

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

РЕФЕРАТИ

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: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. – *Thyroid/Endocrine practice*, 2012, doi: 10.1089/thy.2012.0205

Хипотиреоидизмът има разнообразна етиология и клинична изява. В настоящите препоръки се предлагат насоки относно диагностиката и лечението му в амбулаторната практика. Изследването на серумната концентрация на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) е единственият и най-важен скринингов тест за първичен хипотиреоидизъм в повечето случаи от амбулаторията. Самостоятелното му изследване по повод доказване на централен хипотиреоидизъм обаче е недостатъчно, а за оценка на тиреоидната функция при хоспитализирани пациенти може да бъде дори подвеждащо. В препоръките се разискват обстойно отделни особености в лечението на хипотиреоидизма при възрастни. Стандартното лечение е заместително – с левотироксин, дозиран според индивидуалните нужди и клиничните обстоятелства. Обсъдени са и въпроси, отнасящи се до субклиничния хипотиреоидизъм, бременността, комбинираната Т3+Т4 терапия, прилагането на тиреоидни хормони при липса на тиреоидно заболяване и др.

Хипотиреоидизмът може да бъде субклиничен и изявен. Субклиничният хипотиреоидизъм (СХипоТ) се характеризира със серумна концентрация на ТСХ над горната референтна граница в комбинация с нормална стойност на свободния тироксин (fT4). Това определение е приложимо само в случай, че функцията на щитовидната жлеза е била стабилна седмици наред, хипоталамо-хипофизно щитовидната ос е интактна и няма данни за настоящо или скорошно тежко заболяване. Изявен хипотиреоидизъм е

налице, когато ТСХ е повишен, обикновено над 10 mIU/L, а нивото на fT4 е под долната референтна граница.

Съществуват няколко обширни епидемиологични проучвания, изследващи заболяемостта (годишна честота) и болестността от хипотиреоидизъм. Използваните референтни граници за ТСХ се различават в отделните проучвания, поради което данните не са напълно съпоставими (табл. 1).

Таблица 1. Епидемиология на хипотиреоидизма

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

Според английското проучване Whickham честотата на нововъзникналия хипотиреоидизъм е 3,5/1000 жени годишно и 0,6/1000 мъже годишно. При жените с повишено ниво на ТСХ, които са позитивни за антиуреодни антитела, има по-голям риск за развитие на хипотиреоидизъм, в сравнение с тези, при които има само едно от посочените – повишено ниво на ТСХ или висок титър на антиуреодните антитела (т.е. еутиреоидни и позитивни за антитела или хипотиреоидни и негативни за антитела) – 4% годишно спрямо 2-3% годишно. При мъжете относителният риск е дори по-висок във всяка от тези категории, но честотата на хипотиреоидизма все пак остава много по-ниска спрямо тази при жените.

Недостатъчният прием на йод с храната е все още водеща причина за хипотиреоидизъм в света. В регионите без йоден дефицит най-честата причина за хипотиреоидизъм е хроничният автоимунен тиреоидит (тиреоидит на Хашимото). Автоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ) възникват 5-10 пъти по-често при жените, отколкото при мъжете. Точната честота на АТЗ не може да бъде определена, защото тя е зависима от субективни фактори – приетата от изследователите дефиниция за АТЗ, на базата на която се провежда епидемиологичното проучване; дали се отчитат само клинично изявените форми и т.н. Например в проучването *Whickham* при 5% от жените и при 1% от мъжете нивото на ТСХ е над 6 mIU/ml и едновременно с това са позитивни за тиреоидни антитела.

Честотата на тиреоидита на Хашимото нараства с възрастта. Той често се съчетава с други автоимунни заболявания. Фамилната анамнеза понякога разкрива автоимунни заболявания и при кръвните родственици. Наличието на гуша не е задължително.

Хистологичните промени при АТЗ се изразяват в инфилтрация на щитовидната жлеза със сенсibiliзирани Т-лимфоцити. В серума се откриват циркулиращи тиреоидни антитела. Автоимунитетът към собствената щитовидна жлеза, изглежда, се дължи на унаследен дефект в клетките на имунната система, който е причина за погрешна регулация на имунния отговор или за неразпознаване на представяния антиген.

Един от ключовите моменти в поставянето на диагнозата АТЗ е регистрирането на повишени титри на тиреоидните антитела – антитиреоглобулинови антитела (ТgAb), антимицрозомални/тиреопероксидазни антитела (ТРОAb) и антитела срещу рецептора за ТСХ (ТSHRAb). Много от пациентите с хроничен автоимунен тиреоидит са биохимично еутиреоидни. При около 75% от тях обаче титрите на тиреоидните антитела са повишени. Веднъж позитивирали се, тези антитела обикновено персистират в серума, като спонтанното им изчезване се случва рядко. В проучването *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* е изследвана извадка от популацията, при която към момента на проучването не е било налично заболяване на щитовидната жлеза. Повишен титър на ТgAb е установен при 10,4%, а на ТРОAb – при 11,3% от участниците. Тези антитела са откривани по-често при

жените, отколкото при мъжете и честотата на поява се повишава с напредване на възрастта. Само повишеният титър на ТРОАб показал значима асоциация с последващ хипотиреоидизъм. Повишеният титър на ТРОАб има известна предиктивна стойност при пациентите със субклиничен хипотиреоидизъм – предполага се, че всяка година 4,3% от тях ще развият явен хипотиреоидизъм, в сравнение с ТРОАб-негативните, при които това ще се наблюдава годишно при 2,6%. Ето защо много международни асоциации и клиницисти подкрепят изследването на титъра на ТРОАб при пациентите със субклиничен хипотиреоидизъм.

При пациентите с дифузно увеличена, плътна щитовидна жлеза трябва да се изследва титърът на ТРОАб, за да се установи дали се касае за автоимунен тиреоидит. За разлика от неимунологично медираната мултинодозна струма, която рядко става причина за деструкция на околната функционираща жлезна тъкан и прогресия към хипотиреоидизъм, то при нодозния вариант на автоимунния тиреоидит тази вероятност е голяма. Ето защо тези пациенти трябва да бъдат разпознати. В някои случаи, най-вече при наличие на възли на щитовидната жлеза, е показано извършването на тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) за потвърждаване на диагнозата и за изключване на малигнено заболяване. При пациентите с документиран хипотиреоидизъм изследването на титъра на ТРОАб е достатъчно за установяване на подлежащата причина.

Ето и някои други случаи, при които измерването на титъра на ТРОАб може да бъде полезно при преценката на риска от развитие на хипотиреоидизъм в бъдеще: наличие на други автоимунни заболявания – захарен диабет тип 1, адисонова болест; хромозомни аномалии – синдром на Даун, синдром на Търнър; прием на някои медикаменти – литий, интерферон- α , амиодарон, прекомерен прием на храни/хранителни добавки, богати на йод (кафяви морски водорасли, от които се добива йод, например).

ТСХ-рецепторните антитела могат да действат като антагонисти или като агонисти на ТСХ. Измерването на нивото на тиреоид-стимулиращите имуноглобулини (TSI) и/или тиреотропин-свързващите инхибиторни (или блокиращи)

имуноглобулини (ТВII), прилагайки високочувствителен метод, се използва 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 хипотиреозидизъм. Рискът от развитие на тиреотоксикоза на плода корелира с титъра на TSI и тъй като има тенденция нивото на TSI да спада през втория триместър, най-подходящият момент за изследването му е в началото на третия триместър от бременността. Измерването на TSI по-рано по време на бременността може да подпомогне вземането на решение за по-стриктно проследяване на плода, а след това и на новороденото за прояви на тиреоидна дисфункция.

