 седмици и при липсващ отговор да добави и КС. Ако от самото начало се избере комбинирана терапия, тиреоидните показатели се проверяват отново след 2 седмици – тогава тиреостатичните медикаменти още няма да са започнали да действат, но ефектът от прилагания КС ще бъде явен, ако го има.

АИХ не налага спиране на лечението с амиодарон. При явния хипотиреоидизъм лесно се постига еутиреоидизъм със заместително лечение с левотироксин (цел за ТСХ – около горната референтна граница!), а субклиничните форми може да се проследяват без лечение. АИТ 1 и 2 също не налагат спиране на лечението с амиодарон, ако то е показано и най-подходящо за пациента от кардиологична гледна точка. Спирането на лечението с амиодарон обаче, ако е възможно, е най-добрият вариант при всички с АИТ 1. При пациентите с АИТ 2 спирането на лечението с амиодарон определя каква ще бъде следващата стъпка – ако може да бъде спряно, лекарят може да изчака с КС лечение и да проследи тиреоидните показатели след кратък интервал, тъй като спонтанното възстановяване на еутиреоидизъм става по-реалистично. Продължаването на лечението означава малко по-чести рецидиви след постигане на еутиреоидно състояние и насочва лекаря в посока започване на КС лечение. **При всички пациенти с АИТ може да се наложи спешна тиреоидектомия**, особено при тези с АИТ 1. Планова тиреоидектомия се препоръчва при всички пациенти с АИТ 1, по възможност след постигане на еутиреоидизъм.

ВЪВЕДЕНИЕ

Две са последиците от лечението с амиодарон: а) промяна в лабораторните тиреоидни показатели – такава промяна има при всички пациенти, лекувани с амиодарон; б) промяна в тиреоидната функция – АИХ, АИТ 1 и АИТ 2 – такива последствия има само при 15-20% от лекуваните с амиодарон.

Амиодаронът е лекарство за овладяване на надкамерната аритмия – обичайно се приема в доза 200 mg дневно. Поради високото си съдържание на йод (37% от таблетката, като всеки ден от таблетката се отделят по 10% от цялото количество йод) и фармакологичните си свойства – да потиска периферната монодейодиназия на тироксина, Т4, при 15-20% от хората се наблюдават промени в тиреоидната функция – хипотиреоидизъм или тиреотоксикоза. Кое нарушение ще е по-често в даден географски регион зависи донякъде от йодната суплементация. В райони без йоден дефицит по-често са АИХ и АИТ тип 2, а в райони с дефицит – АИТ 1. Както АИХ, така и АИТ могат да се развият рано или късно след започване на лечението с амиодарон, при напълно здрава щитовидна жлеза или при пациенти с известно/латентно тиреоидно заболяване. Установени са обаче някои закономерности. Например АИТ тип 1 се изяснява много по-често при подлежащ аутоимунитет или възли и по-често изяснява е рано в хода на лечението с амиодарон; АИТ 2 поч-

ти винаги се изяснява в нормална щитовидна жлеза, обикновено месеци след като е започнало или приключило лечението с амиодарон; АИТ 2 може и да се самоизлекува спонтанно, докато при АИТ 1 това не е възможно. АИТ 2 е и по-честотата от двете форми на амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза, особено през последните 25 години, след въвеждането на повсеместната суплементация с йод.

Няма сигурни предиктивни фактори, които да предскажат изясняването на амиодарон-индуцираната тиреоидна дисфункция. Женският пол и наличието на ТРО антитела са алармиращи, но не и сигурни предиктори. Повечето пациенти, които приемат амиодарон (около 70%), остават еутиреоидни, дори при лечение с 400 mg дн.

КАК СЕ ПРОМЕНЯТ НИВАТА НА ТИРЕОИДНИТЕ ХОРМОНИ?

При всички пациенти, лекувани с амиодарон, се наблюдават ранни (под 3 месеца) и късни (над 3 месеца лечение) промени в хормоналните нива, въпреки че пациентът остава еутиреоиден. Високото съдържание на йод в амиодарона е причина за увеличаване на 24-часовата йодурия до 15 000 µg/24 часа, а на неорганичния йод в плазмата – 40 пъти. Въпреки тези огромни количества ежедневен йоден прием, щитовидната жлеза се адаптира посредством ефекта на Wolff-Chaikoff – потиска се органификацията на йода в щитовидната жлеза и се намалява скоростта на произвеждане на тиреоидни хормони. Оттам следва и повишаването на ТСХ, характерно за началото на лечението. Краткотрайното лечение с амиодарон – 3 месеца по 400 mg дневно, води до намаляване в нивото на FT4 и повишаване на ТСХ. Амиодаронът намалява скоростта на синтез на тироксина, както и вътреклетъчния транспорт на тироксин. По-късно щитовидната жлеза „избягва“ от ефекта на Wolff-Chaikoff, което води до нормализиране на ТСХ и FT4 (табл. 1). Амиодаронът потиска и йодтиронин дейодиназа тип 2 в хипофизата, а оттам потиска вътреклетъчния синтез на трийодтиронин, но това се наблюдава и при продължителен прием на амиодарон и играе по-малка роля в адаптацията на организма, сравнено с ефекта на Wolff-Chaikoff. След първоначално повишаване на ТСХ и спад във FT4, последва повишаване на TT4, FT4 и rT3, а TT3 и FT3 се понижават. Обратният T3 (rT3) се повишава много повече, отколкото спада FT3. Всички тези промени в лабораторните показатели са видими скоро след започването на лечението с амиодарон (първите три месеца) и

персистиращи и при продължително лечение (над 3 месеца). След като са изминали 3 месеца от приема на амиодарон, настъпва т.нар. „steady state” – равновесно състояние, при което ТСХ се възвръща към изходното си ниво, вероятно поради повишен синтез на тироксин. Повишената скорост на синтезиране на тироксин е достатъчна, за да се повиши FT3 и да стане ниско-нормално, но вече в референтни граници. При по-продължителен

прием на амиодарон нивото на ТСХ има тенденция да спада към долната половина на нормата. През цялото време FT4, TT4 и rT3 са високо-нормални или дори леко превишаващи горната референтна граница на нормата, докато FT3 остава ниско-нормално. Това е биохимичният профил на всички пациенти, приемащи амиодарон, като промените са отражение на едно адаптивно еутиреоидно състояние.

