

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА
ОБМЯНАТА

ПРОЛАКТИНОМ (E22.1)

Пролактиномите са тумори, произхождащи от лактотрофите, синтезиращи и секретирани пролактин. В 65% от случаите са микроаденоми (предимно при жените), в 35 % от случаите - макроаденоми (по-чести при мъжете).Болшинството от пролактиномите са бенигнени тумори, малигнените варианти са изключително редки.

I. Диагноза

Диагностиката на пролактиномите се основава на лабораторните и визуализиращите методи.

1. **Лабораторна диагностика:** със съвременните китове е достатъчно еднократно определяне на нивото на серумния пролактин, но трябва да се има предвид, че пролактинът е стресов хормон! За да се избегне преданалитична лабораторна грешка, е необходимо кръвта да се вземе след 20 минути покой /в легнало или седналоположение/.
2. **Образна дигностика** – с най-голяма информативна стойност е магнитно-резонансната томография на хипоталамо-хипофизарна област с контрастно усилване наобраза.

II. Лечение

Лечението на хиперпролактинемията има 3 основни цели: 1. Възстановяване на гонадната функция; 2. Възстановяване на сексуалната функция; 3. Контрол и редукция на туморния обем.

Лекарствена терапия е терапия на първи избор при тези хипофизни тумори.Тя е базирана на физиологичната регулация на пролактиновата секреция – допаминовите D2-рецепторни агонисти (DA) са средство на първи избор при лечението на пролактиномите.

Bromocriptine tabl. 2,5 mg е с доказана ефективност и безопасност, но с чести нежелани реакции от хипотония, ортостатизъм и гастро-интестинални оплаквания, поради което се препоръчва ниска начална доза (1,25 мг вечер преди лягане) и постепенното ѝ покачване през 2-3 дни до постигане на оптимална доза. Обичайната дневна доза варира между 5 и 15 мг. Оптималната доза е индивидуална – това е дозата, която осигурава трайна нормопролактинемия, липса на клинична симптоматика и ефективна редукция на туморния обем.

При около 10% от пациентите се наблюдава резистентност към Бромокриптин, която се дефинира като неповлияваща се хиперпролактинемия в продължение на поне 3 месеца лечение на фона на доза от минимум 15 мг дневно.

Нежелани реакции: гадене, повръщане, световъртеж, хипотония с ортостатизъм,

умора. При лечение с високи дози са възможни някои редки нежелани реакции: халюцинации, обърканост, ксеростомия, констипация, дискинезия, крампи, зрителни нарушения.

Quinagolide tabl. 25, 50, 75 и 150 µg - не-ерготаминов дериват, който има две основни предимства пред Бромокриптин: може да се прилага в еднократен дневен прием и има по-добра поносимост. Вероятността за клапни лезии при по-високи дози е по-малка в сравнение с другите допаминови агонисти. Обичайната дневна доза при пролактином е 25 – 75 µg.

Cabergoline tabl. 0,5 mg е по-нов допаминов агонист, притежаващ три безспорни предимства пред Бромокриптин и Квинаголид: депо-ефект, който позволява двукратно и дори еднократно седмично приложение; по-добра поносимост и по-добър ефект по отношение на нормализиране на пролактинемията и редукция на туморния обем, доказани от няколко сравнителни проучвания. Началната доза е 0,5 мг седмично (в 1 или 2 приема), а оптималната терапевтична доза се достига чрез постепенно покачване с 0,5 мг седмично и ежесмесчен контрол на пролактина. Максималната дневна доза не трябва да превишава 3 мг, но такива дози почти никога не се използват при лечение на пролактином. В редки случаи на инвазивни агресивни тумори дозата може да достигне 4,5 – 5,0 мг седмично.

Нежелани реакции: същите като при Бромокриптин, но се изявяват много по-рядко

Контраиндикации: алергия към каберголин; чернодробна недостатъчност, анамнеза за токсикоза на бременността; фиброзна валвулопатия; психози; бременност и кърмене

До момента няма категорични данни за профибротичен ефект на Каберголин за разлика от пациентите с Паркинсонов синдром, при които обичайните лечебни дози на лекарството са десетократно по-високи. Независимо от това, специално внимание се изисква при пациентите с високи поддържащи дози, при които изходното и ежегодното ехокардиографски изследване саналожителни.

Хирургично лечение

Хирургичното лечение е средство на втори избор при пролактином, тъй като успеваемостта е подобна на тази при лекарствена терапия, но усложненията са значително по-чести /риноликворея, инсипиден диабет, менингит, хипопитуитаризъм/.

Индикациите за оперативно лечение са ограничени и включват:

1. Хипофизарна апоплексия (не всички случаи; по клинична преценка);
2. Неуспех от лечението с DA при макропролактином и желание за бременност;
3. Резистентност към лечението с допаминови агонисти;
4. Непоносимост към допаминови агонисти;
5. Изрично желание на пациента за оперативно лечение;

Лъчетерапия

Лъчетерапията е «терапия на отчаянието» при пролактином. От една страна,

пролактиномите са слабо лъчечувствителни тумори. От друга страна, лъчетерапията често се последва от изява на хипопитуитаризъм, чиито риск прогресивно нараства с всяка следваща година след извършването ѝ. По-редки, но изключително сериозни усложнения на лъчетерапията могат да бъдат: увреда на зрителния нерв, риск от инсулт и вторични мозъчни тумори.

Индикации за лъчетерапия: неуспех от комбинираното хирургично и лекарствена терапия при инвазивните макроаденоми и при изключително редките малигнени варианти.

III. Продължителност на лечението:

Според последните препоръки към спиране на лечението може да се пристъпи след трайно нормализиране на пролактиновите нива и липса на аденом при визуализиращите методи (магнитно-резонансна томография с контраст) за период от минимум 2 години. Въпреки тези препоръки, наблюдаваните рецидиви са в около 50% от случаите, като 90 % от тях са в първата година след спиране на лечението.

При инвазивните макроаденоми лечението на практика е доживотно.

IV. Проследяване в хода на лекарствената терапия

1. Лабораторен контрол:

Изследване на пролактин 1 месец след началото на лечението за преценка на дозата

Изследване на пролактин на 3 месеца при постигната нормопролактинемия

Изследване на пролактин на 3 месеца в първата година след спиране на лечението

2. Офталмологичен преглед

Включва визус, очни дъна и периметрия

1. Базално изследване /при поставяне на диагнозата/
2. На 6 месеца в хода на лечението
3. На 3 месеца в хода на бременност при жени с пролактином

3. Образна диагностика /МРТ с контрастна материя/

1. Базално изследване /при поставяне на диагнозата/
2. Ежегоден МРТ контрол при микроаденомите и неинвазивните макроаденоми
3. На 2 години при липса на динамика в хода на лечението с ДА примикроаденом
4. На 6 месеца в някои случаи на инвазивен макропролактином
5. Постоперативно /на 3ти месец/ след трансфаноидална аденомектомия
6. Ехокардиография: изходно и ежегодно в хода на лечението с допаминови агонисти, явяващи се агонисти и на 2Всубтип серотониновите рецептори /Каберголин – пълен агонист; Бромокриптин – парциален агонист/

Критерии за ефективност на лечението:

1. Клиничен критерий – липса на симптоматика /липса на галакторея; редовен менструален цикъл/;

2. Лабораторен критерий – трайно нормализиране на пролактиновите нива – да се изследва серумен пролактин на 3 месеца за контрол;
3. МРТ-обективизирано свиване на хипофизния аденом /в част от случаите с микропролактином до пълно изчезване на аденома при образно изследване/.

АКРОМЕГАЛИЯ (МКБ E22.0)

Акромегалията е клиничен синдром, резултат от повишена секреция на растежен хормон (РХ). РХ е от групата на соматомаотрофните хормони и се секретира от соматотрофите, разположени в предния дял на хипофизата /аденохипофизата/. Общата честота /болестността/ е между 60 и 120 на 1 000 000 население /за България – 90 на 1 000 000 население/. Годишна честота на новооткритите /заболеваемостта/ е 3-4 на 1 000 000 население. Съотношението Мъже/Жени е 1 : 1 /за България - 1 : 2/. Средната възраст на диагностициране е 40-45г.