Сред причините за хипотиреозидизъм следва да се отбележат постаблативният (след радиойодтерапия) и постоперативният, както и хипотиреозидизмът след проведена лъчетерапия в областта на главата и шията по повод на малигнено заболяване, вкл. лимфом. Сравнително нова причина за хипотиреозидизъм е приемът на медикаменти от групата на тирозин-киназните инхибитори, по-специално Sunitinib, който посредством редуциране на кръвоносните съдове в жлезата и повишаване на тип 3 дейодиназната активност може да индуцира хипотиреозидизъм (чрез разграждане на хормоните до неактивни метаболити).

Централният хипотиреозидизъм възниква в резултат на недостатъчна секреция на ТСХ от хипофизата поради деструкция на тиреотропните клетки от тумор на хипофизата или хипоталамуса (краниофарингеом), възпалителни заболявания – лимфоцитен или грануломатозен хипофизит, инфилтративни заболявания, при хеморагична некроза (болест на Шийхан), след лъчетерапия или оперативна интервенция в областта на хипофизата и хипоталамуса. Въпреки че констелацията при централен хипотиреозидизъм се очаква да съчетава нисък серумен ТСХ и ниско ниво на fT4, в рутинната практика това често не е така. Често се отчитат нормални нива на ТСХ, а понякога и леко завишени (това всъщност не е активен хормон и е отчетен с недостатъчно добър лабораторен метод). В тези случаи разграничаването от първичния субклиничен хипотиреозидизъм става посредством fT4, който е понижен при

централен хипотиреоидизъм и нормален при първичен субклиничен хипотиреоидизъм. (Освен това при първичен хипотиреоидизъм повишението на ТСХ е значително по-голямо.)

Консумативният хипотиреоидизъм (особена форма на хипотиреоидизма) е рядко състояние, което може да се наблюдава при пациенти с хемангиом или друг тумор, експресиращ тип 3 йодтиронин дейодиназа, в резултат на което се усилва деградацията на Т4 и Т3.

Най-често етиологията на понижената функция на щитовидната жлеза е автоимунна. Ето защо не е изненадващо, че при същия пациент могат да се диагностицират и други автоимунни заболявания – захарен диабет тип 1, първична надбъбречна недостатъчност (адисонова болест), пернициозна анемия, миастения гравис, целиакия, ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес и по-рядко лимфопролиферативно заболяване на щитовидната жлеза (лимфом). Съществуват и генетично обусловени съчетания на някои автоимунни заболявания, т.нар. автоимунни полигландуларни синдроми (АПС). Необходимо е доказването поне на две от три характерни за тях нозологични единици. За АПС тип 1 това са хипопаратиреоидизмът, адисоновата болест и хроничната кожнолигавична кандидоза. Причината за това съчетание е мутация в автоимунния регулаторен ген AIRE и синтез на дефектен AIRE протеин. Автоимунен тиреоидит се открива при 10-15% от тези пациенти. АПС тип 2, известен като синдром на Schmidt, представлява съчетание на адисонова болест, автоимунен тиреоидит и захарен диабет тип 1.

В случаите на нелекувана надбъбречна недостатъчност нивото на ТСХ може да бъде повишено. Диагнозата субклиничен хипотиреоидизъм обаче следва да се обсъжда едва след като е проведено адекватно заместително лечение с глюкокортикостероиди, тъй като то може да доведе до нормализиране на ТСХ.

Признаците и симптомите при хипотиреоидизъм са добре известни – суха кожа, намален праг на поносимост към ниски температури, лесна умора, мускулни спазми, промени в гласа, констипация. При тежък хипотиреоидизъм могат да се наблюдават още синдром на карпалния тунел, сънна апнея,

хиперплазия на хипофизата със или без хиперпролактинемия и галакторея, хипонатриемия. Тежестта на хипотиреоидизма може клинично да бъде преценена по удълженото релаксационно време на ахилесовия рефлекс, но това рядко се прилага в днешно време.

Ориентир за постигането на еутиреоидно състояние е нормализирането на сърдечната честота в покой, понижението на серумния холестерол, овладяването на психическата напрегнатост, нормализирането на циркадния ритъм със – бодърстване и на менструалния цикъл (менометрорагия). По-малко значение имат понижението на креатинин киназата и спадането на чернодробните ензими.

В днешно време са разработени високочувствителни и специфични лабораторни методи, които подпомагат диагностичния процес. В интерпретацията на лабораторната находка обаче също има някои особености. Близо 99,97% от тироксина се свързват със серумните протеини (тироксин-свързващ глобулин – Т4СГ, транстиретин и албумин). Свързването на Т4 със специфичните за него протеини може да бъде повлияно от редица фактори, несвързани с тиреоидната функция (табл. 2). Затова определянето на серумното ниво на общия тироксин ТТ4 вече почти не се използва в клиничната практика.

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

Повишен Т4СГ ↑	Понижен Т4СГ ↓	Инхибитори на свързването
Унаследен дефект	Унаследен дефект	Салицилати
Бременност	Глюкокортикоиди	Фуросемид
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		

За оценка на тиреоидната функция се използват индексът fT4 или директното определяне на нивото на fT4. При централен хипотиреоидизъм (вторичен) нивото на fT4 е понижено, а на ТСХ е нормално или понижено. При първичен хипотиреоидизъм нивото на fT4 е понижено, а на ТСХ – високо. Нивото на fT4, а не на ТСХ, се проследява при пациентите, които приемат тиреостатични медикаменти или са провели радиоiodтерапия или тиреоидектомия по повод на хипертиреоидизъм, с цел ранно откриване на хипотиреоидизма при тях, тъй като нивото на ТСХ може да остане потиснато месеци след лечението на хипертиреоидизма. При проследяване на пациентите на лечение с левотироксин, кръвта за изследването трябва да бъде взета преди пациентът да е приел хапчето си за деня, тъй като в противен случай нивото на fT4 ще бъде преходно повишено с около 20% от действителното. В едно проучване върху пациенти с изцяло отстранена щитовидна жлеза е проследено как приемът на левотироксин повлиява нивото на изследваните хормони – пикът на ТТ4 бил на 2½ час, а на fT4 – на 3½ час от приема на медикамента. Нивото на ТТ4 останало високо около 1 час, а на fT4 – около 9 часа.

При бременни се препоръчва измерването на ТТ4. Референтната граница се преизчислява – от края на първи триместър до края на бременността тя се получава, като нормалното ниво на ТТ4 при небременни жени се умножи по 1,5. Измерването на fT4 не се препоръчва за оценка на тиреоидната функция при бременни, защото през бременността Т4СГ е повишен и fT4 може да бъде отчетен като по-нисък по тази причина. Освен това референтните граници за fT4 следва да са метод-специфични и триместър-специфични, но те не са повсеместно установени и стандартизирани.

Около 99,7% от трийодтиронина се свързват със серумните протеини, предимно с Т4СГ. Измерването на общия и свободния трийодтиронин (ТТ3 и fТ3) има ниска информативна стойност при

хипотиреозидизъм. Нивата им често са нормални поради свръхстимулацията на останалата функционираща жлеза от компенсаторно повишения ТСХ и поради активиране на тип 2 йодтиронин дейодиназата. Освен това при липса на заболяване на щитовидната жлеза нивото на Т3 често е понижено, ако е налице друго тежко заболяване (затруднена е периферната конверсия на Т4 в Т3 и е ускорено деактивирането на тиреоидните хормони).

