

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*проф. д-р М. Боянов, д.м.н., гл. редактор,
доц. д-р Цв. Танкова, д.м., доц. д-р И. Цинликов, д.м.*

Оригинални статии, литературни обзори, консенсуси, препоръки 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. XLII

2013

Брой 1

хипотиреозидизъм. Освен това те могат да навредят на пациента със своите странични ефекти особено ако съдържат йод, симпатикомиметици или са примесени с левотироксин и трийодтиронин. (Експертно мнение, прието единодушно.)

Бележка: Степен на препоръка „А” – силна препоръка; „D” – експертно мнение, прието единодушно при липса на доказателства. „В” и „С” са с междинна доказателствена стойност и не са отбелязани в текста.

М. Ванкова

**ПРЕПОРЪКИ НА АМЕРИКАНСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ
ЗА ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ЩИТОВИДНАТА
ЖЛЕЗА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ И В ПОСТПАРТАЛНИЯ
ПЕРИОД – ОСНОВНИ НАСОКИ**

Stagnaro-Green, A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum – Thyroid, **21**, 2011, 10.

Референтните граници за тиреостимулиращия хормон (ТСХ) са различни през всеки триместър на бременността. За районите без йоден дефицит стойностите са: първи триместър – 0.1-2.5 mIU/L, втори триместър – 0.2-3.0 mIU/L, трети триместър – 0.3-3.0 mIU/L. Тези стойности следва да се прилагат, ако лабораторията не предостави други стойности, съобразени с използвания от нея метод. Най-точният метод за определяне на свободния тироксин (FT4) през бременността е измерване на T4 в диализат или ултрафилтрат от серум чрез течна хроматография с тандем мас-спектрометрия (LC/MS/MS). Ако този метод не се прилага в никоя лаборатория, измерването на FT4 може да стане и по всички останали методи. В този случай определянето на серумната концентрация на ТСХ дава много по-точна представа за тиреоидната функция през бременността, отколкото измерването на FT4 по който и да е алтернативен метод. Лабораторията следва да предостави референтните граници за FT4 за всеки триместър.

Изявеният хипотиреозидизъм при бременни трябва да бъде лекуван. Това включва всички жени с ТСХ над горната граница за съответния триместър и ниско ниво на FT4 и всички жени с ТСХ > 10 mIU/L, независимо от нивото на FT4. Изолираната хипотироксинемия при бременни жени не налага лечение. Субклиничният хипотиреозидизъм се свързва с повишен риск от

усложнения от страна на майката и на плода. Въпреки това не съществуват достатъчно рандомизирани проучвания, на базата на които да се препоръча или да се отхвърли лечението с левотироксин на бременни жени със субклиничен хипотиреозидизъм и липса на тиреопероксидазни антитела – ТРО антитела. *Жените със субклиничен хипотиреозидизъм, позитивни за ТРО антитела, трябва да бъдат лекувани с левотироксин.* Това е единственото одобрено лечение. Целта на лечението е ТСХ да бъде в референтните граници за съответния триместър. Жените, които не са започнали лечение за субклиничен хипотиреозидизъм от началото на бременността, трябва да се проследяват, като ТСХ и FT4 се измерват на всеки 4 седмици до 16-20 гестационна седмица, след което е необходимо поне още едно измерване между 26 и 32 гест. седмица.

Жените, които приемат лечение за хипотиреозидизъм (само левотироксин) и забременеят, следва да повишат незабавно дозата левотироксин с 25-30%, още когато забележат, че пропускат менструален цикъл или при позитивиране на тест за бременност в домашни условия. След това трябва да уведомят своя ендокринолог. Твърде е индивидуално какво повишение на левотироксина ще е необходимо, за да се нормализира ТСХ – някои жени се нуждаят от повишаване на дозата само с 10-20%, докато при други ще е необходимо повишаване с 80%. Етиологията на хипотиреозидизма, както и нивото на ТСХ непосредствено преди забременяването могат да насочат клинициста какво увеличение на дозата би било достатъчно. Лекуваните за хипотиреозидизъм жени, приемащи левотироксин, следва да планират своята бременност. Още преди забременяване нивото на ТСХ трябва да е стабилизирано < 2.5 mIU/L. Поддържането на по-ниско ТСХ преди забременяване намалява риска от повишаване на нивото му през първия триместър. Жените, които приемат левотироксин преди бременността, трябва да се проследяват през първата половина на бременността на 4 седмици, тъй като вероятно ще се наложи допълнително регулиране на дозата на хормона. Изследва се нивото на ТСХ. През втората половина на бременността е нужно поне още едно измерване на нивото на ТСХ между 26 и 32 гест. седмица. След раждането дозата левотироксин следва да се

намали отново до дозата, приемана преди забременяването. Необходимо е ТСХ да се изследва отново 6 седмици след раждането.