Етиопатогенеза

Соматотропните аденоми са най-честа причина - над 95% от случаите. В около 20-40% от случаите са със смесена секреция и на Пролактин. Биват микроаденоми - около 25% при диагностицирането и макроаденоми - около 75% при диагностицирането. Рядка причина е ектопична секреция на ОХРХ /освобождаващ хормон на растежния хормон/ и още по-рядка е ектопична секреция директно на РХ. Най-честата причина за образуването на аденоми в хипофизата са генни мутации. Възможно е при някои случаи да се дължи на нарушен хипоталамичен контрол.

Клинична картина

Определя се от една страна от хиперсекрецията на РХ и свързаният с него IGF-I, който се произвежда основно в черния дроб. Това води до соматични и метаболитни промени. От друга страна туморният процес в хипофизата може да предизвика компресивна симптоматика, изразяваща се в хипопитуитаризъм, очни и неврологични нарушения.

Диагноза

При наличие на клинични данни се основава на висок IGF-I, РХ /случайна стойност/, както и липса на супресия в хода ОГТТ. При хормонално потвърждаване на диагнозата се преминава към образна диагностика - МРТ на хипофиза. Необходими са и допълнителни показатели, основно определящи изявата на усложнения на основния процес.

Лечение

Лечението на акромегалията е оперативно, консервативно и лъчетерапия.

I. Оперативното лечение е първостепенно средство за лечение на акромегалията. Извършва се по 2 метода:

1. Трансфеноидална аденомектомия – основен метод

Успехът на този метод при опитен екип е до 60% /преценено до 5 годишен период на проследяване/. При микроаденомите успеваемостта е до 70 – 85%. При макроаденомите тази успеваемост е до 25 - 30%, а при гигантските аденоми до 17% . При опитен екип, усложненията са редки до 3 – 6%. Изразяват се в хипопитуитаризъм, менингит, синусит, риноликворея.

2. Транскраниална аденомектомия:

Този достъп се използва много рядко, само при супраселарна компонента на тумора, обикновено като второстепенна операция след трансфеноидална аденомектомия.

II. Лекарствена терапия: използват се 2 групи лекарствени продукти:

Първа група - блокери на секрецията на РХ.

В тази група се включват две подгрупи:

1. Соматостатинови аналози (SSA)– използват се дългодействащи соматостатинови аналози:

- Sandostatin LAR – доза 20 – 40 мг/месечно
- Lanreotide - доза 60 – 120 мг/месечно
- Pasireotide LAR – доза 40 – 60 мг на 4 седмици интрамускулно

Нов мултирецепторен соматостатинов аналог с висок афинитет към SST1-, SST2-, SST3- и особено към SST5-рецепторите. Пасиреотид има по-силен инхибиторен ефект върху секрецията на растежния хормон от октреотид.

Ефективността на соматостатиновите аналози е до 60%, но достигане на критериите за пълна ремисия се постига при около 30% от пациентите.

Странични ефекти

Такива са: образуване на жлъчни камъни – 25%; влошаване на въглехидратния метаболизъм; алергии – 1-2%

Продължителността на лечението е пожизнено.

2. Допаминергични агонисти

Най-често използваният такъв продукт е Каберголин в доза до 4мг/седмично. По-рядко се използва Бромкриптин в доза до 15мг/дн. Техният ефект е значително по-слаб. На монотерапия с DA отговарят под 30% от болните, а критериите за пълна ремисия достигат до 10% от пациентите и то само при не много високи изходни нива на РХ и IGF-I.

Продължителността на лечението е пожизнено.

Втора група - рецепторен антагонист

Това е блокер на рецепторите за РХ. Налява синтеза на IGF-I. В тази група има само един продукт - Pegvisomant. Той е инжекционен препарат с дневна доза 10 – 40 мг. Прилага се подкожно. Неговата ефективност е до 65%, изявяваща се в нормализиране на IGF-I. Недостатък е, че не намалява туморния растеж в хипофизата.

Странични ефекти

Изявяват се в: хиперхидроза до 7% от пациентите; астения до 6%; главоболие до 6%; увеличаване на трансаминазите до 1%

Продължителността на лечението е доживотно.

4. Комбинирана лекарствена терапия – при пациентите, които частично отговарят на лечението с отделните групи препарати. Прилагат се индивидуализирани схеми.

Синергистични комбинации:

- SSA-соматостатинови аналози, DA-допаминоагонисти
- SSA,Pegvisomant
- SSA, DA,Pegvisomant
- DA,Pegvisomant

Продължителност на лечението - доживотно

III. Лъчелечение

Видове:

Фракционирано с ефективност до 75%, но с бавен ефект

Стереотактична хирургия с ефективност до 50%, но с относително по-бърз ефект.

Недостатък на тази терапия е бавно настъпващия ефект и многото странични ефекти.

Странични ефекти на лъчелечението са:

- хипопитуитаризъм
- увреждане на очните нерви
- некроза на мозъчна тъкан и функционални дефицити
- риск от развитие на злокачествени мозъчни тумори
- съдови мозъчни инциденти

Цел на лечението

- Овластяване на обемния процес /премахване на тумора, намаляване на обема му или спиране на нарастването му/, без нарушаване на нормалната хипофизарна функция
- Нормализиране на биохимичните показатели
- Достигане на нормална продължителност на живота за съответната популация
- Овластяване на клиничната картина, причинена от

хиперсоматотропизма и обемния процес

Цел – биохимични критерии за контрол на хиперсоматотропизма

- IGF-I – нормален за възрастта, пола и етноса /при лечение с Pegvisomant– единствен критерий/
- РХ случайна стойност - под 2,5мкг/л/ или под 1,0 мкг/л при измерване по WHO 98/574/
- РХ потиснат в хода на ОГТТ – под 1мкг/л или под 0,4 мкг/л при измерване по WHO 98/574/. Този тест не се препоръчва на фона на лекарствена терапия със соматостатинов аналог.

Акромегалията се характеризира с множество усложнения. Необходимо е лечение и на усложненията на заболяването. Такива са:

- Хипопитуитаризъм
- Безвкусен диабет
- Сърдечно - съдови усложнения, като най-честите от тях са артериалната хипертония и кардиомегалията/кардиомиопатия с последваща сърдечна недостатъчност.
- Захарен диабет
- Остеоартроза
- Туморообразуване /нодозна струма, полипи на колона и др./
- Сънна апнея

СИНДРОМ НА КУШИНГ (E24.0)

Определение: Ендогенният синдром на Кушинг /СК/ е клинично състояние, което е резултат на продължителна ексцесивна секреция на кортизол. То се характеризира със загуба на нормалния механизъм на обратна връзка на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и на нормалния циркадианен ритъм на кортизоловата секреция.

Класификация:

- *АКТХ зависим (80-85%):*

Болест на Cushing	68 %
Ектопичен АКТХ синдром	12 %
Ектопична секреция на КРХ	<1%
- *АКТХ независим (15-20%):*

Надбъбречен аденом	10%
Надбъбречен карцином	8 %
Микронодуларна хиперплазия	1%

Макронодуларна хиперплазия
КРХ – кортикотропин релизинг хормон

<1%

Лечение на синдром на Кушинг

АКТХ-зависима форма на синдрома на Кушинг

I. Лечебен алгоритъм при болест на Кушинг



Хирургично лечение на болест на Кушинг (БК): трансфеноидална аденомектомия (ТСА) - метод на избор

- Показания: доказана болест на Кушинг
- Усложнения:
 - Инсипиден диабет
 - Хипопитуитаризъм (парциален или панхипопитуитаризъм)
 - Усложнения, свързани с хирургическата интервенция: риноликворея, менингит, енцефалит ит.н.

Успеваемост:

- Микроаденом – ремисия 65-90% след ТСА.
- Макроаденом – ремисия < 65%, по-чести и по-ранни рецидиви след ТСА.
- При БК с нормален ЯМР – показана тотална или парциална хипофизектомия в случай, че интраоперативно не се визуализира аденома – по-рядко се постига

ремисия (~ 70%), по-чести усложнения.