Изследването на ТСХ е необходимо в следните случаи: – скрининг за нарушена функция на щитовидната жлеза; – оценка на ефекта от субституиращата терапия при първичен хипотиреозидизъм; – когато се провежда супресивна терапия по повод фоликуларен карцином на щитовидната жлеза.

Нивото на ТСХ варира през деня, като стойностите му се променят до 50% от средната му стойност. Нивото му е най-ниско следобед и най-високо вечер преди заспиване. Наскоро изследователи проследяват нивото на ТСХ в последователни дни по едно и също време от деня и отчитат до 40% вариации при отделните измервания. По тази причина различните стойности на ТСХ при един и същ индивид, ако се намират в референтните граници, не е задължително да бъдат проява на заболяване.

Нивото на ТСХ чувствително се променя при минимални промени в fT4, така че ТСХ е и най-ранният показател за започнало изменение в тиреоидната функция. В американското проучване NHANES III е изследвана популация „свободна от болест“ – доброволци, които отричат тиреоидно заболяване или гуша и не приемат тиреоидни хормони. Определената за горна референтна граница на ТСХ е 4,5 mIU/ml. От тази популация е подбрана представителна извадка – изключени са всички бременни, всички с лабораторни данни за хипер- или хипотиреозидизъм, всички с позитивни титри на тиреоидните антитела и всички, приемащи естрогени, андрогени или литий. Горната референтна граница на ТСХ била 4,12 mIU/ml. Тази горна референтна граница за ТСХ обаче може да не е приложима в региони с йоден дефицит, дори в тях да е провеждана повсеместна йодна суплементация в продължение на 20 години.

Всъщност зад референтните граници на ТСХ се крият много уловки. Наскоро учените отново са изследвали представителната извадка от проучването NHANES III и са

определили референтни граници за ТСХ, съобразени с пола, възрастта и етническият произход. За афроамериканците 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. Телесното тегло, имунологичният статус и уринната екскреция на йод нямали отношение към тези стойности.

От друга страна, според National Academy of Clinical Biochemists, 95% от здравото население (без тиреоидно заболяване) има стойност на ТСХ < 2,5 mIU/ml. Това поражда идеята именно тази да бъде горната референтна граница на хормона. При липса на АТЗ обаче 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. Ето защо за някои субпопулации от населението референтните граници за ТСХ може би трябва да се стеснят, но за други, в частност възрастното население – те следва да се разширят. Според авторите не всички пациенти, които имат леко повишено ниво на ТСХ, са хипотиреоидни и следователно не всички се нуждаят от хормонална терапия. В таблица 3 са представени горнограничните стойности на ТСХ според някои организации и за някои специфични групи от популацията.

Таблица 3. Горна референтна граница на ТСХ

Група/проучване	Горна граница на ТСХ	Коментар
NACB	2.5 mIU/L	При липса на доказателства за тиреоидно заболяване
NHANES III – популация „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 заболяване, антитиреоидни антитела – отр.; не приемат медикаменти за лечение на тиреоидни заболявания; нормална ехографска находка – липсват възли или белези на тиреоидит
Бременност I триместър	2.0-2.5 mIU/L	
Бременност II триместър	3.0 mIU/L	
Бременност III триместър	3.5 mIU/L	

Интерпретацията на лабораторните резултати е трудна, когато нивото на ТСХ се изследва при хоспитализирани пациенти. То може да бъде извън нормата при липса на тиреоидна патология, на фона на друго тежко заболяване и особено при критично болни пациенти. При критично болни пациенти понякога ТСХ е потиснато < 0,1 mIU/ml, а fT4 е под референтната граница – констелация, имитираща централен хипотиреоидизъм, като вероятността за подобна находка се повишава, ако на пациента се прилагат допамин или глюкокортикоиди във фармакологични дози. Подобна констелация се среща и при анорексия невроза. Освен това нивото на ТСХ може да се повиши във възстановителната фаза на някое нетиреоидно заболяване, но обикновено стойността му е под 20 mIU/ml. Следователно изследването на ТСХ при хоспитализирани пациенти трябва да се предприема само при съмнение за заболяване на щитовидната жлеза.

По време на бременност настъпват някои физиологични промени. Нивото на ТСХ се понижава през първия триместър, рядко е под 0,1 mIU/ml, поради нарастване на концентрацията на човешкия хорионгонадотропин, който има стимулиращ ефект,

подобен на ТСХ. През втория триместър ТСХ се възвръща към нормалната си стойност.

Секрецията на ТСХ може да бъде потисната от подкожното приложение на октреотид, което обаче не води до траен централен хипотиреозидизъм. Пероралното приложение на бексаротен (противотуморно лекарство за лечение на лимфом и някои видове карциноми) почти винаги води до такъв. При централен хипотиреозидизъм, дължащ се на нефункциониращ аденом на хипофизата, е възможно нивото на ТСХ да е леко повишено от порядъка на 6-7 mIU/ml. Причината за това е секрецията на биологично неактивни изоформи на ТСХ от аденома. Нивото на ТСХ е повишено още 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 може да бъде фалшиво повишено при наличие на хетерофилни антитела, ревматоиден фактор или аутоимунни анти-ТСХ антитела.

Скрининг за хипотиреозидизъм

За да се провежда масов скрининг за дадено състояние (заболяване), то трябва да отговаря на четири критерия: да е с висока честота и съответно със социална значимост; ранното му откриване да е възможно само чрез активно търсене; диагнозата да се поставя лесно с бърз и чувствителен метод; лечението да бъде безопасно и ефективно. Все още няма ясни препоръки относно провеждането на скрининг за хипотиреозидизъм. Според АТА всички възрастни над 35-годишна възраст подлежат на масов скрининг през 5-годишни интервали. Членовете на ААСЕ се ориентират към по-възрастните пациенти, най-вече към жените, но не конкретизират възрастта за започване на скрининга. В таблица 4 са представени повечето становища по този нерешен въпрос.

Таблица 4. Препоръки на 8 организации, касаещи скрининга на бессимптомни възрастни за наличие на хипотиреозидизъм

Организация	Препоръки за скрининг
АТА	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 анамнеза за тиреоидно заболяване трябва да започнат да се изследват от 19-годишна 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 здравето възрастно население е неоправдан

Въпреки че липсва консенсусно становище относно масовия скрининг за хипотиреоидизъм, съществуват аргументи в подкрепа на агресивното му търсене при групите с по-висок риск: 1) при автоимунно заболяване, например ЗД тип 1; 2) при пернициозна анемия; 3) когато роднина от първа линия е с АТЗ; 4) при 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) при операция на щитовидната жлеза в миналото или данни за нарушена функция на жлезата в миналото; 6) при патологична находка от изследване на щитовидната жлеза (физикално, ехографско и др.); 7) при психично заболяване; 8) при прием на амиодарон или литий; 9) при пациенти със следните диагнози (кодове по МКБ-9, които подкрепят изследването на ТСХ): 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?

Пациентите с първичен хипотиреоидизъм и стойност на ТСХ над 10 mIU/L трябва да бъдат лекувани с левотироксин и по този въпрос съществува единно становище, но кои пациенти със стойност на ТСХ между 4.5 и 10 mIU/L ще имат полза от такова лечение, не е съвсем ясно. Много проучвания установяват, че 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. Въпреки това все още няма достатъчно клинични данни, които да подкрепят лечението на пациенти със субклиничен хипотиреоидизъм и ниво на ТСХ между 2.5 и 4.5 mIU/L. Бременните жени вероятно са единственото изключение. Честотата на спонтанните аборти преди 20-ата гестационна седмица и мъртворажданията след този период е повишена при жени, които са негативни за антииреоидни антитела и имат стойност на ТСХ между 2.5 и 5.0 mIU/L.