Жените с установен *тиреоидит на Хашимото* не се нуждаят от никакви по-специални допълнителни тестове, ако заболяването е добре контролирано. Жените, които са еутиреоидни (не приемат левотироксин), но са позитивни за тиреоидни антитела, са с по-висок риск за развитие на хипотиреоидизъм през бременността. Затова те се нуждаят от често проследяване на тиреоидната функция – нивото на ТСХ трябва да се определя на всеки 4 седмици през първата половина на бременността и поне още един път между 26 и 32 гест.седмица.

Към момента не се препоръчва жените, позитивни за ТРО антитела, да приемат селен с цел профилактика на постпарталния тиреоидит.

Установяването на потиснато ниво на ТСХ през първия триместър – $ТСХ < 0.1 \text{ mIU/L}$, налага освен обстойна анамнеза и физикално изследване да бъде направено и още едно лабораторно изследване – определяне на нивото на FT4. Изследването на ТТ3 и ТСХ-рецепторните антитела (ТРАК, ТРАБ) може да подпомогне поставянето на диагнозата хипертиреоидизъм. Авторите се въздържат да препоръчат ултразвуковото изследване за диференциране на причината за хипертиреоидизма. Приложението на радиоактивен йод е противопоказано по време на бременност.

Правилният подход към жените с *гестационен хипертиреоидизъм* и хиперемезис гравидарум включва назначаване на общоукрепваща терапия, справяне с дехидратацията и при необходимост – хоспитализация. Не се препоръчва прилагането на тиреостатични медикаменти за лечение на гестационен хипертиреоидизъм.

Жените с тиреотоксикоза следва да бъдат приведени в еутиреоидно състояние, преди да започнат опитите си за забременяване. За лечение на хипертиреоидизма през първия триместър на бременността се препоръчва използването на пропилтиоурацил (PTU), а през втория и третия триместър – метилмеркаптоимидазол (ММІ). Жените, които вече приемат ММІ и установят, че са бременни в първия триместър, следва да

преминат на PTU. В края на първия триместър отново могат да преминават на метизол. Комбинираната терапия с левотироксин и тиреостатични медикаменти не бива да се прилага по време на бременност, освен в редките случаи на установен фетален хипертиреоидизъм. Жените, които приемат тиреостатични лекарства по време на бременността, трябва да бъдат проследявани на 2-6 седмици чрез определяне на нивото на ТСХ и FT4. Целта на лечението е FT4 да се поддържа на горната референтна граница или малко над нея. Тиреоидектомията рядко е метод на избор за справяне с хипертиреоидизма по време на бременността. Ако все пак е показана, тя трябва да се извърши през втория триместър. Пациентките с анамнеза за базедова болест в миналото и тези, които провеждат лечение за такава в момента, трябва да бъдат изследвани за повишаване на титъра на ТРАК през 20-24 гест. седмица. Когато хипертиреоидизмът е зле контролиран или титърът на ТРАК е силно повишен – над три пъти над нормата, се налага по-стриктно ултразвуково наблюдение на плода. Търсят се насочващи признаци за хипертиреоидизъм – проследяват се размерите на плода, наличието на гуша, сърдечната честота на плода, обемът на амниотичната течност. Необходимо е тази оценка да се извършва от опитен акушер-гинеколог. Към кордоцентеза следва да се прибегва изключително рядко. Тази процедура може да се обсъди в случаите, когато бременната жена приема тиреостатична терапия и е установена гуша при плода. Целта е да се установи дали плодът е хипер- или хипотиреоиден.

Приеман в доза 20-30 mg/ден, MMI е безопасен за майката и плода по време на лактация. Медикамент на втори избор в този период е PTU в доза до 300 mg/ден. Наскоро за него бе установен висок хепатотоксичен потенциал. Тиреостатичните лекарства трябва да се приемат след кърмене, като дневната доза да се приема разделена в два приема.

По време на бременност и лактация жените следва да приемат минимум 250 µg йод дневно. В районите без йоден дефицит, като Северна Америка, е достатъчно жените да приемат 150 µg йод дневно под формата на калиев йодид. Приемът на йод във фармакологични дози трябва да се избягва по време на бременност, освен като подготовка за

тиреоидектомия например по повод базедова болест. Прилагането на йод-съдържащи медикаменти и диагностични тестове, натоварващи организма с йод, не се препоръчва по време на бременност. Приемът на над 500-1100 µg йод дневно значително повишава риска плодът да развие хипотиреоидизъм.