Критерии за излекуване:

- Изследване през първата постоперативна седмица – сутрешен плазмен кортизол (Fpl)
 - F pl<50 nmol/l – ремисия 10% до 10г.
 - F pl>140 nmol/l на 6 седмица постоперативно – изисква допълнителни изследвания – при изключване на персистиращ СК- по-висок риск от рецидив в следващите години
 - Fpl 50-140 nmol/l - ремисия, не са с по-висок риск от рецидив в сравнение с тези с F pl<50nmol/l
- При разнопосочни резултати- изследване на свободен уринен кортизол(СУК)
 - СУК < 55 nmol/24h -ремисия
 - 55-276 nmol/24h – допълнителни изследвания
 - >276 nmol/24h – персистиращо заболяване

Терапевтично поведение при персистираща активност на болестта след ТСА

1. Реоперация - ТСА - по-нисък % на ремисия (50-70% срещу 65-90%) и по-висок % усложнения. Препоръчва се реоперация възможно най-скоро след доказване на персистиращата активност на болестта.

2. Лъчетерапия – класическа или стереотаксична радиохирургия: ремисия в 50-60% в рамките на 3-5 г. Лъчетерапията не се препоръчва като първостепенно лечение. Показана само при персистираща активност на заболяването. Ефектът настъпва след 1-2 години. Усложнения: хипопитуитаризъм; зрителни, слухови нарушения; главоболие; вторични тумори в полето на облъчване - менингеоми и др.; повишена мозъчно-съдова смъртност!

3. Билатерална адреналектомия: необходимо стриктно проследяване на нивата на АКТХ и ЯМР на хипофиза (риск от синдром на Нелсон). Не се препоръчва превантивна лъчетерапия!

Лекарствена терапия

Мястото на лекарствената терапия:

- При неуспех от оперативно лечение или при неоперабилен рецидив;
- В очакване изява на ефекта на лъчетерапията;
- Първостепенно – за подготовка на болните за операция.
- Палиативно лечение.
- Видове лекарствена терапия:
 1. Лечение насочено срещу процеса в надбъбречните жлези. Блокери на

стероидогенезата

- Второстепенно лечение след ТСА при болест на Кушинг с/без лечение
 - Първостепенно лечение при ектопичен АКТХ синдром и неясно първично огнище
 - Допълнително лечение при надбъбречен карцином
2. Лекарствена терапия, насочено срещу тумора на хипофизата.
- При болни с болест на Кушинг противопоказани за ТСА или с персистиращо заболяване след ТСА
3. Блокери на глюкокортикоидните рецептори – болни със съпътстващ захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс, при които е противопоказано оперативно лечение или които са с персистиращо заболяване след ТСА

1.Лечение, насочено срещу хипофизния тумор (кортикотропинома)

- a. Допаминови агонисти: Бромокриптин, Каберголин
- b. Темозоломид (алкилиращ химиотерапевтик)
- c. Соматостатинови аналози.

Допаминови агонисти- Бромокриптин, Каберголин

- ефективност до 25-30% според различните клинични проучвания
- Дозировки: Каберголин: 0,5-7мг/седмично, продължителност-според преценката на лекуващия лекар;
- Бромокриптин- до 3x5 мг дневно, продължителност-според преценката на лекуващия лекар;
- Възможна монотерапия или комбинирано лечение.
- Странични ефекти: гадене, повръщане, главоболие, обща замаяност, фиброза на сърдечните клапи при много висока кумулативна доза.

Соматостатинови аналози:

Pasireotide – агонист на соматостатиновите рецептори 1,2,3,5 – **краткодействащ, за субкутанно приложение; флакони 0,3 мг; 0,6 мг; 0,9 мг.**

- Ефективност: нормализиране на свободния уринен кортизол в 20% на 6-ти месец от лечението
- Дозировки: 600-900 мкг/дн s.c.
- Странични ефекти: хипергликемия, дефицит на растежен хормон, стомашно-чревни смущения, холелитиаза, главоболие

Pasireotide LAR – депо-препарат за интрамускулно приложение; доза: начална - 10 мг/на 4 седмици; максимална - 40 мг на 4 седми агонист на

Химиотерапевтици:

- **Темозоломид (алкилиращ химиотерапевтик):** при лечение на агресивни кортикотропиноми, рефрактерни на хирургическо и лъчелечение. Лекарството се използва за лечение на малигнени мозъчни тумори. Болният следва да се насочи за продължаване на лечението към Онкологичен център.

2. Лечение, насочено срещу надбъбречните жлези: инхибитори на стероидогенезата

Обща характеристика:

- Бърз ефект, високо ефективни и напълно обратимо действие.
- Не може да се постигне трайно излекуване.
- Представители: Ketoconazole, Aminogluthetimide, Etomidate
- Проследяване ефекта от лечение: клинична картина и свободен уринен кортизол.
- ЦЕЛ на лечение: нормализиране на свободния уринен кортизол. Ритъмът на кортизола не е задължително да се възстанови!

А). Ketoconazole

- Първоначално и основно използван като противогъбичковосредство
- Начин на действие: блокира ензимите: 20,22 desmolase (CYP11A1), 17 α hydroxylase-17,20 lyase (CYP17), 11 β -hydroxylase(CYP11B1).
- Дозировка: 2x200 mg до 3x400 mg (макс 1200-1600 mg) p.o. Продължителност - по преценка на лекуващия лекар.
- Странични действия:
 - Хепатотоксичност: покачване на чернодробните ензими (в 5-10% от случаите) до фулминантен хепатит (1/15 000). Възможно покачване на ензимите до 2-3 пъти, обикновено преходно. Необходимо е стриктно проследяване на чернодробната функция!
 - Стомашно-чревни оплаквания
 - Сърбеж
 - Гинекомастия, хипогонадизъм
 - Инхибира 1-алфа хидроксилането на 25(OH)D – води до намаляване на нивата на 1,25(OH)₂D и калций.

Б) Aminogluthetimide

- Антиконвулсивно средство
- Начин на действие: блокира ензимите: 20,22 desmolase (CYP11A1), 11 β -hydroxylase(CYP11B1).
- Дозировка: 2x500 mg до 2x1000 mg (макс 2000 mg) p.o. Продължителност – по преценка на лекуващия лекар.
- Странични действия: астения, обриви, хипотиреоидизъм, хематологични отклонения, с времето – толеранс към лекарствения продукт.

В) Etomidate - имидазолов дериват, който се прилага като анестетик.

- Като страничен ефект е установено потискане на надбъбречната функция.
- Обичайната доза е 2.5 - 3.0 mg/час венозно в зависимост от базисните кортизолови нива.
- Етомидатът е ефективен адренолитик, който действа бързо, но неговата употреба е ограничена поради парентералното му приложение.

Г) Адренолитици – o,p'DDD o,p'DDD (орто,пара'дихлоро-дифенил-дихлоростан)

Начин на действие: цитотоксичен ефект върху надбъбречно-коровите клетки: “химическа адренолектомия” + блокиране на стреоидогенезата: 20,22 desmolase (CYP11A1) и 11 β -hydroxylase (CYP11B1).

- Ефектът настъпва бавно
- Дозировка: 3-4 g – max. 12 g. Продължителност – по преценка на лекуващия лекар.
- Липофилно вещество, натрупва се в мастната тъкан, дълъг полуживот, бавно настъпване на ефекта. Не винаги ефектът е траен.
- Оценка на ефекта от лечение - свободен уринен кортизол и слюнчен кортизол.
- o,p'DDD ускорява чернодробния метаболизъм на глюкокортикоидите – при настъпване на хипокортицизъм - необходими по-високи дози на заместващо лечение с кортикостероиди).
- Странични ефекти:
 - Стомашно-чревни: гадене, безапетитие, повръщане
 - Чернодробно увреждане -холестаза
 - Неврологични: атаксия, депресия
 - Хиперхолестеролемия
 - Гинекомастия
 - Тератогенен ефект /2-5години/

3. Блокери на глюкокортикоидните рецептори :

- Mifepristone – 300-1200 мг дневно.