Лечението на хипотиреоидизма следва да се провежда с левотироксин (синтетични T4 натриеви препарати). Отскоро има и капсули, съдържащи течност и неактивните компоненти желатин и глицерин. Поради уникалността на всеки препарат и липсата 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. Според някои проучвания различните лекарствени форми, съдържащи T4, се разтварят различно добре при попадане в стомаха и това се обяснява с по-силното влияние на стомашната киселинност върху разтворимостта на някои от тях. Препаратът Tirosint показва най-малка зависимост от pH на разтвора. По-скорошни проучвания (макар и с кратка продължителност) не потвърждават клиничната значимост на тези факти, тъй като прилагането на H2 блокери или блокери на протонната помпа не довежда до по-добри клинични резултати.

Комбинираната T4+T3 терапия няма установени предимства пред монотерапията с T4. Нещо повече, не е ясно какво трябва да бъде съотношението между T4 и T3 (1:4 или 1:3).

Изсушеният екстракт от свинска или говежда щитовидна жлеза съдържа комбинация от T4 и T3, съотношението между които варира в различните търговски продукти. Най-често прилаганият продукт е Armour Thyroid, който представлява екстракт от свинска щитовидна жлеза и съдържа T4 и T3 в съотношение около 4:1. Приложението на подобни продукти не е добре проучено.

Дневната доза T4 се определя индивидуално съобразно възрастта, телесното тегло и пола на пациента. Най-точно тя може да бъде изчислена спрямо идеалното телесно тегло, тъй като „сухото“ телесно тегло на пациента се явява предиктор на бъдещите му ежедневни нужди. Едно скорошно проучване потвърждава, че индивиди с еднакво телесно тегло могат да имат различни дневни нужди от хормонален препарат – жените с повишено тегло са имали нужда от по-голяма доза спрямо мъжете. Подобно предиктивно значение не се доказва по отношение на възрастта. Полът се приема за независим фактор при определяне на дневните нужди. Необходимо е да се отбележи, че пациентите в това проучване не са били групирани според тежестта на хипотиреоидизма им.

При оскъдна собствена остатъчна тиреоидна функция дневните нужди от хормонално заместване са около 1,6 µg/kg левотироксин. Пациентите, които са практически атиреоидни (след тотална тиреоидектомия и/или радиойодаблация), както и тези с централен хипотиреоидизъм, може да се нуждаят от високи дози T4, докато в други случаи – при субклиничен хипотиреоидизъм или след лечение на базедова болест, дневните нужди могат да са по-малки. Лечението на младите здрави индивиди може да започне с пълната заместителна доза. Тя е показана и след планирано прекъсване на приема на левотироксин поради подготовка за образно изследване или лечение на карцином на щитовидната жлеза. В случаите на краткосрочни пропуски в лечението поради нехайство от страна на пациента например, също може да се даде пълната заместителна доза. Започването на хормоналното заместване направо с пълната необходима доза води до много по-бързо

нормализиране на ТСХ, но клиничното подобрене настъпва за същия период, за който би настъпило и при постепеното заместване. Пациентите със субклиничен хипотиреоидизъм не се нуждаят от пълна заместителна доза – от 25 до 75 µg левотироксин дневно обикновено са достатъчни. Понякога се налага прилагане на по-високи дози – при по-високи изходни стойности на ТСХ. В едно рандомизирано контролирано проучване се използват фиксирани дози Т4 според нивото на ТСХ. Приложена е следната схема: 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. След два месеца при пациентите се наложило само минимално коригиране на дозата за постигане на еутиреоидизъм.

Инструкцията, как да се приема левотироксин, е не по-малко важна от дозирането му. Много проучвания сравняват кога хормоналният препарат ще се абсорбира най-пълноценно. Схематично усвояемостта на левотироксин може да се степенува така („>” да се разбира „по-добре”): 60 min преди закуска >= 4 h след вечеря на празен стомах > 2 h след вечеря > 20 min преди закуска. Знае се също, че Т4 се абсорбира по-добре 4 часа след вечеря, отколкото 30 min преди закуска, а дали най-добро усвояване се постига, ако лекарството се приеме 60 min преди закуска или 4 h след последното хранене за деня на празен стомах, не е проучвано все още. С цел улесняване на комплайънса пациентът може да бъде посъветван да приема редовно хормоналният препарат, приблизително по едно и също време всеки ден – „сутрин между 60 и 30 min преди закуска с чаша вода”.

Продуктът трябва да се съхранява правилно – на стайна температура около 20-25°C, защитен от пряка слънчева светлина и влага. Много лекарства повлияват абсорбцията на левотироксин. В таблици 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 и 5.5 са изброени различни медикаменти и състояния, които оказват влияние върху тиреоидната функция. Бременност, малабсорбция, различни видове лекарства, прилагани продължително време или само като диагностичен способ, както и много хранителни добавки, могат както да предизвикат промяна в тиреоидния статус, така и да не повлияят функцията на щитовидната жлеза. Например оралните хормонални контрацептиви повишават нивото на тироксин-свързващия глобулин (ТВГ) (съответно се понижава нивото на fT4). Докато при един човек с

еутиреоиден статус и нормален тиреоиден резерв те няма да оказват влияние, при граничен тиреоиден резерв или изявен вече хипотиреоидизъм това е напълно възможно. Сред често употребяваните медикаменти следва да се отбележат ГКС и амиодарон. Широко прилаганите сулфонамиди и сулфанилурейни препарати, както и сокът от грейпфрут имат по-слабо значение, що се отнася до тиреоидния статус. В много случаи механизмът, по който дадено лекарствено средство повлиява тиреоидната функция, не е установен. Ефектът, който предизвиква даден медикамент или дадено състояние върху тиреоидната функция може да наложи често проследяване, регулиране на дозата на хормоналния препарат или промяна на времето и последователността на прием на левотироксин спрямо останалите медикаменти.

Таблица 5.1. Фактори, оказващи влияние върху абсорбцията на левотироксин

Медикаменти – секвестранти на жлъчната киселина (Cholestyramine, Colestipol, Colesevelam); Sucralfate; Kayexelate; орални бифосфонати; PPI (инхибитори на протонната помпа); Raloxifene; железен сулфат; калциеви препарати – цитрат, карбонат, ацетат; 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; хранителни добавки за новородени, съдържащи соя. Приемът на левотироксин с каквато и да е храна намалява абсорбцията му

Таблица 5.2. Фактори (медикаменти), оказващи влияние върху производството и секрецията на щитовидните хормони

<p>Директни и индиректни ефекти върху щитовидната жлеза</p> <ul style="list-style-type: none"> – Йодна каптация – йод-съдържащи препарати, водорасли, амиодарон, етионамид, йодни контрастни вещества (Iodate, Iopanoic Acid), перхлорат. – Синтез на щитовидни хормони – йод-съдържащи препарати, водорасли, амиодарон, тионамиди (Carbimazole, Methimazole, PTU), йодни контрастни вещества (Iodate, 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, Alemtuzumab, Denileukin diftioxin (прилага се при някои лимфопрлиферативни заболявания); – подобряват се от: глюкокортикоиди (ГКС);
--

– Базедова болест – изява на болестта след приложение на: Interferon-alpha, HAART, Alemtuzumab; – подобряване на болестта от: ГКС

Таблица 5.3. Директни и индиректни ефекти върху хипоталамо-хипофизната 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 авансирал меланом.