Няма достатъчно доказателства и съответно не може да бъде дадена препоръка за или против провеждането на рутинен скрининг на всички бременни жени през първия триместър за наличие на антитиреоидни антитела. Не е възприето да се провежда такъв *скрининг* рутинно и при еутиреоидни пациентки, които имат анамнеза за спорадичен аборт или хабитуални аборти в миналото, както и при тези, които се подлагат на ин витро фертилизация. Няма достатъчно доказателства и за ползата от започване на лечение с левотироксин или интравенозен имуноглобулин през първия триместър при тези жени. Лечението с левотироксин на еутиреоидни бременни жени, които са позитивни за тиреоидни антитела, също не е възприето. Същото се отнася и за подлагащите се на асистирани репродуктивни технологии еутиреоидни жени с висок титър на тиреоидните антитела. Противоречиви са доказателствата и относно скринингът през първия триместър за наличие на тиреоидни антитела и започването на лечение с левотироксин на позитивните за антитела еутиреоидни жени с цел профилактика на преждевременно раждане.

Откриването на *възли* на щитовидната жлеза в периода на бременността трябва да се последва от оценка на риска. При всички се налага освен снемане на анамнеза и статус, да се извършат ехографско изследване на щитовидната жлеза и определяне нивото на ТСХ. Засега не е известно каква би била ползата от изследването на нивото на калцитонин. Провеждането на тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на възел на щитовидната жлеза или на лимфен възел не носи допълнителни рискове за бременната жена. Суспектните ехографски нодули (критерии на АТА от 2009 г.) следва да бъдат биопсирани. Възлите, които имат бенигнен вид ехографски, могат да бъдат биопсирани и след края на бременността. Тъй като прогнозата по отношение на жените с добре диференциран *карцином на щитовидната жлеза*, открит по време на бременността, но оставен без лечение до края на бременността, е еднаква с

прогнозата на небременните жени, оперативното лечение може да бъде отложено за след раждането. Ако такова решение бъде взето обаче, всеки триместър трябва да се извършва ултразвуково изследване на шийния регион и да се проследява размерът на тумора. Възможността все пак да се наложи оперативно лечение през втория триместър на бременността се запазва, а при значително нарастване на тумора и прорастване към лимфните възли – се препоръчва. Ако оперативното лечение се отложи, е уместно започване на лечение с левотироксин, целящо постигане на стойност на ТСХ между 0.1-1.5 mIU/L.

Бременните жени, при които има съмнителен за тиреоиден карцином резултат от ТАБ, не са показани за операция по време на бременността, освен при бързо нарастване на първичното огнище или ангажиране на лимфни възли. Не се препоръчва и терапия с левотироксин.

Жените с добре диференциран карцином на щитовидната жлеза, които са забременели, трябва да поддържат нивото на ТСХ, както е било определено от проследяващия ги специалист, и след забременяването, тъй като прицелната стойност при всеки случай се определя индивидуално съобразно риска. Проследяването на нивото на ТСХ се извършва на 4 седмици и веднъж между 26 и 32 гест. седмица.

При жените с анамнеза за лекуван в миналото добре диференциран карцином на щитовидната жлеза, при които нивото на тиреоглобулина не е повишено и липсват структурни промени в жлезата, суспектни за рецидив, т.е. попадат в групата на нискорисковите пациенти, не се налага ехографско проследяване и мониториране на тиреоглобулина по време на бременността. При високорисковите пациенти, при които нивото на тиреоглобулина е повишено и има данни за структурни промени в жлезата, суспектни за рецидив, ехографското проследяване се извършва всеки триместър.

Не е известно как бременността повлиява медуларния карцином. Оперативното лечение се препоръчва още по време на бременността при голямо първично огнище или прогресия към лимфните възли.

Не съществуват доказателства, че излагането на въздействието на *радиоактивен йод* през живота на жената може

да има неблагоприятни последици за нейната бременност или за бъдещото дете. Ако е провеждано лечение с радиоактивен йод, забременяване може спокойно да се планира 6 месеца след това. Дотогава заместителното лечение с левотироксин трябва да е довело до постигането на трайно стабилно ниво на ТСХ. Излагането на големи количества радиоактивен йод в началото на бременността (поради небрежност) изглежда не води до увреждане на щитовидната жлеза на ембриона, ако то е извършено до 12-ата гест. седмица.

Жените, които развият *постпартална депресия*, трябва да бъдат изследвани за нарушена функция на щитовидната жлеза – изследват се ТСХ, FT4 и ТРО антитела.