II. Лечение на ектопичен синдром на Кушинг

1. Лечение, насочено срещу тумора: хирургично (метод на избор).
2. Лечение, насочено срещу надбъбречните жлези (в случай на неуспех от хирургичното лечение)
 - лекарствена терапия (обичайно: блокери на стероидогенезата или блокери на глюкокортикоидните рецептори, много рядко допаминови агонисти или соматостатинови аналози) – разгледани по-горе или

- двустранна адреналектомия.

III. Лечение на АКТХ-независима форма на СК:

Метод на избор: оперативно лечение

- Кортизол продуциращи аденоми: едностранна аденомектомия или при невъзможност адреналектомия (по ендоскопски път или класическа лапаротомия).
- Кортизол продуциращи карциноми – едностранна адреналектомия, при наличие на метастази - по възможност отстраняване на метастазите по оперативен път (най-вече чернодробни).
- АКТХ- независими микро- и макронодулерни хиперплазии – двустранна адреналектомия.

Усложнения на оперативното лечение: тромбоемболични усложнения (висок риск!); хематом около бъбрека или оперативната рана, инфектиране на оперативната рана и др. Постоперативно съществува риск от хипокортицизъм – болните следва да се хоспитализират в специализирано ендокринологично отделение/клиника и след изследване да се започне системно заместващо лечение (глюкокортикоиди и минералокортикоиди при необходимост). При двустранна адреналектомия заместващото лечение е до живот. При едностранна - до възстановяване на функцията на контралатералната жлеза.

При надбъбречни карциноми освен оперативното лечение се провежда и **лекарствена терапия** с цел регресия на тумора и метастазите.

- Резултати: 25-30 % регресия натумора
- При видимо тотално отстраняване на надбъбречния карцином приложението му води до увеличаване на преживяемостта 2-3 пъти.
- Първостепенно лекарство средство: о,р'DDD самостоятелно или в комбинация с Кетоконазол – разгледани по-горе.

При авансирани карциноми: химиотерапия: Етопозид, Доксорубицин, Цисплатин, самостоятелно или в комбинация с о,р'DDD. Болният се насочва за провеждане на химиотерапията в Онкологичен център.

Резултати от комплексното лечение на пациентите със синдром на Кушинг

- Доказано персистиране на метаболитните отклонения на 5 г. след постигане на ремисия на заболяването
- Персистиране на психични и когнитивни промени.
- Трайно влошено качество на живот.
- Скелетни деформации от евентуални фрактури, влошаващи допълнително физическия и функционален капацитет на пациентите.

Нови препарати (във фаза III на клинични проучвания):

- Levoketoconazole – перорална форма
- Osilodrostat (LCI699) – перорална форма

ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ (МКБ E23.0)

Хипопитуитаризмът представлява състояние на частична или пълна недостатъчност на хормоналната секреция от предния дял на хипофизата.

Може се подраздели на:

- ✓ вроден или придобит;
- ✓ първичен /хипофизен/ или вторичен/хипоталамичен/;
- ✓ органичен или функционален;
- ✓ латентен или манифестен;
- ✓ изолиран или множествен.

Хипопитуитаризмът може да възникне в резултат на няколко типа причини:

- ✓ тумори;
- ✓ съдови нарушения;
- ✓ инфилтративни процеси;
- ✓ черепно-мозъчни травми;
- ✓ имунологични нарушения;
- ✓ ятрогенно въздействие;
- ✓ инфекции;
- ✓ идиопатичен хипопитуитаризъм;
- ✓ изолиран хипопитуитаризъм;

Хипопитуитаризъм – клинична картина

Кортикотропен дефицит: *Остър* - изтощение, слабост, гадене, повръщане, съдов колапс;

Хроничен - слабост, бледост, анорексия, отслабване, хипогликемия; при деца - забавен растеж

Тиреотропен дефицит: умора, запек, зиморничавост, увеличаване на телото, суха кожа, косопад, брадикардия, дрезгавост, забавени ментални процеси.

Гонадотропен дефицит: *Деца* - забавен пубертет; *Жени* - загуба на либидо, диспареуния; олигоменорея, аменорея, инфертилитет, остеопороза, преждевременна атеросклероза; *Мъже* - загуба на либидо, нарушена сексуална функция, редуцирано окосмяване; намалени мускулна и костна маса, анемия.

Растежен дефицит: *Деца* - забавен растеж; *Възрастни* - влошено качество на живот и намален физически капацитет. Увеличена мастна маса и редуцирана мускулна маса. Намаляване на костната минерална плътност и повишаване на сърдечно-съдовия риск.

На изследване за дефицит на РХ подлежат всички възрастни, при които са налице:

анамнеза за дефицит на растежен хормон в детска възраст; заболяване на хипоталамо-хипофизарната област и/или оперативно/лъчелечение в тази област; анамнеза за травма на главата; други тропни дефицити.

Хипопитуитаризъм – диагноза

➤ Базисни изследвания на хипофизарните хормони:

- ✓ *Адренкортикална ос:* серумен кортизол в 8ч;
- ✓ *Тиреоидна ос:* Св. Т4, ТСХ;
- ✓ *Гонадна ос:*

-мъже – тестостерон, ЛХ, ФСХ;

-жени – естрадиол, ЛХ, ФСХ, прогестерон;

- ✓ Пролактин;
- ✓ IGF-1;

-ниското за съответната възраст ниво на IGF-1 (при отсъствие на декомпенсиран захарен диабет, тежко чернодробно увреждане и др.) е достатъчно за доказване на хипосоматотропизъм при наличие на поне 3 други тропни дефицити, доказана в детството генетична аномалия или необратима структурна лезия в хипоталамо-хипофизарната област като причина за хипопитуитаризъм.

➤ Стимулационни тестове за предната хипофиза

- тест със Синактен, тест с кортикотропин – освобождаващ хормон;
- тест с тиреотропин освобождаващ хормон;
- тест с гонадотропин освобождаващ хормон;
- комбиниран тест с тропни хормони;
- инсулин-индуцирана хипогликемия: „Златен стандарт” за доказване на хипосоматотропизъм е пик на растежния хормон в хода на теста < 5.1 мкг/Л). Когато той е противопоказан (при анамнеза за епилепсия, ИБС, преживян ОМИ или ИМИ, промени в ЕКГ, напреднала възраст), следва да се приложат: тест с РХРХ + Аргинин и/или стимулационен тест с глюкагон.
- При съмнение за изолиран хипосоматотропизъм е необходимо потвърждаването му посредством 2 стимулационни теста. Нормалното за съответната възраст ниво на IGF-1 не изключва хипосоматотропизъм. Преди извършването на тестове следва да е преустановено евентуално предшестващо лечение с РХ най-малко един месец преди динамичния тест. Необходимо е също адекватно заместване на останалите хипофизарни тропни дефицити.

Хипопитуитаризъм – лечение

1. Лечение на водещата причина
2. Хормонално заместващо лечение

Цели:

- Достигане на нормални нива на хормоните;

- Възстановяване на нормалната физиология;
- Възстановяване на качеството на живот чрез обучение на болните.

Хипосоматотропизъм - заместващото лечение с **човешки рекомбинантен растежен хормон** при възрастни цели подобряване на качеството на живот, на телесния състав и структура, на костната минерална плътност и на сърдечно-съдовия риск.

Човешки рекомбинантен растежен хормон

- началната доза зависи от възрастта на пациента: при лица < 30 год – 0.4/0.5 мг дневно (при подрастващи могат да се прилагат и по-високи начални дози); при лица > 30 год – 0.2/0.3 мг дневно (при по-възрастни пациенти се прилагат минимални дневни дози от 0.1/0.2 мг с по-бавно титриране). Опитът при пациенти > 60 год е ограничен.
- при дозирането следва да се вземат предвид и пола на пациента, както и наличието на съпътстваща перорална естроген-заместваща терапия при жени.
- лечението се титрира през 1-2 месеца, като увеличаването на субституиращата доза следва да бъде с по 0.1-0.2 мг до достигане на серумни нива на IGF-1 около средата на нормата за съответната възраст. Препоръчва се приложението на най-ниската ефективна доза, която не води до нежелани реакции.
- Минималната продължителност на терапията за разгръщане на пълния ефектна РХ е 2 години, като при липса на ефект от лечението може да се обсъди преустановяването му.