Таблица 5.4. Повишен клирънс

Повишаване на клирънса на тиреоидни хормони при приложение на: Phenobarbital, Phenytoin, Primidone, Carbamazepine, Oxacarbazepine, Rifampin, Sertaline, Imatinib, Sunitinib, Quetiapine, Stavudine, Nevirapine, растежен хормон.

Таблица 5.5. Периферен метаболизъм

ГКС, амиодарон, PTU, бета-блокери (Propranolol, Nadolol), йодни контрастни вещества (Iodate, Iopanoic Acid), IL-6, Clomipramine

Тъй като около 70% левотироксин се абсорбират след перорално приложение, индивидите, които не могат да преглъщат, следва да получат около 70% от обичайната доза (или по-малко) левотироксин интравенозно. През назогастрална сонда може да се приложи стрит на ситно левотироксин, разтворен във вода. В оптималния вариант ентералното хранене следва да бъде прекратено няколко часа преди това и възобновено най-рано след 1 h. Когато ентералното хранене не е възможно да бъде прекъснато, се пристъпва към формите за венозно приложение, които за съжаление не са повсеместно достъпни.

Регулирането на дозата левотироксин се извършва съобразно нивото на ТСХ, измервано на 4-8 седмици. Регулиране през такъв кратък интервал се извършва в случаите на започване на лечение (първоначална доза), при титриране на дозата и при смяна на препарата, съдържащ Т4 (лекарствената форма). При начална доза левотироксин 75 или 50 µg нивото на ТСХ може да

спадне още през първия месец след започване на терапията. При титриране на по-малки дози може да са необходими два или повече месеца преди нивото на ТСХ да започне да се стабилизира. Когато е необходимо увеличаване на дозата, първоначално се нанасят леки корекции – увеличение с 12,5 – 25 µg от дневната доза, **но дори и по-фини корекции могат да бъдат необходими за достигане на желаната стойност на ТСХ.**

При лечение на централен хипотиреозизъм дневната доза левотироксин е приблизително 1,6 µg/kg. Проследява се нивото на fT4, изследвано сутрин „на чисто“ – преди да е взета таблетката за деня. Целта на терапията е да се достигне стойност на fT4 в горната половина на нормата.

Някои от клиничните находки при хипотиреозизъм, например кожните промени, могат да се повлияят от лечението едва 3-6 месеца след нормализирането на ТСХ. След като се постигне трайно еутиреоидно състояние, повечето автори препоръчват проследяването да продължи на по-дълги интервали – на 6 и след това на 12 месеца. Някои автори обаче смятат за по-удачно проследяването да продължи на по-чести интервали, което ще гарантира съучастието на пациента.

Собствената тиреоидна функция може да намалее с времето и това налага допълнителни корекции в хормоналната дозировка. По време на бременност нуждите на организма от тиреоидни хормони временно се повишават, а след раждането се връщат към обичайните. Регулиране на дозата се налага и когато към терапията се добавят или се премахват медикаменти, имащи отношение към абсорбцията или свързването на левотироксин с плазмените протеини, както и медикаменти, повлияващи метаболизма. След като се въведе или се спре подобен медикамент, при пациент, приемащ левотироксин, редно е нивото на ТСХ да се проследи след 4-8 седмици, след което на всеки 4-8 седмици, докато се постигне трайно еутиреоидно състояние на фона на една и съща доза левотироксин.

Намаляване на хормоналните нужди се наблюдава с напредване на възрастта и при значителна загуба на тегло. Въпреки че абсорбцията на T4 е намалена при възрастните хора, при тях е понижено и „сухото телесно тегло“ и затова дневната им доза T4, изчислена на килограм дневно, е с 20-25% по-малка от

дозата при по-младите пациенти. **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. Налага се стриктно проследяване за новопоявила се гръдна болка. Стенокардната симптоматика може да затрудни постигането на еутиреоидизъм. От друга страна, именно субституцията с левотироксин (в оптимални за индивида дози) ще повлияе положително ангиосклерозата, засягаща и коронарните артерии. Аортокоронарен байпас по спешност поради нестабилна ангина или оклузия на лявата коронарна артерия може безопасно да бъде извършен при пациенти с умеренотезък до тежък хипотиреоидизъм, но планираните пациенти (неспешни) следва първо да са в еутиреоидно състояние.

Влошаването (обострянето) на надбъбречната недостатъчност за първи път е описано преди повече от 70 години при пациенти с централен хипотиреоидизъм. Въпреки че надбъбречната недостатъчност е рядко срещана, при такова заболяване, независимо дали първично или централно обусловено, както и при съмнение, трябва да бъде приложен хидрокортизон в достатъчни дози. Приложението му продължава до отхвърляне на диагнозата надбъбречна недостатъчност. Констелацията повишено ниво на ТСХ и нормална серумна концентрация на fT4 може да се наблюдава както при субклиничен хипотиреоидизъм, така и при надбъбречна недостатъчност. При надбъбречна недостатъчност заместването с хидрокортизон води до нормализиране на ТСХ.

Пациентите, които приемат много високи дози левотироксин (> 200 µg/дневно), може да не съучастват адекватно в лечебния процес или да имат някакъв синдром на малабсорбция. Първото е много по-често срещано. Идеалният вариант би бил пациентът да приема дневната си доза левотироксин ежедневно. В случаи на пропуск обаче той трябва да знае, че трябва да приеме пропуснатите дози в момента, в който осъзнае пропуска си, **и това следва да стане или веднага (в един ден), или през следващите дни**. При пациенти, които имат сериозен проблем с придържането към терапията, се практикува и седмично дозиране на T4 (дозата за 7 дни се приема наведнъж), като подходът има

сходен профил на безопасност в сравнение с конвенционалния, свързан е с добри клинични резултати и поддържане на приемливо ниво на ТСХ.

Проблемите, свързани със синдром на малабсорбция и прием на различни медикаменти, са представени схематично в таблици 5.1 – 5.5.

Важно е да бъдат взети мерки и в насока избягване на предозиране на хормоналния препарат. Това се наблюдава при 20% от приемащите тиреоидни хормони. Нежеланите последици от предозирането на левотироксин – от съвсем леко до грубо предозиране, са симптоми от страна на сърдечно-съдовата система, костно-мускулната система и възможни прояви на афективно разстройство. Възрастните пациенти са по-склонни към поява на предсърдно мъждене. Постменопаузните жени (които са голям процент от жените, приемащи тиреоидни хормони) са изложени на сериозен риск от допълнително ускоряване на костния метаболизъм и загуба на костна минерална плътност.

Проследяване на ефекта от лечението

Най-информативният показател при лечението на първичния хипотиреоидизъм е нивото на ТСХ. Общият Т4 и свободните фракции на тиреоидните хормони не са достатъчно специфични показатели. Същото се отнася и за клиничните критерии. Освен това 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. Към момента референтните стойности за ТСХ са 0,45 – 4,12 mIU/L. Те не се приемат повсеместно, тъй като някои автори и организации предлагат горната референтна граница на ТСХ да бъде 2,5 или 3,0 mIU/L, обосновавайки се с факта, че при определянето на референтните стойности за ТСХ в популационната извадка са били включени много индивиди със стойност между 3,1 и 4,12 mIU/L и това е довело до отклонение на кривата на нормата вдясно. Към момента няма основание да се прилагат по-ниски стойности за горна граница на ТСХ поради липса на доказателства за ползата от това. Прицелните стойности за ТСХ се различават единствено при бременни жени.