Таблица 1. Промени в хормоналните показатели при еутиреоидни пациенти, лекувани с амиодарон

	Краткотрайно лечение (под 3 месеца)	Механизъм	Продължително лечение (над 3 месеца)	Механизъм
ТСХ	Повишен	Намален синтез на Т4 (ефект на Wolff-Chaikoff); потискане на хипофизната йДЙ тип 2	Нормален	Нормализиране на производството на Т4 (избягване от ефекта на Wolff-Chaikoff)
Тироксин (Т4), общ тироксин (ТТ4) и свободен Т4 (FT4)	Повишен	Потискане на активността на чернодробната йод-дейодиназа тип 1	Леко повишен/високо-нормално ниво	Потискане на активността на чернодробната йод-дейодиназа тип 1; повишаване на скоростта на синтеза на Т4; намален метаболитен клирънс на Т4
Общ (ТТ3) и свободен трийодтиронин (FT3)	Намалени		Леко намален/ниско-нормално ниво	
Обратен Т3	Повишен		Повишен	

ТРЯБВА ЛИ ВСИЧКИ ПАЦИЕНТИ С АИХ ДА БЪДАТ ЛЕКУВАНИ С ЛЕВОТИРОКСИН И ТРЯБВА ЛИ ЛЕЧЕНИЕТО С АМИОДАРОН ДА СЕ СПРЕ?

Честотата на АИХ сред пациентите, лекувани с амиодарон, варира според тежестта на хипотиреоидизма – тя е 5%, ако се отчитат само случаите на явен хипотиреоидизъм (ТСХ над 10 mU/L) и около 30%, ако се включат и субклиничните (ТСХ под 10 mU/L). Честотата на субклиничните форми на АИХ е около 25%. Въпреки че АИХ може да настъпи и в напълно здрава щитовидна жлеза, **много по-типично е развитието му на фона на известно аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза (АТЗ), при жени и при живеещите в райони без йоден дефицит.** Няма определена дневна или кумулативна доза амиодарон, над която честотата му се повишава. Клиничната картина на АИХ е същата като при хипотиреоидизъм с друг произход. Тези пациенти обаче имат придружаваща сърдечно-съдова патология. Тежкия хипотиреоидизъм може да повиши склонността на сърдечните камери към животозастрашаващи аритмии (например torsade de pointes). Има едно съобщение за остра бъбречна

недостатъчност, която се подобрява след започване на заместително лечение с левотироксин и спиране на амиодарона. **Диагнозата клинично изявен АИХ се поставя при високо ниво на ТСХ и понижен FT4. Нивата на FT3 са ниски дори при еутиреоидни пациенти, приемащи амиодарон** (вж. по-горе в текста и таблица 1). АИХ се коригира лесно с левотироксин. Не се налага спиране на лечението с амиодарон. Лечението на субклиничните форми може да е ненужно при най-възрастните пациенти. Ако се избере да не се лекува обаче, тиреоидната функция трябва да се проследява през 4-6 седмици, тъй като има риск субклиничният АИХ да премине към клинично изявен. Възможно е и да остане субклиничен. **Ако се започне лечение с левотироксин, целта за ТСХ е да се поддържа около горната референтна граница (горната една трета на нормата) или дори малко над нея (< 10 mU/L) поради придружаващите сърдечно-съдови заболявания.** Това е най-безопасният подход и в случай че лечението с амиодарон се спре. Тогава рискът от предозиране на левотироксина става по-голям. Предозирането на левотироксина би станало причина за обостряне на сърдечно-съдовата патология. **При спиране на амиодарона може да се наложи дозата на левотироксина да**

се намали, а при някои пациенти лечението да се спре. Това са пациенти, при които щитовидната жлеза изходно е била здрава и еутиреоидното състояние спонтанно се възстановява до 2-3 месеца след спиране на лечението с амиодарон – наблюдава се при около 50% от случаите на АИХ. Това може да се очаква с най-голяма вероятност при пациент, при когото лечението с амиодарон е спряно и липсва подлежаща тиреоидна патология.

АИХ по време на бременност е рядка находка, тъй като амиодаронът се предписва при бременни само по изключение, при липса на друга алтернатива. Няма много данни от литературата какво да бъде поведението, но по принцип всеки хипотиреоидизъм по време на бременност е уместно да се лекува с левотироксин.

В табл. 2 е представен алгоритъм за поведение при АИХ.

Таблица 2. Алгоритъм за поведение при амиодарон-индуциран хипотиреоидизъм

<p>Доказан АИХ:</p> <p>1) с подлежащо АТЗ – започва се лечение с левотироксин – ТСХ да се поддържа около горната референтна граница;</p> <p>2) с нормална щитовидна жлеза – може ли амиодаронът да се спре?</p> <p>а) НЕ – започва се лечение с левотироксин</p> <p>б) ДА – спира се амиодаронът и се преоценява тиреоидната функция след 1-2 месеца – ако пациентът е еутиреоиден след 1-2 месеца, само се проследява; ако персистира хипотиреоидизъм, се започва лечение с левотироксин.</p>
--

Препоръка 1. АИХ не налага спиране на лечението с амиодарон. Лечение с левотироксин е показано във всички случаи на явен хипотиреоидизъм, докато при субклиничния то може да не се провежда (особено ако пациентът е много възрастен), но при чест контрол на тиреоидните хормони поради възможен преход към явен хипотиреоидизъм (1,++).

КОЛКО ПОДТИПА АИТ СЪЩЕСТВУВАТ И КАКВИ СА ДИГНОСТИЧНИТЕ КРИТЕРИИ, КОИТО ГИ РАЗГРАНИЧАВАТ?

АИТ тип 1 е форма на йод-индуциран хипертиреоидизъм, причинен от неконтролируема свръхсекреция на тиреоидни хормони от щитовидната жлеза, работеща автономно. Тази автономно работеща тиреоидна тъкан повишава производството си в резултат от голямото натоварване с йод, съдържащ се в амиодарона. При тези пациенти най-често има подлежащо аутоимунно тиреоидно заболяване като латентна базедова болест или нодозна гуша. АИТ тип 2 е форма на деструктивен тиреоидит, развиващ се в иначе здрава щитовидна жлеза. Съществува и трета, смесена форма, при която се намират белези и на двете основни форми – АИТ тип 1 и 2, като двата патогенетични механизма съществуват едновременно. **АИТ тип 2 е по-честа в районите без йоден дефицит. АИТ тип 2 е и най-честата форма на амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза.**

Диагнозата АИТ се поставя при пациент с анамнеза за прием на амиодарон, с лабораторни данни за потиснато ниво на ТСХ и повишени FT4 и FT3. Възможно е съчетанието със „синдром на

ниския Т3” при тежко, нетиреоидно заболяване, особено при тази група пациенти. Тогава FT3 вместо повишено, е нормално. Този сценарий е по-рядко срещан. Нивото на FT3 и FT4 при изява на тиреотоксикозата не могат да се ползват като критерий за разграничаване на АИТ 1 от АИТ 2. Според някои автори FT3 и FT4 са по-високи при АИТ 2, според други е точно обратното. Анти-тиреоидните антитела са високи при АИТ 1 и са негативни при АИТ 2, но наличието им не поставя автоматично диагнозата АИТ тип 1!