Противопоказания за заместващо лечение:

- Наличие на данни за активен туморен процес
- Остро критично състояние
- Пролiferативна диабетна ретинопатия
- Интракраниална хипертензия
- Свърхчувствителност към активното или помощните вещества
- Бременност и кърмене

Нежелани лекарствени реакции и странични явления:

- Периферни отоци;
- Парестезии;
- Артралгии и миалгии;
- Синдром на карпалния тунел;
- Доброкачествена интракраниална хипертензия, гинекомастия (изключително редки).

Мониторинг на заместващото лечение следва да се извършва на всеки 6 месеца след достигане на оптималната субституираща доза с оценка на клиничния отговор, както и на:

- Нежелани или странични реакции;

- Обиколка на талия; плазмена глюкоза на гладно, липиден профил;
- Поддържане стойностите на IGF-1 около средата на нормата за съответната възраст;
- Заместващото лечение във връзка с останалите тропни дефицити (възможно е понижаване на нивата на СТ4 и серумния кортизол);
- МРТ на хипоталамо-хипофизната област за преценка на динамиката в размерите на туморната формация (ако такава е налична при стартиране на терапията);
- Остеоденситометрия (най-рано 2 години след започване на лечението);
- Антидиабетната терапия при диабетици (възможно влошаване на инсулиновата чувствителност)

Хипокортицизъм – препоръчва се заместително лечение с кортикостероиди: Хидрокортизон (20 мг/дневно); Преднизон – (5-7,5 мг/дневно). Обичайно не е необходимо добавяне на минералокортикоиди.

- Ефект от лечението – мониторирането на терапията се базира на клиничните признаци поради липса на обективен лабораторен показател.
- Странични ефекти - остеопороза, хипертония, затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс и др. /подробности в раздел надбъбреци/.
- По време на леки заболявания се препоръчва увеличаване на пероралната доза 2-3 пъти.
- При сериозни заболявания /травми, операции/ се прилагат венозни апликации на хидрокортизон 100-150 мг/дневно.
- Задължително е пациентите да носят постоянно гривна, която да обозначава болестта им, така че при спешен случай да им бъде поставен кортикостероид!

Хипотиреоидизъм - преди започване на тиреоидна субституция трябва да се изключи кортизолов дефицит, за да не се провокира Адисонова криза поради ускорен кортизолов клирънс. Лечението с кортикостероиди предшества приемането на L-thyroxin.

- Началната доза на лекарството зависи от възрастта и съпътстващите заболявания на пациента;
- fT4 – маркер за адекватна доза, който следва да се поддържа в горната граница на нормата. При предозиране на тиреоидните хормони е възможен неблагоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система /предсърдно мъждене/ и костната плътност /особено на фона на други предпоставки като хипогонадизъм и дефицит на растежен хормон/.

Хипогонадизъм - провежда се стандартна хормоно-заместителна терапия при жени и субституция с андрогени – при мъже;

- При желание за фертилитет – рекомбинантни форми на ФСХ и ЛХ. При хипоталамична лезия – пулсативна терапия с LH-RH /подробности в разделите мъжки и женски хипогонадизъм/.

Комбинирано лечение на панхипопитуитаризъм

- Хипокортицизъм: Prednisone 5-7.5 mg/d; Hydrocortisone 15-30 mg/d.
- Хипотиреоидизъм: Levothyroxin 100-200 mcg/d.
- Хипогонадизъм: ХЗТ с естрогени и гестагени при жени; субституция с тестостерон при мъже;
- Растежен хормон;
- Адиуретин SD при съпътстващ инсипиден диабет.

Лечението при хипопитуитаризъм /тотален или парциален/ е доживотно. Пациентите следва да бъдат информирани за рисковете от самотелно преустановяване на лечението.

БЕЗВКУСЕН ДИАБЕТ (E23.2; N25.1)

Безвкусният диабет (БД) е клиничен синдром, който се характеризира с повишена екскреция на урина с ниско относително тегло поради абсолютен или относителен дефицит на антидиуретичен хормон, резистентност към действието на хормона или ексцесивен прием на течности.

Видове:

- Централен безвкусен диабет (E23.2)
- Нефрогенен безвкусен диабет (N25.1)
- Гестационен безвкусен диабет
- Първична полидипсия (психогенна, дипсогенна)

Клинична картина и усложнения:

- ❖ Полиурия 5-20 л дневно с последваща полидипсия. Никтурията е честа и може да бъде първо оплакване. При децата заболяването може да се изяви като енуреза;
- ❖ Безсъние, неврастенниоплаквания;
- ❖ При безсъзнание или недостатъчен прием на течности - дехидратация, хипертонична енцефалопатия и смърт;
- ❖ При тежка полиурия - разширение на пикочния мехур и пиелокаликсната система до хидронефроза;
- ❖ При деца с нелекувана бъбречна форма на безвкусен диабет - забавен растеж и хипертрофия на генитоуринарния тракт.

Диагноза:

- ❖ БД трябва да се подозира при диуреза над 4 л за 24 часа /30-40 мл/кг/24ч/ и относително тегло на урината под 1005 /уринен осмолалитет под 200мосм/кг/.
- ❖ Клирънс на свободната вода - с положителен знак /плазменият осмолалитет е

- по-висок от уринния/ и проба с жадуване;
- ❖ Разграничаването на централен от нефрогенен БД се извършва чрез теста с Adiuretin SD;
 - ❖ При необходимост може да се извършват допълнителни тестове (никотинова проба, определяне на плазмен вазопресин, тест с хипертоничен разтвор на натриев хлорид);
 - ❖ Образни изследвания по преценка от специалист.

Лечение:

Цел: да се намалят чувството на жажда и полиурията до степен, която позволява на пациента да поддържа нормално качество на живот. Продължителността и интензитета на терапията се определят индивидуално за всеки пациент.

При централен безвкусен диабет- основно е субституиращото лечение с:

Desamino-8-D-arginine vasopressin - (DDAVP, desmopressin) синтетичен аналог на вазопресина:

- ❖ Дезаминирането на първата аминокиселина цистеин повишава антидиуретичния ефект,
- ❖ Заместването на лявовъртяща аргинин с дясновъртяща на 8-мо място намалява пресорното му действие и удължава ефекта му.

Странични ефекти - главоболие, гадене, подуване на носната лигавица, ринити, зачервяване на лицето, коремни болки. При болни със сърдечно-съдови заболявания по-високите дози могат да предизвикат стенокардия и повишение на кръвното налягане. Резистентност, дължаща се на продукция на автоантитела, практически не се наблюдава. Развитието на хипонатриемия /при адекватно определена доза на лекарствения продукт е рядко и обикновено говори за нарушения в центъра на жаждата или неспазване на терапевтичните препоръки от страна на пациента. Може да бъде

индикация за спиране на лечението с **Desamino-8-D-arginine vasopressin** и преоценка на диагнозата.

При предозиране се наблюдава задръжка на течности, хипонатриемия, водна интоксикация (мониториране на телесно тегло, наличие на отоци, серумен натрий).

Асимптомната лека хипонатриемия се лекува чрез спиране на приложението на десмопресин и ограничаване на приема на течности. При тежка хипонатриемия болният се хоспитализира в интензивно отделение и се прилагат инфузии на хипертоничен разтвор на натриев хлорид.

Форми на приложение:

- ❖ Перорални форми: табл. 0.1 мг и табл. 0.2 мг. Средна дневна доза – 0.1-0.2 mg три пъти дневно.

- ❖ Назален шпрей/назални капки Дневна доза: 5-40 µg /1-8 капки/, разделени на 1-3 приема/дневно.
- ❖ Парентерални препарати /ампули 4 µg/ml за s.c., i.m., i.v./, имат 5-10 пъти по-мощен ефект от интраназалните форми. Използват се рядко - при деца, болни след оперативни интервенции и болни с намалена резорбция през носната лигавица. Дневната доза е 2-4 µg мускулно или венозно.