Тези препоръки не разискват поведението при високодиференциран рак на щитовидната жлеза, гуша и нодозни заболявания.

Съпътстващи заболявания или състояния и хипотиреоидизъм

Освен бременността, за която са разработени отделни препоръки на поведение, има и някои други състояния, представляващи интерес за практикуващия клиницист. Всички пациенти със **захарен диабет** трябва да бъдат изследвани за гуша. Около 10% от пациентите със ЗД тип 1 ще развият хроничен тиреоидит (АТЗ) през живота си, а първата му изява може да бъде един субклиничен хипотиреоидизъм. Ето защо при пациенти със захарен диабет тип 1 е добре да се проследява нивото на ТСХ, като се използва високочувствителен метод, особено ако вече е обективизирана гуша или е установено друго аутоимунно заболяване. Много жени с **инфертилитет или менструални нарушения** всъщност имат подлежащ хроничен тиреоидит, който може да е съчетан със субклиничен или явен хипотиреоидизъм. Нещо повече, бременността при жени с повишен титър на ТРО антителата, дори и при еутиреоиден статус, по-често завършва със спонтанен аборт, сравнено с ТРО антитела-негативните пациентки. Интерес представлява съчетанието **хипотиреоидизъм и затлъстяване**, което в съзнанието на масата клиницисти е една логична находка. Независимо от това, следва да се подчертае, че при изявен хипотиреоидизъм апетитът може да бъде силно потиснат, а близките до микседемна кома състояния да се изявят с отслабване на тегло. Освен това явният хипотиреоидизъм не е по-чест при пациентите със затлъстяване, сравнено с останалата популация. Посланието на авторите е, че от хипотиреоидизъм не се пълнее, а покачването на теглото се дължи най-вече на повишената задръжка на течности. Значителното отслабване, наблюдавано от клиницистите след овладяване на микседема преди десетилетия, е отново ефект, свързан с мобилизирането на задръжаните течности. Това е доказано в едно скорошно едногодишно проспективно проучване, в което били изследвани лица с новооткрит хипотиреоидизъм, със средно ниво на ТСХ в началото на изследването около 102 mIU/L. Някои автори

подкрепят връзката между хипотиреозидизма и индекса на телесна маса, други – не. Несъмнено затлъстяването оказва влияние върху хипоталамо-хипофизо-щитовидната ос. Това добре се вижда при възрастни пациенти и деца с болестно затлъстяване, при които нивото на ТСХ е леко повишено. При тях могат да се визуализират промени в структурата на щитовидната жлеза, насочващи към хроничен тиреоидит, без да има повишение на антитиреоидните антитела или ниски нива на тиреоидните хормони. **Следователно при пациенти с болестно затлъстяване диагнозата субклиничен хипотиреозидизъм трябва да се поставя много внимателно!**

Като изключим споменатото преразпределение на задържаните течности и усилената диуреза, отслабването след започване на лечение с левотироксин поради хипотиреозидизъм не може да се оцени с по-силни думи от умерено, дори и в случаите на силно изразен хипотиреозидизъм. Освен това авторите апелират да не се прилагат супратерапевтични дози левотироксин при пациенти със затлъстяване, със или без хипотиреозидизъм. Този подход не може да бъде част от програмите за редуциране на теглото и отдавна е изоставен. Предозирането на левотироксин има негативен ефект върху сърдечно-съдовата, мускулно-скелетната и други системи, може да индуцира психични промени с афективен компонент. Това, което трябва да направи лекарят, е да предупреди пациента, че промяната в тиреоидния статус би могла да окаже влияние върху контрола на телесното тегло.

Има пациенти, които са с толкова богата клинична картина, че хипотиреоидният статус изглежда лесно откриваем. При част от тях обаче лабораторните резултати свидетелстват за еутиреоидно състояние. В тези случаи не се препоръчва започване на лечение с левотироксин поради риск от субклиничен или явен хипертиреозидизъм, който в едно проучване бил около 20%.

При всеки пациент с **депресия** трябва да се обсъди възможността за тиреоидна дисфункция – субклиничен или изявен хипотиреозидизъм. Всъщност малък процент от пациентите с депресия имат първичен хипотиреозидизъм – субклиничен или изявен. Хората с аутоимунно тиреоидно заболяване са по-склонни към депресивни разстройства, както и

жените с постпартален тиреоидит, независимо от това дали хипотиреоидизмът е лекуван, или не.

Всички пациенти, приемащи литиеви препарати, подлежат на периодична оценка на тиреоидната функция, тъй като литият може да индуцира поява на гуша и хипотиреоидизъм. В психиатричната практика пациенти с депресия понякога са лекувани едновременно с антидепресанти и тиреоидни хормони, независимо че е налице еутиреоиден статус. Няма убедителни доказателства, че тиреоидните хормони самостоятелно имат някаква роля в облекчаването на депресията при такива пациенти.

Особена група пациенти са всички **хоспитализирани** лица с хронично протичащо **нетиреоидно заболяване**, както и приеманите поради тежко, остро настъпило състояние. Дори и да бъдат изследвани, показателите на тиреоидната функция могат да покажат подвеждащи отклонения. Приложението на ГКС, допамин или амиодарон при тези пациенти допълнително усложнява интерпретацията на резултатите. Нещо повече, тежките заболявания и гладуването поставят организма в условия на стрес. Задействат се компенсаторни механизми, целящи намален разход на енергия. Установяват се ниски серумни нива на Т3 при нормални или ниски нива на Т4 и ТСХ. Ето защо при липса на отчетлив хипотиреоидизъм лечението на тези пациенти следва да бъде концентрирано върху преодоляване на острото състояние. Прилагането на Т3 или Т4 по принцип не се препоръчва. В литературата има описани случаи, които повдигат въпроса, дали прилагането на тиреоидни хормони при нетиреоидни заболявания може да бъде полезно. Интравенозен Т3 с успех се прилага при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, при които серумното ниво на Т3 е ниско. В тези случаи преди започване на лечение с тиреоидни хормони е необходима оценка от ендокринолог.

Йод и селен – кратки данни

Йодът се използва в лечението на хипертиреоидизма и рака на щитовидната жлеза – под формата на радиоактивен йод. Хранителните добавки, представляващи екстракт от кафяви водорасли („келп“), съдържат 150-250 µg йод в капсула, доза, надхвърляща препоръчаната ежедневна суплементираща доза

йод за регионите без йоден дефицит. Препоръчва се приемът на 150 µg йод дневно, а за бременните и кърмещите жени – между 200 и 300 µg. Продължителният прием на „келп“ може да индуцира повишаване на ТСХ при еутиреоидните лица, а при хроничен тиреоидит (тиреоидит на Хашимото) рискът е още по-голям. В основата на тиреоидита на Хашимото е заложен дефект в органификацията на йода. Приемът на голямо количество йод индуцира тежък хипотиреоидизъм, обозначаван като йоден микседем.