Образните изследвания – сцинтиграфия на щитовидната жлеза и ехография с доплер усилване, могат да помогнат при изясняване на диагнозата, но нито един образен метод не може самостоятелно да я постави. Това донякъде се дължи и на наличието на смесени форми. Времето, в което се прави образното изследване, също е от значение.

Сцинтиграфията на щитовидната жлеза може да се извърши с няколко радиофармацевтика – ¹³¹I, ¹²³I, ^{99m}TcO₄-, ^{99m}TcO₄ 2-MIBI. В районите с йоден дефицит 24-часовата радиойодкаптация при АИТ 1 може да бъде намалена, нормална или повишена, докато тя е напълно липсваща при пациентите с АИТ 2. **В районите без йоден дефицит обаче 24-часовата радиойодкаптация е потисната при всички пациенти, приемащи амиодарон и не е полезно изследване. В районите без йоден дефицит, АИТ тип 2 е по-чест. Той като цяло е и най-честата форма на АИТ.**

Следователно сцинтиграфията на щитовидната жлеза има ниска диагностична стойност в районите без йоден дефицит и не може да се използва за разграничаване между АИТ 1 и 2.

Ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза е едно от най-ценните допълнителни изследвания – то е неинвазивно, сравнително лесно за извършване и в опитни ръце предоставя ценна информация, която е от съществено значение при разграничаването между АИТ 1 и 2. **Намирането на намалено кръвоснабдяване с цветен доплер при пациент с повишени нива на тиреоидните хормони насочва към деструктивното естество на тиреотоксикозата и диагнозата АИТ тип 2!**

Диагнозата АИТ 2 се поставя при липса на гуша, намалена/липсваща радиойодкаптация (в районите с йоден дефицит), липса на повишено кръвоснабдяване на щитовидната жлеза при изследването с доплер, негативни тиреоидни антитела (ТАТ, ТРО-антитела и ТСХ-рецепторни антитела). В някои случаи може да е налице малка гуша. В табл. 3 са представени основните отправни точки за изграждането на диференциалната диагноза на АИТ.

Таблица 3. Диференциална диагноза на АИТ

	АИТ тип 1	АИТ тип 2
Подлежащо тиреоидно заболяване	Да	Обикновено не*
Цветна доплер-сонография	Повишено кръвоснабдяване	Липсва повишено кръвоснабдяване
Сцинтиграфия	Потисната/нормална/повишена**	Потисната радиойодкаптация
Тиреоидни антитела	Налични при подлежащо АТЗ	Негативни
Начало на тиреотоксикозата след започване на лечението с амиодарон	Скоро след началото (до 3 месеца)	Късно (средно след 30 месеца)
Спонтанна ремисия	Не е възможна	Възможна е
Последващ хипотиреоидизъм	Не	Възможен е
Лечение	Антитиреоидни медикаменти***	Перорални КС
Последваща нужда от радикално лечение	Като цяло да	Не

*може да е налична малка гуша

** в районите без йоден дефицит радиойодкаптацията винаги е намалена

АИТ ВИНАГИ ЛИ Е СПЕШНО СЪСТОЯНИЕ?

АИТ може да бъде опасна клинична ситуация, тъй като се развива при пациенти с подлежащи сърдечно-съдови заболявания. Изявата на АИТ при такъв пациент повишава риска от смъртен изход, особено ако пациентът е по-възрастен и е с нарушена левокамерна функция. Повечето пациенти с АИТ всъщност попадат в тази високорискова група. Затова е особено важно възстановяването на еутиреоидното състояние да стане възможно най-бързо. **В отделни случаи еутиреоидното състояние трябва да се възстанови по спешност, с провеждане на тотална тиреоидектомия.** Тези клинични ситуации са редки. Те са свързани с изключително висок риск както за пациента, така и за лекаря, който е изправен пред сложна клинична ситуация.

Всъщност всички пациенти с АИТ трябва да се разглеждат като евентуални кандидати за спешна тиреоидектомия. Предвестник на тиреотоксикозата може да бъде необичайната чувствителност към варфарин, следствие от повишеното разграждане на витамин-зависимите коагулационни фактори. Тиреотоксикозата може да преципитира

сърдечно-съдова дисфункция дори при асимптомни пациенти. Всички пациенти с големи структурни нарушения в сърцето – преживели инфаркт, с вентрикуларна аритмия или с вродени аномалии, трябва да се разглеждат като високорискова група, при която може да се наложи спешна тиреоидектомия. При тях това е най-правилното решение, тъй като спешната тиреоидектомия може да се окаже определяща за изхода. Решението за провеждане на спешна тиреоидектомия трябва да се вземе от мултидисциплинарен екип, включващ ендокринолог, кардиолог, хирург и анестезиолог. Определянето на баланса полза-риск е трудно и насочването на пациент с едно или няколко сърдечно-съдови заболявания към спешна тиреоидектомия е отговорно решение. Задължително е тя да се извърши от опитен хирург с насоченост към хирургията на щитовидната жлеза!

КОГА ДА СЕ ОБМИСЛИ СПАСИТЕЛНА ТИРЕОИДЕКТОМИЯ?

А) Пациенти с нарушение в сърдечната функция – при намалена фракция на изтласкване на лява камера. АИТ и левокамерната систолна дис-

функция са два независими рискови фактори за по-висока заболяемост и смъртност. **Смъртността при комбинация от АИТ и намалена фракция на изтласкване на лявата камера достига 30-50%! Бавното възстановяване на еутиреоидизъм при тези пациенти би било неприемливо в ситуация на тежко подлежащо сърдечно-съдово заболяване, което може да се обостри допълнително на фона на продължително неконтролирана тиреотоксикоза.**

Б) Пациенти с тежко подлежащо сърдечно-съдово заболяване, най-вече с малигна аритмия или аритмогенна деснокамерна дисплазия (генетично заболяване).

Спешната тиреоидектомия може да подобри сърдечно-съдовата функция до 2 месеца. Тя трябва да се обсъжда при пациенти с тежка левокамерна систолна дисфункция, защото има данни, че така може да се намали смъртността при тези пациенти. Подготовката за тиреоидектомия може да включва **плазмафереза** – тя е ефективна в премахването на циркулиращите тиреоидни хормони, но за кратко, след което последва екзацербация на тиреотоксикозата; за това тя не се прилага рутинно и има малка полза от нея в ежедневието, при неспешни ситуации. Тя обаче може да е от полза при подготовка на пациента за спешна тиреоидектомия. Към плазмафереза се пристъпва и при липса на отговор към медикаментозно лечение и нужда от бърз ефект.

Препоръка 2. Пациентите с АИТ трябва да се разглеждат като потенциално рискови пациенти, при които може да се наложи спешно лечение във всеки един момент, особено при най-възрастните и/или ако е налице тежка левокамерна систолна дисфункция (1,+++).