Други нехормонални препарати:

- ❖ **Карбамазепин** – табл. 200 mg; стимулира освобождаването и периферния ефект на вазопресина. Прилага се в постепенно повишаващи се дози до поддържаща: 2-3x200mg/дневно.
- ❖ **Диуретици**: техният парадоксален антидиуретичен ефект се обяснява с негативния солев баланс, който предизвикват и намалената гломерулна филтрация, в резултат на което се увеличава реабсорбцията на изоосмотични течности в проксималния нефрон. *Най-често се използват салидиуретиците*: Hydrochlorothiazide т. 25 mg в дневна доза 25-50 mg и Chlorthalidone - 50-100 г дневно. В редки случаи се наблюдава хипокалемия, което налага периодично проследяване на серумния калий и евентуално приемане на калиеви препарати.

При нефрогенен безвкусен диабет:

- ❖ Хранителен режим с намалено съдържание на протеини и NaCl с цел намаляване на осмотичното натоварване;
- ❖ Салидиуретици;
- ❖ Блокери на простагландиновата синтеза, тъй като PGE₂ инхибира ефекта на вазопресина на ренално ниво-**indomethacin**. Доза 100-150 mg дневно, самостоятелно или в комбинация с тиазиди има добър ефект при някои болни с нефрогенен безвкусен диабет. Комбинацията от хипонатриева диета и стандартни дози хидрохлоротиазид, амилорид или индометацин може да снижи полиурията с 50-70%.
- ❖ **Amiloride**. Средство на избор за лечение на безвкусен диабет, индуциран от литий /при липса на бъбречно увреждане/. Вероятно амилоридът блокира литиевата реабсорбция в дисталния нефрон. Ефектът му е подобен на този на тиазидните диуретици. **Комбинирането на амилорид и тиазиди** има адитивен ефект и намалява опасността от хипокалемия.

❖ **Високи дози Desamino-8-D-arginine vasopressin** /200-400 µg назално през 8 часа/ са ефективни при болни с парциална форма на нефрогенен безвкусен диабет. Практически това лечение не се прилага поради високата цена.

При дипсогенен безвкусен диабет: не са намерени фармакологични средства, чрез които да се ограничи приема на вода при болни с психогенна полидипсия или дипсогенен безвкусен диабет.

- ❖ Лечението с **Desamino-8-D-arginine vasopressin** и хлортиазид намалява полиурията, но може да доведе до водна интоксикация. Хлорпропамидът е без

ефект.

- ❖ При болните с дипсогенен безвкусен диабет приемането на малки дози адиуретин SD вечер преди лягане може да намали никтурията. Освен това, спадането на плазмения осмолалитет потиска жаждата преди да е настъпила значителна задръжка на течности. Няма опасност от водна интоксикация, тъй като приемът на вода е намален през нощта.

При гестационен безвкусен диабет: единственото ефикасно средство е *Desamino-8-D-arginine vasopressin*. Препоръчва се в същите или малко по-високи дози от тези при централния безвкусен диабет.

- ❖ Трябва да се има предвид, че по време на бременност нормалните стойности на плазмения осмолалитет и натрий спадат с около 5mEq/l.
- ❖ Лечението следва да се прекрати при отзвучаване на безвкусния диабет, т.е. 1- 2 седмици след раждането.
- ❖ Адиуретинът се екскретира в малко количество в млякото, но тъй като абсорбцията през гастроинтестиналния тракт е слаба, лекарственият продукт не оказва влияние върху водния баланс на детето.

Критерии за ефективност на лечението:

- липса на клинична симптоматика
- поддържане на нормален воден баланс с диуреза около 2-3 л/24 ч при липса на симптоми на предозиране /водна интоксикация;
- нормални серумни електролити

ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ (E26.0)

Определение:

- група от нарушения, при които продукцията на алдостерон е несъответно висока, относително автономна по отношение на ренин-ангиотензиновата система (РАС) и не се потиска при натоварване с натрий.

Цел на лечението

- Да се намалят усложненията и смъртността свързани с артериалната хипертония, хипокалиемията, бъбречната и сърдечно-съдовата увреда. Нормализирането на артериалното налягане не е единствена цел на лечението, защото високите нива на алдостерон допълнително са свързани с повишен сърдечно-съдов риск. Следователно основен компонент на лечението е нормализиране на циркулиращия алдостерон или блокиране на минералокортикоидните рецептори.

Диагноза

- Диагнозата на първичния алдостеронизъм се поставя чрез:

- изследване на съотношението алдостерон/ренин
- осъществяване на потвърдителен тест /В България най-често се използва Каптоприлов тест/

Диференциална диагноза и лечение

- Съществуват две основни форми на първичния алдостеронизъм:
 - Аденом на Кон
 - Идиопатичен хипералдостеронизъм
- Диференциалната диагноза се поставя чрез използването на образни методи /компютърна томография на надбъбречните жлези/
- Лечението при аденома на Кон е оперативно, а при идиопатичната форма - с лекарствени продукти.

Лекарствена терапия:

Спиронолактон

- Прилага се при идиопатичния алдостеронизъм и при пациенти с аденом на Кон, при които оперативното лечение е невъзможно или нежелателно
- Основен лекарствен продукт на избор е спиронолактон - антагонист на минералокортикоидните рецептори, прогестерон-рецепторен агонист, андроген-рецепторен антагонист
- Началната доза е 12.5–25 mg/дневно еднократно
- Титрирането на дозата до максимална 100 mg/дневно трябва да се осъществява според нивото на серумния калий.

Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество спиронолактон или към някое от помощните вещества в таблетките
- Тежка бъбречна недостатъчност
- Хиперкалиемия или хипонатриемия ($K \geq 5.5$ ммол/л; $Na 130 \leq$ ммол/л)
- Бременност и кърмене
- При болни с креатининов клирънс < 60 ml/min·1.73m² трябва да се използва внимателно поради риск от хиперкалиемия

Нежелани лекарствени реакции

- Свързани с ендокринната система
- Мъже (гинекомастия, намаляване на либидото)

- Жени
- Менструални нарушения, аменорея
- Окосмяване, понижаване на гласа
- Електролитни нарушения
- Хиперкалиемия, хипонатриемия

Еплеренон

- При изява на нежелани лекарствени реакции при употребата на спиронолактон се препоръчва използването на еплеренон
- Еплеренон - високо селективен антагонист на минералокортикоидните рецептори
- Началната доза на eplerenone е 25 mg еднократно или двукратно дневно с титриране до максимална доза от 100mg/дн
- Еплеренон е с по-ниска анти-хипертензивна ефективност в сравнение със Спиринолактон

Противопоказания

- Свърхчувствителност към активното вещество еплеренон или към някое от помощните вещества в таблетките
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност
- При болни с креатининов клирънс $<60 \text{ ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$ трябва да се използва внимателно поради риск от хиперкалиемия.

Нежелани лекарствени реакции

- Ниска честота на странични ефекти, свързани с ендокрината система
- Хиперкалиемия
- Нарушена бъбречна функция

Мониторинг на лекарствената терапия

- През първите 4-6 седмици да се осъществява често мониториране на калий, креатинин и артериално налягане, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или захарен диабет
- В последващия период мониторирането се основава основно на клинични показатели /нива на артериалното налягане/

Критерии за ефективност на лечение:

- излекуване на артериалната хипертония при оперативно лечение
- подобряване на контрола на артериалната хипертония/редуциране на останалата антихипертензивна терапия
- нормализиране на електролитите, постигане на нормокалиемия

ФЕОХРОМОЦИТОМ (E27.5)

Определение: Феохромоцитомът е невроендокринен тумор, произхождащ от надбъбречната медула. Туморите, произхождащи от екстраадреналните хромафинни клетки, се наричат параганглиоми и могат да се развият от всеки отдел на трункус симпатикус. Тези тумори синтезират и секретират в супрафизиологични количества катехоламини и техните метаболити, а в редки случаи – и други пептидни хормони.