Селенът е незаменим минерал, участващ в структурата на редица селеноензими, включени в биохимичните процеси на дейодинация на тиреоидните хормони. Благоприятният ефект на селена върху автоимунните тиреоидни заболявания е проучван от много автори. В едно европейско проучване приложението на 200 µg селенометионин дневно е довело до намаляване на честотата на автоимунните тиреоидни заболявания, постпарталния тиреоидит и хипотиреоидизма. Други автори прилагат 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 това е една от причините, да не може да се определи универсална доза. Данните от метаанализ, изследващ ефекта на този микронутриент върху пациенти с тиреоидит на Хашимото, свидетелстват за намаляване на титъра на анти-ТРО антителата и за цялостното подобрение на субективните оплаквания, но не и за възможност от редукция на дозата на приемания левотироксин или забележима промяна в структурата на жлезата при ултразвуково изследване. Теоретично селенът би трябвало да има благоприятен ефект върху хипотиреоидизма и автоимунните тиреоидни заболявания, включително офталмопатията на Грейвс. Той вероятно има както превантивен, така и лечебен ефект. 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.

Кога е необходима консултация с ендокринолог?

Въпреки че повечето лекари могат да диагностицират и лекуват хипотиреоидизма, препоръчително е да се проведе консултация с ендокринолог в следните случаи/групи пациенти: – деца и подрастващи; – пациенти, които трудно постигат или

поддържат еутиреоидно състояние; – бременност; – планиране на бременност; – сърдечно-съдово заболяване; – структурни промени в жлезата – гуша, възли и други; – съпътстващи ендокринни заболявания като надбъбречна недостатъчност или хипопитуитаризъм; – необичайна констелация от резултати при изследване на тиреоидната функция; – по-редки причини за хипотиреоидизъм като някои от изброените в табл. 5.

Препоръки за поведение при хипотиреоидизъм – резюме

1. При пациенти със субклиничен хипотиреоидизъм могат да се изследват ТРО антитела. Очаква се всяка година 4,3% от ТРО антитела-позитивните и 2,6% от ТРО антитела-негативните пациенти със субклиничен да развият явен хипотиреоидизъм. Тази сравнително малка процентна разлика показва, че изследването на ТРО антителата има по-скоро предиктивна стойност. Позитивирането на тези антитела може и да не повлияе решението на клинициста дали да започне лечение, или не.

2. Изследването на ТРО антителата може да помогне в идентифицирането на „възлестите“ форми на аутоимунен тиреоидит.

3. ТРО антитела да се изследват и при пациентки с повторен аборт, със или без данни за инфертилитет (силна препоръка – А).

4. Бременните жени с анамнеза за базедова болест, лекувана оперативно или с радиоактивен йод, които са хипотиреоидни при забременяването, следва да изследват ТСХ-рецепторни антитела (ТРАБ, ТРАК) с високочувствителен метод през 20-26 гест. седмица или през първия триместър на бременността и при повишен титър – отново през 20-26 гест. седмица. Препоръката е силна (А) поради установената зависимост между високия ТРАБ и риска от поява на базедова болест при плода или новороденото.

5. Диагнозата хипотиреоидизъм не бива да се поставя само по скали за клинична оценка (А).

6. Релаксационното време на ахилесовия рефлекс, концентрацията на общия холестерол и на мускулните ензими не трябва да се използва за поставяне на диагнозата хипотиреоидизъм.

7. При оценката на пациенти с хипотиреоидизъм се изследват ТСХ и fT4. Изключение правят само бременните, при които информативна стойност имат ТСХ и общият тироксин – ТТ4. В оценката на fT4 се включва определяне на fT4 индекс (FTI) или изчислен fT4 (FTE) и определяне на концентрацията на fT4 с директен имунологичен метод без физическа сепарация, като се използва анти-T4 антители (А).

8. При проследяване на субституиращото лечение с левотироксин в някои случаи може да се изследват едновременно ТСХ и fT4.

9. При бременните жени освен ТСХ се изследват ТТ4 и FTI. Нивото на fT4 силно варира според използвания лабораторен метод и ако лабораторията не предостави триместър-специфични референтни стойности, изследването му практически е с ниска информативност.

10. За поставяне на диагнозата хипотиреоидизъм не бива да се използва измерването на серумното ниво на общия или свободния трийодтиронин (ТТ3 или fT3) (А).

11. При хоспитализирани пациенти не се препоръчва изследването на ТСХ, освен при клинично съмнение за заболяване на щитовидната жлеза. (Препоръката е повишена на силна поради големите икономически разходи и големия потенциал за грешка в интерпретирането на резултата, което има за последствие предприемането на неподходящо лечение.)

12. За поставяне на диагнозата централен хипотиреоидизъм, както и за проследяване на ефекта от лечението му, трябва да се изследва не нивото на ТСХ, а нивото на fT4 или fT4 индексът (А).

13. Нивото на ТСХ трябва да се изследва отново след 4-8 седмици след започване на лечение с левотироксин. Това следва да се прави при всяка следваща корекция на дозата левотироксин. След като е установена подходящата заместителна доза и е постигнато трайно еутиреоидно състояние, нивото на ТСХ трябва да се проследи отново след 6 месеца, след което на интервали от 1 година, ако клиничната ситуация не подсказва необходимост от по-често проследяване.

14.1. Общоприетата горна граница за ТСХ е 4.12 mIU/L за регионите без йоден дефицит. Това е стойността, която следва да се прилага в страните, в които не са достъпни висококчувствителните методи за определяне на ТСХ от трето

поколение, към които се предоставят и референтни стойности, съобразени с възрастта (А).

14.2. Общоприетите горни референтни стойности за ТСХ при бременни жени са: първи триместър – 2.5 mIU/L, втори триместър – 3.0 mIU/L, трети триместър – 3.5 mIU/L. Тези горногранични стойности следва да се прилагат в случаите, в които лабораторията не предоставя триместър-специфични референтни граници, съответстващи на използвания метод.

15. Започването на лечение с левотироксин трябва да се обсъди при пациенти с ниво на ТСХ > 10 mIU/L поради повишен риск от сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от ССЗ. (Тази препоръка от силна е понижена на по-слаба поради това, че не е приложима при всички пациенти и няма достатъчно проспективни проучвания.)

16. Субституиращо лечение с левотироксин може да се започне и при някои пациенти, при които нивото на ТСХ е между горната референтна граница, посочена от лабораторията, и 10 mIU/L. Това са пациентите, при които има клинична симптоматика, насочваща към хипотиреоидизъм, пациентите с висок титър на ТРО антителата и някои индивиди, с доказана атеросклероза или сърдечна недостатъчност или с множество рискови фактори за тези болести. (Тази препоръка също от силна е понижена на по-слаба по същите причини.)

17. Целта на заместителното лечение при хипотиреоидизъм е нормализиране на ТСХ в референтни граници. Референтните граници за ТСХ в регионите без йоден дефицит са 0,45-4,12 mIU/L. Изключение правят бременните жени. Различни могат да бъдат прицелните стойности и в някои други случаи, разисквани в текста. Ако лабораторията разполага с високочувствителен метод от трето поколение за определяне на ТСХ, предоставените от нея референтни стойности трябва да ръководят поведението на клинициста.

18. Прицелните стойности за ТСХ при бременни жени с хипотиреоидизъм са триместър-специфичните референтни граници на нормата, предоставени от лабораторията. Ако, такива няма, необходимо е лечението да има за цел нормализиране на ТСХ според общоприетите референтни граници, а такива са

налични за горната граница на нормата: първи триместър – 2.5 mIU/L, втори триместър – 3.0 mIU/L, трети триместър – 3.5 mIU/L.

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

19.1. Започването на лечение с левотироксин трябва да бъде обсъдено при 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 първия триместър на бременността; – планират скорошна бременност, вкл. чрез асистираните репродуктивни технологии – АРТ.