Препоръка 3. Тоталната тиреоидектомия трябва да се извърши без отлагане при всички пациенти с АИТ, които имат нарушение в сърдечната функция или тежко подлежащо сърдечно-съдово заболяване. Тотална тиреоидектомия се препоръчва и при всички пациенти, при които се отчита слаб или липсващ отговор на тиреотоксикозата от започнатото медикаментозно лечение. Това решение се взема от мултидисциплинарен екип (1,++).

МОЖЕ ЛИ ЛЕЧЕНИЕТО С АМИОДАРОН ДА БЪДЕ ПРОДЪЛЖЕНО ПРИ НЯКОИ ПАЦИЕНТИ С АИТ?

Не съществува консенсус по въпроса дали трябва задължително да се спре лечението с амиодарон при пациентите с АИТ. Няма и достатъчно

доказателства по темата. Решението се взема от кардиолога, съвместно с проследяващия ендокринолог. Лечението с амиодарон най-често се продължава при: а) всички критично болни пациенти с животозастрашаващи сърдечно-съдови заболявания, отговарящи на лечението с амиодарон; б) всички пациенти с АИТ тип 2, при които лечението с амиодарон е показано, поради това че **АИТ тип 2 често се самоограничава спонтанно** (и контролът му е по-лесен дори при продължаване на лечението с амиодарон). В едно рандомизирано клинично проучване при 36 пациенти с АИТ тип 2, всички пациенти постигат еутиреоидизъм, независимо че приемът на амиодарон е продължен. Част от пациентите са лекувани с **метимазол плюс преднизон** или натриев перхлорат или **преднизон плюс натриев перхлорат**. Еутиреоидизъм се постига след 8-14 седмици лечение, независимо от избраната лекарствена комбинация. Натриев перхлорат може да се добави към лечението само в началото, за не повече от няколко седмици. В друго проучване при 50 пациенти с АИТ 2, при които приемът на амиодарон също е продължен, е регистриран рецидив на тиреотоксикозата години по-късно само при трима. В друго проучване се съобщава точно обратното – продължаването на приема на амиодарон води до чести рецидиви на АИТ 2 и потрудно постигане на стабилно еутиреоидно състояние, с което се удължава периодът на ненужно излагане на повишени нива на тиреоидни хормони на пациент с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. Ако пациентът има леко ССЗ или то е стабилно и добре контролирано, амиодаронът може да се спре до постигане на еутиреоидно състояние и при нужда да се възобнови след това.

Не така стои въпросът при АИТ тип 1 и при смесените форми на АИТ – амиодаронът е по-добре да се спре, ако позволява състоянието на пациента от кардиологична гледна точка. Така, решението за спиране на лечението с амиодарон зависи от три неща: 1) това животозастрашаваща аритмия ли е и лечението с амиодарон ефективно ли е; 2) може ли да се приемат рискът от по-продължително излагане на повишени нива на тиреоидните хормони при този пациент и рискът от по-чести рецидиви на тиреотоксикозата; 3) какъв е типът на АИТ – тип 1 (амиодаронът по-добре да се спре) или тип 2 (може да се продължи). Алгоритъмът за поведение при АИТ е представен в табл. 4.

В табл. 5. са представени предимствата и недостатъците от спирането на лечението с амиодарон при пациенти с амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза.

Таблица 4. Алгоритъм за поведение при АИТ

Диагноза АИТ а) АИТ тип 1 или смесена/неопределена форма → спиране на лечението с амиодарон, ако е възможно + – лечение с тионамиди +/- натриев перхлорат → постигане на еутиреоидизъм → дефинитивно лечение с планова тотална тиреоидектомия или радиойодаблация; при липса на отговор към тионамидите – добавяне на перорални КС (ако не са дадени от самото начало) и след постигане на еутиреоидизъм → дефинитивно лечение с тотална тиреоидектомия или радиойодаблация; б) АИТ тип 2 → лечението с амиодарон може да бъде продължено → лечение с перорални КС → постигане на ремисия → спиране на КС и проследяване; – спешна тиреоидектомия (при подбрани случаи) може да се наложи при всички случаи на АИТ още след поставяне на диагнозата, като първоначално лечебно средство!	
--	--

Таблица 5. Предимства и недостатъци от спирането на лечението с амиодарон при пациенти с АИТ

Недостатъци	Предимства
Амиодаронът е ефективно лекарство за контрол на живото-застрашаващи аритмии	Амиодаронът и неговите метаболити имат дълъг плазмен полуживот, следователно след спирането му няма да последва незабавно обостряне на сърдечната симптоматика
Спирането на амиодарона лишава от неговите протективни свойства спрямо сърцето: антагонистичен ефект върху бета-адренергичните рецептори; потискане на дейодинацията на Т4; блокиране на свързването на Т3 с рецепторите	Спирането на амиодарона значително повишава шанса за бързо овладяване на тиреотоксикозата и постигане на еутиреоидизъм, както и насочване на пациента за планово дефинитивно лечение на по-ранен етап (особено това се отнася за радиойодаблацията)
Амиодаронът и неговите метаболити имат дълъг плазмен полуживот, следователно спирането му не носи непосредствена полза, поне в краткосрочен план	Продължаването на лечението с амиодарон при АИТ 2 е свързано с по-забавено постигане на еутиреоидно състояние и по-голям риск от рецидив на тиреотоксикозата след време

Препоръка 4. Предлага се приемът на амиодарон да се продължи при живото-застрашаващи аритмии и при критично болни пациенти с лоша прогноза. При пациенти с АИТ тип 2 и неживото-застрашаваща аритмия лекарството може да се продължи, но това е свързано с по-отложено постигане на трайно еутиреоидно състояние и по-висок риск от рецидив на тиреотоксикозата след време. Решението дали да се спре или да се продължи лечението с амиодарон се взема от двама специалисти – кардиолог и ендокринолог (2,++).

КАКВО Е ЛЕЧЕНИЕТО НА АИТ ТИП 1?

АИТ тип 1 се лекува с тиреостатици (карбимазол, метимазол или пропилтиоурацил). В някои по-специални случаи „спасителната“ тиреоидектомия е първи метод на избор (вж. табл. 4 – Алгоритъм за поведение при АИТ).