Клинична картина: Артериалната хипертония е водещ синдром при 90% от болните, като обичайно е с кризисен ход, много често тежка, резистентна на конвенционалната антихипертензивна терапия или малигнена (с ретинопатия, изразена протеинурия, енцефалопатия). При около 60% от случаите хипертонията е трайна, с насложени кризи, с голяма лабилност и бързи вариации в стойностите на артериалното налягане. В останалите 40% са налице само хипертонични кризи, а артериалното налягане в междукризисния период е нормално. Класическата триада главоболие, изпотяване и сърцебиене насочва към феохромоцитом, но не рядко заболяването протича атипично, а в една десета от случаите дори липсва хипертония (при т.нар. „тихи феохромоцитом“).

Диагностика: Диагнозата се базира на лабораторни и образни методи.

1. Лабораторна диагностика:

1.1. Изследване на уринни метанефрини в 24-часова урина, събрана след хипертонична криза – «златен стандарт» в диагностиката на феохромоцитом. Специфичност 94%; сензитивност- 97%. Нормални нива на уринните метанефрини след криза изключват диагнозата феохромоцитом.

1.2. Изследване на плазмени метанефрини – Има много висока сензитивност /99%/ , но по-ниска специфичност /89%/ от изследване на уринните метанефрини. Подобна информативна стойност има при фамилените форми и за откриване на феохромоцитом при скрининг на надбъбречните инциденталомии.

2. Образна диагностика:

Компютърна томография (СТ): има 93-100% сензитивност при надбъбречните феохромоцитомии, около 90% сензитивност при екстра-адреналните.

Магнитно-резонансна томография (MRI) – по-голяма информативна стойност – хиперинтенсен образ в T2; по-висока сензитивност от СТ за екстраадреналните феохромоцитомии

Сцинтиграфия с метил-йодо-бензил-гуанидин (MIBG) – структурен аналог на норадреналин, който го измества и се складира в секреторните гранули – по този начин се визуализира хромафинна тъкан. Сензитивност – 77-90%; специфичност 95-100%.

Позитронно-емисионна томография (PET) с 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) или 18F-fluorodopamine. При търсене на параганглиом е препоръчително извършването на

хибридно изследване – MIBG/SPECT-CT или PET/SPECT-CT, при което едновременно се определя локализацията и могат да се определят точните размери и характеристики на тумора.

Лечение:

I. Оперативното лечение е първостепенно във всички случаи на феохромоцитом с изключение на късно диагностицираните иноперабилни пациенти с малигнен тумор с множествени хематогенни метастази.

Предоперативна подготовка има 2 основни цели: трайно нормализиране на артериалното налягане и възстановяване на плазмения обем. Пациентът с феохромоцитом трябва да бъде насочен за оперативно лечение след поне двуседмична предоперативна подготовка с цел да се намалят до минимум периоперативните усложнения.

Алфа-адренергични блокери са средство на първи избор при пациентите с феохромоцитом. На втория или третия ден от α -адренергичната блокада, след овладяване на хипертонията, пациентите трябва да започнат диета с високо съдържание на сол (≥ 5000 mg дневно) с цел възстановяване на намаления плазмен обем. С внимание трябва да се подхожда при болни със застойна сърдечна или бъбречна недостатъчност. Началните и максималните дози на отделните лекарства, както и страничните им ефекти са посочени в таблица 1. **Phenoxybenzamine** е некомпетитивен, дългодействащ, неспецифичен (α -1 плюс α -2) α -адренергичен блокер. Селективните α 1-адренергични блокери **Prazosin**, **Terazosin** и **Doxazosin** се предпочитат пред phenoxybenzamine поради по-краткия им плазмен полуживот и по-редките нежелани реакции.

Продукти с алфа- и бета-блокираща активност (Labetalol, Carvedilol) могат да бъдат използвани, но трябва да се има предвид преобладаващата β -антагонистична активност и да бъдат комбинирани с алфа-блокери.

β -адренергични блокери трябва да се назначават само в случаите на неовладяема тахикардия или аритмия, на втори етап, след постигната ефективна α -адренергична блокада, тъй като самостоятелно им приложение крие риск от хипертонични кризи поради неопозирания α -адренергична стимулация с последваща вазоконстрикция. Тези лекарствени продукти трябва да се дават предпазливо при болни с бронхиална астма, застойна сърдечна недостатъчност и катехоламинава кардиомиопатия. Препоръчва се да се започват с много ниски дози.

Калциевите антагонисти се добавят на втори етап, при неадекватен контрол на артериалното налягане на фона на монотерапия с алфа-блокери. За предпочитане е използването на препарати от недихидропиридинов тип с оглед брадикарния им ефект.

Таблица 1. Перорални лекарствени продукти, използвани в лечението на феохромоцитом.

Лекарство	Доза, мг/дн	Странични реакции
<u>α-Адренергични блокери</u>		
Phenoxylbenzamine	20 – 100	Ортостатична хипотония, тахикардия, миоза, назална конгестия, диария, потискане на еякулацията, умора
Prazosin	1 – 20	Ефект на първата доза, замайване, сънливост, главоболие, умора, палпитации, гадене
Terazosin	1 – 20	Ефект на първата доза, замъглено зрение, замайване, назална конгестия, гадене, периферен оток, палпитации, сомнолентност
Doxazosin	1- 20	Ефект на първата доза, ортостаза, периферен оток, умора, сомнолентност
<u>Комбинирани α- и β-адренергични блокери</u>		
Labetalol	200 - 1200	Замайване, умора, гадене, назална конгестия, импентност
<u>Калциеви антагонисти</u>		
Лекарство	Доза, мг/дн	Странични реакции
Verapamil	120 - 360	Оток, замайване, главоболие, зачервяване, гадене, диспепсия
<u>Инхибитори на катехоламиновата синтеза</u>		
α-Methyl-ρ-L-tyrosine	1000 - 4000	Седация, диария, безпокойство, кошмари, кристалурия, галакторея, екстрапирамидна симптоматика

Инхибиторите на катехоламиновата синтеза (α-Methyl-paratyrosine) се използват при болни, при които не е постигнат ефект с другите лекарства, при иноперабилни болни или при пациенти, при които се налагат манипулации върху тумора (например, радиочестотна аблация на метастази).

II. Лечение на хипертоничните кризи

За лечението на хипертоничните кризи, предизвикани от феохромоцитом, средство на избор са венозните алфа-блокери – **Phentolamine**. Той е краткодействащ неселективен α-адренергичен блокер под форма на лиофилизирана субстанция във флакони от 5-mg. Дозите и режимите на приложение на различните лекарствени продукти са показани в Таблица 2. **Натриевият нитропрусид** е алтернативен вариант. Като мощен вазодилатор той е идеален за интраоперативно повлияване на хипертонични епизоди поради бързото начално действие и краткотраен ефект. За овладяване на кризите може да се използва и **Clonidin**, който е централен

адреномиметик, реагиращ с пресинаптичните α_2 -рецептори в понтомедуларните синапси и периферните NA неврони и постсинаптичните α_2 – рецептори в мозъка. Той намалява артериалното налягане, сърдечната честота и ударния обем без съществено да повлиява периферната съдова резистентност.

Предпочитани средства при сърдечните аритмии са Lidocain и Esmolol.

Таблица 2. Интравенозни лекарства, използвани за лечение на феохромоцитом.

Лекарство	Доза
За артериалната хипертония	
Phentolamine	1 мг i.v. пробна доза, след което 2 до 5 мг i.v. болус при нужда или на постоянна инфузия
Nitroprusside	За безопасни се приемат инфузии в доза 2 мкг/кг телесно тегло
Лекарство	Доза
	минута, а дози по-високи от 4 мкг/кг в минута могат да доведат до цианидно отравяне в рамките на 3 часа. Дози над 10 мкг/кг в минута рядко се използват, а максималната доза не трябва да превишава 800 мкг/min
Nicardipine	Начална доза от 5.0 mg/час, след което скоростта на инфузията може да бъде увеличена с 2.5 мг/час на всеки 15 мин до максимална скорост от 15мг/час
Clonidin	амп. 0,01% 1 мл /=0,1 мг/ i.m или i.v./разтворен в 10 мл физ.р-р/- много бавно венозно
За сърдечните аритмии	
Lidocaine	Начална терапия с болус от 1 до 1.5 мг/кг (75 до 100 мг); при нужда допълнителни болуси от 0.5 до 0.75 мг/кг (25 до 50 мг) могат да бъдат прилагани на всеки 5 до 10 минути до максимална доза от 3 мг/кг. Продължава се с поддържаща инфузия от 2 до 4 мг/мин (30 до 50 мкг/кг в минута), съобразена с кръвните нива и с променения метаболизъм (сърдечна недостатъчност, чернодробен застои)
Esmolol	Първоначална насищаща доза от 0.5 мг/кг се влива за една минута, последвана от поддържаща инфузия от 0.05 мг/кг в минута за следващите 4 минути. В зависимост от търсеният камерен ефект поддържащата инфузия може да бъде продължена със скорост 0.05 мг/кг в минута и увеличена стъпаловидно (със стъпки от 0.1 мг/кг в минута до максимум 0.2 мг/кг в минута), като всяка стъпка продължава ≥ 4 минути.