През тиреотоксичната фаза на *постпарталния тиреоидит* симптоматиката може да бъде овладяна чрез прилагане на бета-блокери – пропранолол в най-ниската ефективна доза е средство на първи избор. Лечението обикновено продължава няколко месеца. Не се препоръчва прилагането на тиреостатични медикаменти през тиреотоксичната фаза на постпарталния тиреоидит. След отминаване на тиреотоксичната фаза, ТСХ трябва да се изследва на всеки 2 месеца (или при поява на насочващи за хипотиреоидизъм симптоми) до края на първата година след раждането. Жените, които имат изразени оплаквания през хипотиреоидната фаза на постпарталния тиреоидит, могат първо да изследват нивото на ТСХ отново след 4-8 седмици или веднага да започнат лечение с левотироксин – ако симптоматиката е изразена, ако предстои ново забременяване или по желание на пациентката. Жените, които нямат изразени оплаквания през хипотиреоидната фаза на постпарталния тиреоидит, трябва да бъдат проследени отново след 4-8 седмици (ниво на ТСХ). Всички жени, които желаят да забременеят през хипотиреоидната фаза на постпарталния тиреоидит, трябва да приемат левотироксин.

Ако е започнато лечение с левотироксин през хипотиреоидната фаза на постпарталния тиреоидит, следва да се опита неговото прекъсване в бъдеще. Обикновено лечението продължава 6-12 месеца, след което може да се започне плавно понижаване на дозата. Не е подходящо прекъсването на лечението да започне в период, в който жената се опитва да забременее, бременна е или е в период на лактация.

При всички жени, които са с анамнеза за постпартален тиреоидит в миналото, нивото на ТСХ трябва да се изследва веднъж годишно поради риска от развитие на траен хипотиреоидизъм.

Опитът показва, че лечението на еутиреоидни бременни жени с висок титър на тиреоидните антитела с левотироксин или йод е неефективно за превенция на постпарталния тиреоидит и не се препоръчва.

Поради липса на доказателства все още не се препоръчва провеждането на скрининг на всички бременни жени през първия триместър на бременността за нарушена функция на щитовидната жлеза. Тъй като лечението на изолираната хипотироксинемия по време на бременност не носи допълнителни ползи за майката и плода, не се препоръчва и рутинно изследване на нивото на FT4. Авторите не могат да препоръчат и изследване на нивото на ТСХ преди забременяване при жени с повишен риск от хипотиреоидизъм. Още по време на първия клиничен преглед обаче всички бременни жени трябва да бъдат разпитани обстойно за настоящо или минало тиреоидно заболяване, прием на левотироксин или на тиреостатични медикаменти. Ето и случаите, при които се препоръчва ранното изследване на нивото на ТСХ в началото на бременността поради висок риск за развитие на явен хипотиреоидизъм:

1. анамнеза за нарушена функция на щитовидната жлеза в миналото или оперативно лечение на щитовидната жлеза;
2. възраст > 30 г.;
3. симптоматика, насочваща за дисфункция на щитовидната жлеза или наличие на гуша;
4. ТРО антитела;
5. наличие на захарен диабет тип 1 или друго аутоимунно заболяване;
6. анамнеза за аборт/преждевременно раждане в миналото;
7. анамнеза за провеждано в миналото лъчелечение в областта на главата и шията;
8. фамилна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза при кръвни родственици;
9. тежкостепенно затлъстяване – BMI \geq 40 kg/m²;

10. прием на амиодарон или литий или скорошно провеждане на образно изследване с йод-съдържащи контрастни вещества;
11. анамнеза за безплодие;
12. пребиваващите в райони с известен умерен или изразен йоден дефицит.

М. Ванкова

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – АКТУАЛИЗАЦИЯ

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. – Am. J. Kidney Dis., **60**, 2012, № 5, 850-886.

Хипергликемията е основната причина за микро- и макроваскуларните усложнения, свързани със захарния диабет, в това число и диабетната бъбречна болест. Стриктният контрол на хипергликемията предпазва от появата на албуминурия или отлага прогресирането ѝ към макроалбуминурия, но е свързан със значителен риск от тежка хипогликемия. При пациенти със захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) прицелната стойност за гликирания хемоглобин е **HbA1c ~ 7%**. Не се препоръчва постигането на стойности на HbA1c < 7%, когато е налице риск от хипогликемия. Гликемичният контрол може да бъде по-малко стриктен (HbA1c > 7%) при коморбидности, при малка очаквана продължителност на живота и при риск от хипогликемия. Авторите обясняват, че ефектът от стриктния гликемичен контрол се проявява след значителен период от време и по-възрастните пациенти няма да имат реална полза от него. Същевременно се повишава рискът от сърдечно-съдови инциденти, хипогликемии и други потенциални вреди (наддаване на тегло, повишена честота на паданията).

Пациентите със захарен диабет и ХБН често имат и **дислипидемия**. Острите сърдечно-съдови инциденти са сред водещите причини за болестност и смъртност при тях. За да се намали рискът от оклузия на големи артерии, се препоръчва прилагането на липидопонижаващи средства, повлияващи