„Препълнената“ с йод щитовидна жлеза е по-нечувствителна към лечението с тионамиди, така че са нужни по-високи начални дози (например 40-60 mg/ден метизол или еквивалентна доза пропицил) за по-дълъг от обичайния период преди титриране на дозата. Това очевидно не е идеална ситуация за пациент със сърдечни пробле-

ми, чийто хипертиреоидизъм трябва да бъде овладян бързо. За да се повиши чувствителността на щитовидната жлеза към лечението с тиреостатици и за да се постигне по-бърз отговор към лечението, може в самото начало да се проведе и кратък курс с натриев перхлорат, успоредно с тионамидите. Той намалява поемането на йода от щитовидната жлеза. Натриевият перхлорат има много странични ефекти, най-вече върху бъбреците и костния мозък. Затова се използват много ниски дози, **максимално до 1 g/ден за не повече от 4-6 седмици!**

Натриевият перхлорат е наличен под формата на разтвор (Irenat®) – 21 капки на ден per os доставят около 300 mg перхлорат. Лечението с тиреостатици продължава до постигане на еутиреоидно състояние. При пациентите с АИТ 2 обичайно се препоръчва планово дефинитивно лечение – тотална тиреоидектомия или радиойодаблация. Така, при необходимост от възобновяване на лечението с амиодарон, то ще е възможно без добавен риск от нов епизод на тиреотоксикоза. Ако приемът на амиодарон може да бъде преустановен за поне 6-12 месеца, това позволява вместо тиреоидектомия да се извърши радиойодаблация. Преди да се насочи пациентът, трябва

ва да се изследва 24-часова йодурия (трябва да не е повишена) и да се проведе диагностична сцинтиграфия на щитовидната жлеза, показваща нормална радиоiodкаптация (индиректен белег за липсата на контаминация с йод). Ако тези условия не са изпълнени или амиодаронът е продължен, по-подходящо е хирургичното лечение.

Няма достатъчно литературни данни колко време ще бъде нужно за постигане на еутиреоидно състояние след започване на лечението с тиреостатици при АИТ 1. Липсват предиктивни фактори, по които да се определи лесно ли ще се постигне то и след колко време. При липса на данни за съпътстващ деструктивен тиреоидит (съмнение за смесена форма), лечение с КС не се препоръчва.

Препоръка 5. Повечето случаи на АИТ 1 се лекуват с тиреостатици. Тъй като обогатената с йод щитовидна жлеза е резистентна на тиреостатиците, се препоръчва кратък курс с натриев перхлорат за не повече от 4-6 седмици в доза, която не бива да надвишава 1g/ден, с цел получаване на по-бърз отговор към тиреостатичното лечение (1,+++).

КАКВО Е ЛЕЧЕНИЕТО ПРИ АИТ ТИП 2?

АИТ тип 2 може да протече със спонтанно нормализиране на тиреоидната функция, като резултат от естествения ход на тиреоидита, **или да се изяви само с лека тиреотоксикоза**. В някои случаи тя е клинично изявена и налага медикаментозно лечение. **Лечението може да започне с преднизон 30 mg/ден (6 табл. дн.)** или комбинация от преднизон 30 mg/ден и метимазол 30 mg/ден (6 табл. преднизон и 6 табл. метимазол) за 4-6 седмици, с последващо намаляване на дозата на двата медикамента. Само едно рандомизирано клинично проучване е сравнило различните подходи в лечението на АИТ тип 2 – проследени са 36 пациенти, като всички са продължили да приемат амиодарон и са лекувани първоначално с метимазол 30 mg/ден. Към тази терапия е прибавена при една част от тях само преднизон 30 mg/ден, при други – само натриев перхлорат (500 mg два пъти дневно), а трета група е лекувана с комбинация от трите – метизол, преднизон и натриев перхлорат. Лечението с преднизон е довело до еутиреоидизъм при 100% от лекуваните.

В едно ретроспективно проучване **след 6-седмично лечение** с метизол само 15% от пациентите с АИТ 2 (от общо 42 болни) постигат еутиреоидизъм, сравнено със 76% от лекуваните само с преднизон.

Лечението на АИТ 2 може да започне с prednisone 30 mg/ден (или еквивалентна доза на друг КС). Дозата се титрира постепенно въз основа на клиничните и/или лабораторните данни за еутиреоидизъм.

При тежка тиреотоксикоза, дължаща се на АИТ тип 2, е нужно по-продължително лечение с по-високи дози КС. Също както при пациентите с АИТ тип 1 и при смесените форми на АИТ, при АИТ тип 2 може да се обсъжда провеждането на „спасителна“ тиреоидектомия в избрани случаи.

Препоръка 6. Препоръчва се при пациенти с АИТ тип 2 с умерено тежка или тежка тиреотоксикоза да се започне лечение с перорални КС. Решението да се лекуват леките и субклиничните форми зависи от подлежащите сърдечно-съдови заболявания и се съобразява с проследяващия кардиолог (1,+++).

Препоръка 7. В отделни случаи АИТ 2 може да се изяви като спешно състояние и в тези случаи може да се обсъди „спасителна“ тиреоидектомия, както при АИТ тип 1 и при смесените форми на АИТ (2,++).

КАКВО Е ЛЕЧЕНИЕТО НА СМЕСЕНИТЕ/НЕОПРЕДЕЛЕНИТЕ ФОРМИ НА АИТ?

При смесените форми се прекриват и двата патогенетични механизма – на повишена автономна тиреоидна секреция (АИТ 1) и на деструктивен тиреоидит (АИТ 2). **Много малко вероятно е пациент с АИТ с нормален ехографски образ на щитовидната жлеза, липсващо кръвоснабдяване и негативни тиреоидни антитела, да има смесена форма. Тук диагнозата почти сигурно е АИТ тип 2! При тези пациенти негативните ТСХ-рецепторни антитела, намаленият кръвоток на жлезата и клиничният преглед позволяват поставянето на диагнозата АИТ 2 и лечение с КС като монотерапия. Времето, нужно за постигане на еутиреоидно състояние, зависи от обема на щитовидната жлеза и тежестта на тиреотоксикозата при изявата ѝ.**

Разграничаването между АИТ тип 1 и смесените форми е по-трудно. Смесената форма на АИТ е диагноза на изключването, при наличие на големи възли в жлезата например. Има два терапевтични подхода при съмнение за смесена форма или ако типът АИТ е несигурен – първият е от самото начало да се започне с комбинирана терапия с тиреостатик и КС; вторият подход е да се започне с тиреостатик (метизол 30 mg/ден) и след 4-6 седмици отново да се проверят тиреоидните хормони – ако липсва отговор, се добавят и

КС. Комбинираното лечение с КС от самото начало може да изложи пациент с придружаващо ССЗ на ненужно лечение с КС. Липсват рандомизирани клинични проучвания, оценяващи коя е най-добрата стратегия при лечението на смесените форми на АИТ. Както при АИТ 1 и тук повечето пациенти са показани за планова тиреоидектомия след постигане на еутиреоидно състояние, както и при слаб отговор към комбинираното медикаментозно лечение.

Препоръка 8. Смесените форми на АИТ могат да се лекуват първоначално с тиреостатици и при липсващ ефект до 4-6 седмици да се добави КС. Дали да се даде КС от самото начало, подлежи да бъде изяснено в бъдещи проучвания (2,++).

КАКВА Е РОЛЯТА НА ТИРЕОИДЕКТОМИЯТА И НА РАДИОЙОДАБЛАЦИЯТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА АИТ?