19.2. Започване на лечение с левотироксин може да се обсъди и при жени в репродуктивна възраст, които са бременни или планират скорошна бременност, при които ТСХ е в референтни граници. Това са жените с документирано повишение на титъра на ТРО антителата в миналото или в момента, които имат анамнеза за спонтанни аборти или данни за хипотиреоидизъм в миналото.

19.3. Лечение с левотироксин трябва да бъде започнато при жените в репродуктивна възраст, които са бременни или планират скорошна бременност, вкл. и чрез АРТ, които имат стойност на ТСХ > 2,5 mIU/L и повишен титър на ТРО антителата в момента или в миналото.

19.4. Бременните жени с повишен титър на ТРО антитела или ТСХ > 2,5 mIU/L, при които не е започнато лечение с левотироксин, трябва да бъдат проследявани на всеки 4 седмици от първата половина на бременността до 20-ата гест. седмица за развитие на хипотиреоидизъм.

Скрининг за хипотиреоидизъм при бременни и други специфични групи пациенти

20.1.1. Не е възприето нивото на ТСХ да се изследва рутинно при бременни жени или жени, планиращи бременност, вкл. и чрез АРТ.

20.1.2. Препоръчва се обаче „агресивно търсене“ на жените, планиращи бременност, при които има повишен риск за развитие на хипотиреоидизъм.

20.2. Скринингът за хипотиреоидизъм може да започне след 60-годишна възраст.

21. Препоръчва се „агресивно търсене“ на хипотиреоидизъм при лицата с повишен риск.

22.1. Лечението на хипотиреоидизма представлява монотерапия с левотироксин (Силна препоръка).

22.2 Няма достатъчно доказателства в полза на прилагането на комбинирано лечение с T3 и T4. (Все още има проучвания, в които се подчертава, че подобен подход може да бъде подходящ при определени групи пациенти.)

22.3. Комбинираната T3+T4 терапия не бива да се прилага при бременни или при планиращи бременност жени. (Възможна е потенциална вреда.)

22.4. Сухият екстракт от щитовидна жлеза не бива да се използва за лечение на хипотиреоидизъм. (Експертно мнение, прието единодушно.)

22.5. Хранителни добавки, съдържащи 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAС; tiratricol), не бива да се използват в лечението на хипотиреоидизма поради литературните данни за потенциална вреда.

22.6. Пациентите, които трябва да възобновят лечението си след прекъсване от по-малко от 6 седмици, могат да започнат направо с пълната заместителна доза, която са приемали преди 6 седмици. Изключение правят пациентите, които в този междинен период са преживели сърдечно-съдов инцидент или са отслабнали по-забележимо на тегло. (Експертно мнение, прието единодушно.)

22.7.1. При млади здрави пациенти с хипотиреоидизъм може да се започне лечение с пълната заместителна доза левотироксин.

22.7.2. В сравнение с изявения лечението на субклиничния хипотиреоидизъм по правило изисква прилагане на по-ниски начални дози левотироксин. Съобразно нивото на ТСХ дозата на левотироксин обикновено е между 25 и 75 µg дневно. Клиницистът се ръководи от нивото на ТСХ и от клиничното подобрение при регулиране на дневната доза.

22.8. При започване на заместително лечение при пациенти над 50-60-годишна възраст, липсата на сърдечно-съдова патология (коронарна съдова болест) позволява началната доза левотироксин да бъде 50 µg дневно. (Експертно мнение, прието единодушно.)

22.9. При комбинирана надбъбречнокорова недостатъчност и хипотиреоидизъм първо се замества глюкокортикоидният дефицит.

23. Приемът на левотироксин трябва да бъде 30-60 min преди закуска с вода или 4 h след последното хранене за деня. Медикаментът трябва да се съхранява според указанията и да не се приема с храна или други вещества или лекарства, влияещи върху абсорбцията му.

24. Лечението на централния хипотиреозизъм се контролира чрез проследяване на нивото на fT4, което следва да се поддържа в горната половина на нормата за използвания лабораторен метод (цели се стойност над средната на нормата). При повече от 50% от правилно лекуваните пациенти с централен хипотиреозизъм стойностите на fT4 са в този интервал.

25.1. Пациентките с хипотиреозизъм, които приемат левотироксин, трябва да изследват нивото си на ТСХ веднага след забременяване, за да може дозата на медикамента да бъде коригирана. Прицелната стойност на ТСХ е < 2,5 mIU/L през първия триместър.

25.2. Прицелни стойности на ТСХ – втори триместър < 3.0 mIU/L, трети триместър < 3.5 mIU/L. (Тази препоръка е по-слаба от горната поради липсата на достатъчно проспективни проучвания, доказващи ползата от постигането на посочените за втори и трети триместър прицелни стойности на ТСХ.)

25.3. Нивото на ТСХ (и на ТТ4) трябва да се проследява на всеки 4 седмици през първата половина на бременността и поне още веднъж между 26-32 гест. седмица. Дозата левотироксин се коригира според резултата.

26. Когато пациент, приемащ левотироксин по повод хипотиреозизъм, започне лечение с медикаменти, влияещи върху абсорбцията, бионаличността или метаболизирането на хормоналния препарат, нивото на ТСХ трябва да се проследи след 4-8 седмици (Силна препоръка).

27. Като изключим бременните жени, за които има доказателства, какви точно да бъдат прицелните стойности на ТСХ във всеки триместър по време на субституиращото лечение, при останалите пациенти няма такива доказателства. При тях се цели ТСХ да е в референтни граници, без да се конкретизират специфични стойности.

Кога пациентът трябва да бъде насочен към ендокринолог?

28. Лекарите без специалност ендокринология, които имат познания в насока диагностика и лечение на хипотиреоидизма, би следвало да могат да се грижат за повечето пациенти с първичен хипотиреоидизъм. Следните групи пациенти изискват консултация с ендокринолог: 1) деца и новородени; 2) пациенти, при които постигането и поддържането на трайно еутиреоидно състояние е затруднено; 3) бременни жени; 4) жени, планиращи забременяване; 5) хора със сърдечно заболяване; 6) при пациенти с гуша, възли или други структурни промени в щитовидната жлеза; 7) при други ендокринни заболявания, например на надбъбречната жлеза и хипофизата; 8) при необичайно съчетание на резултати от функционални изследвания на щитовидната жлеза.

Кои пациенти не бива да бъдат лекувани с тиреоидни хормони?

29. Не трябва да се започва лечение с тиреоидни хормони при наличие на симптоми, насочващи за хипотиреоидизъм, преди да има биохимично потвърждение на диагнозата!

30. Не трябва да се прилагат тиреоидни хормони за лечение на затлъстяване при еутиреоидни пациенти! Препоръката е повишена на силна (ниво А) поради потенциалната вреда за пациента.

31. Няма доказателства в подкрепа на прилагането на тиреоидни хормони за лечение на депресия при еутиреоидни пациенти.

Хранителни добавки

32.1. Хранителни добавки, съдържащи йод и храни, съдържащи големи количества йод, не бива да се прилагат като част от лечението при пациенти с хипотиреоидизъм, които живеят в региони без йоден дефицит.

32.2. Хранителни добавки, съдържащи йод (например извлечен от кафяви водорасли), не бива да се прилагат при бременни жени с йоден дефицит като средства за йодна суплементация (Експертно мнение, прието единодушно).

33. Не се препоръчва прилагането на селен с цел профилактика или лечение на хипотиреоидизъм.

34. Пациентите, които приемат хранителни добавки за хипотиреоидизъм, трябва да бъдат предупредени, че тези продукти не са лекарства и не се използват за лечение на

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