Радиойодаблацията не е подходяща в краткосрочен план, тъй като йодната контаминация, дължащата се на дългия полуживот на амиодарона, прави подхода неефективен. Това лечение може да се обсъжда при пациенти с АИТ 1, и то само след дълъг период без прием на амиодарон.

Тоталната тиреоидектомия, освен при спешни пациенти, може да се обсъди при всички пациенти с АИТ, които трябва да продължат лечението с амиодарон, **особено ако се касае за АИТ 1 или смесена форма**. При АИТ 2 продължаването на амиодарона не е пречка пред постигането на еутиреоидно състояние, но рецидиви на тиреотоксикозата на фона на КС лечение не са изключени. Тоталната тиреоидектомия предоставя възможност за дефинитивно лечение и при пациенти, при които са се изявили странични ефекти от медикаментозното лечение или то не дава резултат.

Препоръка 9. Препоръчва се тотална тиреоидектомия или аблация на щитовидната жлеза, като при другите форми на хипертиреозидизъм (1,+++).

Препоръка 10. По-добре е да се възстанови еутиреоидното състояние, преди да се проведе тотална тиреоидектомия или радиойодаблация, освен когато лечението е спешно (2,++).

Препоръка 11. Не се препоръчва прилагане на rhTSH преди радиойодаблация на щитовидната жлеза при пациенти с АИТ (1,+).

МОЖЕ ЛИ ЛЕЧЕНИЕТО С АМИОДАРОН ДА СЕ ВЪЗСТАНОВИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АНАМНЕЗА ЗА АИТ?

На този въпрос още няма точен отговор. Не може да се предскаже каква ще е реакцията на щитовидната жлеза – при част от пациентите ще

има рецидив на АИТ (около 30%), при други ще се развие амиодарон-индуциран хипотиреозидизъм (около 26%), при трети – няма да се провокира промяна в тиреоидната функция. При рецидив на АИТ тя по-често е тип 1. Според други автори около 9% са тези, при които ще има повторно нарушение в тиреоидната функция (хипо- или хипертиреозидизъм) при възобновяване на приема на амиодарон години след първия епизод. Дали тези пациенти подлежат на профилактично медикаментозно лечение преди възобновяване на лечението с амиодарон? С какъв медикамент? Подлежат ли на профилактична тиреоидектомия? Тези въпроси все още нямат категоричен отговор.

М. Боянова

Редакционен коментар

Преди започване на лечението с амиодарон, при всички пациенти трябва да се изследват тиреоидната функция (ТСХ, FT3, FT4) и тиреоидните антитела (ТАТ, ТРО антитела). След три месеца тиреоидните хормони трябва да се изследват отново – техните стойности на третия месец ще бъдат „базата“, с която да се сравнява, ако пациентът се върне по-късно със симптоми на тиреотоксикоза или хипотиреозидизъм [2]. На третия месец щитовидната жлеза вече се е адаптирала към натоварването с йод и това, което ще се регистрира при повечето пациенти, е нормално ТСХ, високо нормален/леко завишен FT4 и ниско нормален/леко понижен FT3 – находка, характеризираща лечението с амиодарон при еутиреоидни пациенти. Пациентът може да се презентира с неочаквано обостряне на подлежащата аритмия, която дълго време е била стабилна на фона на лечението с амиодарон. Това е достатъчно основание за ново изследване на тиреоидните хормони. Винаги при пациентите, приемащи амиодарон, трябва да се изследват всички тиреоидни хормони, а не само ТСХ, поради многостранните ефекти на амиодарона – на нивото на щитовидната жлеза, на периферно ниво (ефект върху тип 1 5'-дейодиназата в черния дроб) и на централно ниво (ефект на ниво хипофиза). Тиреоидните показатели по-нататък следва да се проследяват на всеки няколко месеца. Ако се изследват прекалено рано след започването на приема на амиодарон, в периода от 1-вия до 14-ия ден от лечението, особено при липса на клинично съмнение, това може да стане причина за погрешно интерпретиране на показателите. ТСХ започва да се покачва плавно още от първия ден от лечението с амиодарон, като до 10-ия ден нивото му се е покачило два пъти спрямо изходното, по-късно достигащо до по-високи нива, понякога и до 20 mU/l. Нивото на FT4 започва да се повишава

прогресивно от 4-тия ден. Средно след 1-4 месеца прием на амиодарон, FT4 се е повишил почти два пъти (с 40%) спрямо изходното си ниво от преди лечението. По същото време (средно след 3 месеца) нивото на ТСХ вече се е нормализирало [2]. Това ще бъде и „базата“, която лекарят ще използва при проследяването на своя пациент (табл. 1).

Таблица 1. Ефекти на амиодарона върху тиреоидните функционални тестове при еутиреоидни лица (по [2])

	< 3 месеца	3 месеца
FT4, TT4	↑	↑ (до 40% спрямо изходното ниво преди лечението)
FT3, TT3	↓	↓ / ниско-нормално
Обратен Т3 (rT3)	↑	↑
TSH	↑ (до 20 mU/l)	Нормално

Хипотиреоидизъм на фона на лечение с амиодарон се проявява при 6-13% от пациентите, лекувани с амиодарон, особено в райони без йоден дефицит, при жени, при по-възрастни пациенти и при положителни тиреоидни антитела. За разлика от АИТ, която може да се изяви както след първата таблетката амиодарон, така и години след спиране на лечението, амиодарон-индуцираният хипотиреоидизъм се явява рано в хода на лечението. Необичайно е да се развие след 18-ия месец на прием на амиодарон. Около 40% от пациентите, които развият хипотиреоидизъм, ще бъдат ТРО-антитяло позитивни и при повечето от тях хипотиреоидизмът ще е траен. Обратно, при здрава щитовидна жлеза той по-често е преходен. При получаване на резултат за ТСХ до 20 mU/L е задължително да се изследват и FT4, както и тиреоидните антитела, ако още не са изследвани. При пациент без симптоми на хипотиреоидизъм и с негативни антитела, при когото се отчитат леко повишен ТСХ (до 20 mU/L) и леко завишен FT4, по-вероятно е това да е все още еутиреоидно състояние на фона на приемания амиодарон, при което не се налага лечение с левотироксин, или да се касае за субклиничен хипотиреоидизъм, при който е достатъчно само проследяване. При тези пациенти е достатъчно тиреоидните хормони да се проследяват на кратки интервали. Нивото на FT3 не е обективен показател, тъй като то може да бъде понижено при еутиреоидни пациенти или пък да е нормално – при хипотиреоидни. При данни за хипотиреоидизъм (повишено ТСХ, понижено FT4), началната заместителна доза на левотироксин трябва да бъде 25-50 мкг дневно, с пови-

шаване на дозата след 4-6 седмици. Целта на лечението освен повлияване на симптомите на хипотиреоидизъм е да се постигне ниво на FT4 около горната референтна граница, каквато е обичайната лабораторна находка при еутиреоидни пациенти, получаващи амиодарон. Нивото на ТСХ трябва да се поддържа около или леко над горната референтна граница на нормата, за да се избягва предозиране. Тиреоидните хормони след това се изследват през 3 месеца [2].

При амиодарон-индуцираната тиреоидна дисфункция дозата на амиодарон и периодът на лечение не могат да се използват като индикатор за по-висок риск за пациента. Както АИХ, така и АИТ могат да се развият рано или късно в хода на лечението, след дългогодишно лечение. Все пак за практиката е полезно да се знае, че АИХ се изявява до 18-ия месец от лечението; че АИТ тип 1 много по-често се явява рано в хода на лечението, а АИТ тип 2 – по-често късно в хода на лечението с амиодарон или дори няколко години, след като то е спряно. АИХ може да е лек, транзиторен, лесно се лекува с левотироксин, а АИТ може да създаде сериозни диагностични и терапевтични затруднения. При трудности в диференциалната диагноза може да се изследва IL-6 – той е силно повишен при АИТ тип 2 (повишен е и при подостър тиреоидит), а е нормален или само леко повишен при АИТ тип 1. Цитотоксичният ефект на амиодарона е дозозависим, затова спирането на приема на амиодарон увеличава шанса за преходност на състоянието при пациентите с АИТ тип 2. Спонтанна ремисия на АИТ тип 2 е възможна и на фона на продължен прием на амиодарон. Ако са засегнати много фоликули, по-късно настъпва хипотиреоидизъм, налагащ заместително лечение с левотироксин. Пациентите с АИТ тип 2 може да нямат типична за тиреотоксикозата симптоматика, а при физикалния преглед да се установи по-чувствителна при палпация щитовидна жлеза и да се обърка с подостър тиреоидит (при който също липсва кръвоснабдяване при доплеровото изследване). Развитието на тиреотоксикозата често е внезапно и непредсказуемо и пациентите трябва да бъдат информирани за това. Т4 токсикозата е най-характерната находка при пациентите с АИТ (ТСХ е потиснат, FT4 – повишен). Тези пациенти по-често са възрастни, с няколко придружаващи заболявания, поради което могат да се намерят биохимични признаци на „синдром на ниския Т3“ [2].

В табл. 2 е предложена схема за поведение при АИТ 1, АИТ 2 и при смесени форми.

Таблица 2. Лечение на АИТ 1 и АИТ 2 – терапевтични схеми (модификация по препоръките на ЕТА, 2018 г. [1, 2, 3]. Кратък тест за доказване на АИТ 2 е прилагането на 20-40 mg Urbason дневно венозно за 4 дена – спадането на FT3 и FT4 с около 30-40% от изходното им ниво на 4-тия ден в хода на теста, потвърждава диагнозата АИТ 2. При лечение на АИТ 1 може да се добави натриев перхлорат, но само при изходно нормална ПКК и запазена бъбречна функция. Добавянето на натриев перхлорат е много полезно за постигане на по-бърз отговор на лечението при тежка тиреотоксикоза и може би е по-безопасната опция пред насочване на пациента за „спасителна“ тиреоидектомия

АИТ 1	Смесена форма	АИТ 2
Метизол 40-60 mg дневно за 4-6 седмици, след което титриране на дозата + натриев перхлорат (Irenat®) 10-20 капки/ден (около 300-400 mg/ден) за 1-2 седмици; поради краткия си полуживот Irenat® се приема 4-6 пъти x 2-4 капки с достатъчно вода и след хранене (виж кратка характеристика на продукта); лекарството постепенно се намалява, преди да се спре.*	1) Вариант 1 – Метизол 20 mg + Преднизолон 20 mg дневно за 4 седмици, с последващо намаляване на дозата на двата медикамента. При значим спад на FT3 и FT4 след 2 седмици лечение – спиране на тиреостатика! 2) Вариант 2 – метизол 40-60 mg дневно за 4-6 седмици – при липсващ отговор след 4-седмично лечение с оптимална доза тиреостатик – добавяне на КС.	Преднизон (или преднизолон) 30-40 mg начална доза (например: 3 табл. сутрин + 3 табл. следобед – 1 месец; после 5 табл. на ден 2 седмици; после 4 табл. дн. 2 седмици; 2 + 1 т. – за 1 месец и т.н до спиране на лечението при трайно еутиреоидно състояние). Може да се започне и с 40-60 mg/ден (например 8 табл. дн. преднизон за 4-6 седмици) при по-тежка тиреотоксикоза. Обратно, при по-леките форми може да се започне и с 20 mg дневна доза. **
Планова тиреоидектомия след постигане на еутиреоидно състояние; ако лечението с амиодарон е спряно за повече от 6-12 месеца, може да се проведе и радиойодаблация като алтернатива на тиреоидектомията (при непокрити 24-часова йодурия и нормална радиойодкаптация на щитовидната жлеза).	Обсъждане на планова тиреоидектомия след постигане на еутиреоидно състояние	Най-често само проследяване след постигане на еутиреоидно състояние; Поради самоограничаващия се ход, АИТ 2 може да се проследява и без лечение, ако е налице само лека или субклинична тиреотоксикоза. Това е уместно най-вече при пациенти, при които приемът на амиодарон е спряно и спонтанното възстановяване на еутиреоидизъм е по-вероятно.

* Irenat® – липсва опит в България; **Началната доза на тиреостатика и на КС при АИТ тип 1 и тип 2 се определят най-вече от тежестта на тиреотоксикозата, също от големината на жлезата. При АИТ тип 1 поради йодната контаминация са нужни по-високи начални дози тиреостатик за по-дълго време (например 40-60 mg, дн. метизол за 4-6 седмици). Някои автори дори не намаляват дозата, а добавят левотироксин при биохимични данни за хипотиреоидизъм. При АИТ тип 2 началната доза на КС също зависи от тежестта на тиреотоксикозата. Лечебният подход зависи и от опита на ендокринолога (избор на медикамент и начална доза, скорост на титриране на дозата, продължителност на лечението, насочване към оперативно лечение и други)

От препоръките на ЕТА, 2018 г. [1], става ясно, че кандидатите за **спасителна тиреоидектомия** ще са най-вече възрастни, тежко болни, полиморбидни пациенти, с декомпенсирано сърдечно-съдово заболяване, със силно намалена фракция на изтласкване на лява камера (т.е. те могат да имат и декомпенсирана сърдечна недостатъчност) или болни с малигнена аритмия, със заболявания, налагащи продължаване на лечението с амиодарон. При такива пациенти, тиреотоксикозата трябва да се овладее незабавно. В реалната клинична практика обаче един такъв пациент ще се сметне за високорисков от гледна точка на всички консултиращи специалисти и операцията, **ако изобщо се пристъпи към такава**, ще се проведе при изключително висок риск, като смъртността от самата спешна тиреоидектомия не е коментирана задъл-

бочено в препоръките на ЕТА. Единствено се подчертава, че тя трябва да се направи от опитен тиреоиден хирург! Цитирани са четири проучвания, съгласно които не са наблюдавани сериозни усложнения след операцията дори при пациенти с умерена до тежка левокамерна дисфункция [1]. Две проучвания в Mayo Clinic отчитат 5,9% [6] и 9% [7] смъртност, значително по-висока от тази при тиреоидектомия по повод базедова болест или нодозна токсична гуша [6]. Като показания за спешна тотална или почти тотална тиреоидектомия авторите от Mayo Clinic посочват: а) пациенти, рефрактерни на лечение, провеждано > 2 седмици; б) бързовлошаваща се тиреотоксикоза; в) бързо влошаване на основното сърдечно-съдово заболяване; г) непоносимост или странични реакции към тиреостатици [6].

От практическа гледна точка най-вероятно кандидатите за такава „спасителна“ тиреоидектомия ще бъдат предимно пациенти с АИТ 1 или със смесена форма, които са и по-редките форми, като честотата им в районите без йоден дефицит е дори по-малка [1, 2], т.е. в България с тези форми ще се сблъскваме по-рядко. Описани са и случаи на затегнато протичаща АИТ тип 2, прерастваща в тиреотоксична буря [3]. Ако попаднем на такъв случай, добре е да имаме практически насоки за конкретни действия. **Предоперативното приложение на КС и бета-блокери може да намали оперативния риск, независимо от типа на АИТ [1]. Добавянето на бета-блокери към лечението с амиодарон може обаче да доведе до брадикардия и сърдечен арест [2]. В този смисъл не всички прийоми, използвани при овладяването на тиреотоксичната буря, могат да се приложат при най-тежките и високорискови пациенти с АИТ, подготвени за „спасителна тиреоидектомия“.** При диагностициране на АИТ тип 2 отпадат и тиреостатиците, и луговият разтвор като терапевтични опции. Единственото, което остава като последна възможност, е приложението на КС. Малко от познанията ни при овладяване на тиреотоксична буря ще влязат в съображение при АИТ. Единствено калкуляторът, използван при подозиране на тиреотоксична буря, може да послужи при подбирането на пациенти, които са кандидати за спешна тиреоидектомия (калкулатор на Burch-Wartofsky) [5], без да е напълно обективен, тъй като много от тях вече ще са налице сърдечна недостатъчност или тахикардия на базата на известна отпреди това сърдечно-съдова болест.

Като цяло по-безопасно би било пациентът да е в еутиреоидно състояние преди операцията. Ако това не е възможно, преди операцията може да се направят една или повече терапевтични плазмаферези (по литературни данни са нужни от 1 до 6 процедури за нормализиране на FT3 и FT4 [3]). Всяка плазмафереза понижава тиреоидните хормони в продължение на 7-10 часа, след което те отново се покачват [3]. Влетите белтъци с прясно замразената плазма доставят и нови свързващи места за тиреоидните хормони. Така, няколко са въпросите, които трябва да се съобразят: **кога да се направи плазмаферезата и колко пъти, каква обменна течност да се използва в диализатора, кога да бъде проведена операцията.** Ако се направят две плазмаферези, те трябва да са през средно 7 часа. Така,

след средно две такива процедури, до около 7 часа след последната би бил оптималният период да се извърши и тиреоидектомията. Най-подходящо е обменната течност да е именно прясно замразена плазма, тъй като тя ще коригира и коагулационните нарушения преди предстоящата операция [3].

Преди плазмаферезата трябва да се убедим, че пациентът е хемодинамично стабилен, има нормален общ и йонизиран калций (плазмаферезата може да провокира тетания при пациент с хипокалциемия заради използвания цитрат, когато обменната течност е прясно замразена плазма), липсват значими отклонения в ПКК, INR, АРТТ и фибриногена. При пациенти с тежка тиреотоксикоза именно тези показатели може да са променени и плазмаферезата се провежда без антикоагулант поради риска от кървене [3]. В тези случаи прясно замразената плазма е предпочитаният колоид за провеждане на плазмаферезата. Премедикацията с хидрокортизон предпазва пациента от алергични реакции към влетия колоид (прясно замразена донорска плазма, албумин) и спомага за намаляване на тиреоидните хормони. След приключване на процедурата се проследява отново фибриноген, следи се за признаци на кървене; проследява се артериалното налягане. При хипотония венозно се влива физиологичен разтвор. След плазмаферезата с подчертан риск от хипотония са пациентите, приемащи ACE инхибитори (добре е те да се спрат 24 часа преди процедурата). Алергичните реакции се купират с венозни кортикостероиди, при анафилактичен шок се пристъпва към приложение на епинефрин. Хипокалциемията и хипомагнезиемията могат да се коригират с венозно приложение на калций и магнезий [4]. Тиреоидните хормони (FT3 и FT4) се проследяват на всеки 4-6 часа, за да се установи рано тенденцията за покачването им [3].

Според препоръките на Американската общност по афереза (2013 год.) тиреоидната буря представлява категория III като индикация за терапевтична плазмафереза поради липсата на достатъчно доказателства [3]. По същия начин стои въпросът и за приложението ѝ при подготовка за спешна тиреоидектомия. Както решението да се извърши плазмафереза, така и решението да се пристъпи към тиреоидектомия по спешност при пациент с тежка тиреотоксикоза трябва да се вземе от мултидисциплинарен екип, след задълбочено съпоставяне на ползите и рисковете за пациента. Тези въпроси не са разгледа-

ни достатъчно подробно в препоръките на ЕТА, 2018 год., но будят размишления у много лекари по света. След оповестяване на тези препоръки, само за 1 година са публикувани десетки клинични случаи, 5 от които само в едно списание (*Journal of the Endocrine Society*) – случаи, свързани с прилагането на плазмафереза или „спасителна“ тиреоидектомия при пациенти с тиреоидни заболявания.

Библиография

1. Bartalena L et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*, 2018, 7:55-66.
2. Loh, K. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J*, 2000;76:133-140.
3. Zhu L, et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinology, Diabetes Metab.* 2016, doi: 10.1530/EDM-16-0039.
4. Stieglitz, E Plasmapheresis. *Medscape*. Updated: Dec 04, 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1895577-overview> (Accessed: 26 Dec, 2019).
1. Burch-Wartofsky Point Scale (BWPS) for Thyrotoxicosis. Available at: <https://www.mdcalc.com/burch-wartofsky-point-scale-bwps-thyrotoxicosis>. (Accessed: 26 Dec, 2019).
2. Kotwal A, et al. Thyroidectomy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *J Endocr Soc.* 2018 Nov 1; 2(11):1226-1235. doi: 10.1210/js.2018-00259.
3. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg.* 2004;28(11):1083-1087.