Поведение по време на анестезията и хирургичната интервенция

Хирургичното отстраняване на феохромоцитомата е процедура, свързана с висок риск, поради което трябва да се извършва от екип с голям опит. Сутринта преди операцията трябва да се приемат последните орални дози на α - и β -адренергичните блокери. Трябва да се избягва прилагането на phentanyl, ketamine и morphine, защото те могат да стимулират освобождаването на катехоламини от феохромоцитомата. Трябва да се избягва също и блокирането на парасимпатиковата нервна система с атропин

поради опасност от тахикардия. Въвеждането в анестезия може да се извърши с венозно инжектиране на propofol, etomidate, barbiturates в комбинация със синтетични опиоиди. От газовете за анестезия трябва да се избягват halothane и desflurane. Необходимо е мониториране на сърдечносъдовите и хемодинамичните показатели, както и продължително измерване на интраартериалното налягане и сърдечния ритъм. Ако болният е със застойна сърдечна недостатъчност или намалени сърдечни резерви, необходимо е мониториране на белодробното капилярно wedge налягане.

Оперативно лечение: Класическата операция е свързана с 2% периперативна смъртност. При лапароскопската хирургия е налице 10 пъти по-малък риск /0,2% смъртност/, но този метод е приложим само при по-малките феохромоцитомы /максимум до 6-8 см/. Лапароскопската адреналектомия може да премине воторена адреналектомия при наличие на адхезии, инвазии или недостатъчен хирургичен опит. При малигнен тумор трябва да се направи възможно най-широка резекция. Ако преоперативно е планирана двустранна адреналектомия, болният трябва да получи глюкокортикоиди непосредствено преди операцията. При болни със синдрома на VHL трябва да се направи билатерална адреналектомия със запазване на надбъбречната кора. При абдоминалните параганглиоми се препоръчва отворена лапаротомия с достъп по предната срединна линия. За отстраняването на параганглиомите в областта на шията, гръдния кош и пикочния мехур би трябвало да се формират екипи със специалисти от различни области. Сърдечните феохромоцитомы може да наложат трансплантация на сърце. Ако по време на хирургичната интервенция са извършвани манипулации и върху двете надбъбречни жлези, като потенциална причина за постоперативна хипотония трябва да влезе в съображение надбъбречната недостатъчност.

Постоперативно поведение

Ако се установи хипотония по време на операцията (след отстраняване на тумора) или в постоперативния период се налага възстановяване на плазмения обем: около 2–3 л физиологичен разтвор в деня преди и 0.5–1.5 пъти от общия кръвен обем на пациента в първите 24–48 часа след отстраняването на тумора. Полуживотът на metyrosine и phenoxybenzamine е 12 часа, поради което са необходими около 36 часа за възстановяване на симпатиковата авторегулация. След този период настъпва повишение на бъбречния кръвоток, АН и сърдечната честота стават стабилни. Заместването с течности се определя от стойностите на АН, сърдечната честота, централното венозно налягане и диурезата.

В ранния постоперативен период може да се наблюдава хипогликемия, което налага мониториране на кръвната захар.

При някои пациенти хипертонията може да продължи 4-6 седмици постоперативно.

Проследяване: Постоперативно трябва да се изследват фракционирани катехоламини и метанефрини в 24 часова урина. Препоръчва се изследването да се извърши поне 2 седмици след оперативната интервенция. Нормалните резултати предполагат пълно отстраняване на феохромоцитомата. След операцията веднъж годишно трябва да се изследват фракционирани уринни катехоламини или

метанефрини или плазмени метанефрини. При доказан малигнен тумор един път годишно се налага провеждане на биохимични и образни изследвания за търсене на метастази или мултипликени първични тумори. Проследяване чрез СТ или MRI не е необходимо, освен в случаите, когато метанефрините и/или катехоламините са високи или когато още при откриването на тумора са били установени леко повишени нива на катехоламини/метанефрини.

АДИСОНОВА БОЛЕСТ (E27.1)

Първична надбъбречна недостатъчност

Определение: състояние, свързано с недостатъчна продукция на хормоните, секретирани от надбъбречната кора

- **Етиологична класификация:**

Автоимунен: 80% от случаите

- ТВС на надбъбреците: 20% от случаите
- Редки причини: под 1% от случаите

1. хеморагия и инфарктиране на надбъбреците /менингит, сепсис,антикоагуланти/;
2. вируси /грип, HIV,CMV/;
3. бактерии /луес,бруцелоза/;
4. гъбички /кандидоза, хистоплазмоза, кокцидиомикоза,бластомикоза/
5. двустранна адреналектомия
6. метастази /БД,мл.жлеза,меланом,ГИТ/;
7. лимфоми;
8. инфилтративни заболявания /амилоидоза,хемокроматоза/;
9. грануломатозни /саркоидоза/;
10. Лекарства /цитостатици, блокери на стероидогенезата/;
11. Вродена надбъбречнокоровахиоплазия
12. Вродени ензимни дефекти в стероидогенезата
13. Аденолеводистрофия и аденомиелоневропатия

Клинична картина: водещите синдроми и симптоми са следните:

☐ **АСТЕНОАДИНАМИЯ** -ранен симптом; от сутринта при събуждане; прогресира през деня; задълбочава се при физ. активност и интеркурентни заболявания; съчетава се и с психическа астения;

☐ **РЕДУКЦИЯ НА ТЕГЛО** – значителна! Следствие на намаления апетит, резорбция на хр. вещества, ↓резорбция, ↓ белтъчен метаболизъм, дехидратацията

☐ **МЕЛАНОДЕРМИЯ** – от повишените нива на МСХ. Засяга откритите части на

тялото; новите цикатрикси;

- физиологичните хиперпигментации се засилват /аксилни, перинеум, гънките на дланите, ареолите/;

- поява на патологични пигментации под езика /патогномонични/, венци, букална мукоза;

□ **ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН СИНДРОМ:** безапетитие; гадене; повръщане; абдоминални болки /т.нар. Адисонови стомашно-чревни кризи/

□ **ХИПОТОНИЯ С ОРТОСТАТИЗЪМ:** обичайно АН <90/60;

□ **ХИПОГЛИКЕМИИ:** сутрешни /след нощния глад!/: провокирани от физ. натоварване, алкохол, гладуване

□ **АНЕМИЯ:** нормохромна, нормоцитна

□ **ПОЛОВИ НАРУШЕНИЯ:** намалено либидо; намалено пубисно и аксиларно окосмяване; менструални нарушения- олиго- и аменорея /от изразената редукция на тегло/;

□ **ПСИХИЧНИ СИМПТОМИ:** апатия; негативизъм; паметови нарушения; депресия

Диагноза

- Диагнозата на Адисоновата болест се поставя чрез:
 - изследване на нивата на серумния кортизол и адренокортикотропния хормон /АКТХ/
 - при необходимост осъществяване на допълнителни тестове /тест със Синактен/

Цел на лечението

- Цел на лечението: адекватно заместване на липсващите глюко- и минералокортикоиди без да се допуска предозиране

Лечение – доживотно заместващо лечение

I. Препарати с доминираща глюкокортикоидна активност:

- Хидрокортизон табл. 10 мг; 20 мг; ампули 100 мг
- Преднизон, табл. 5мг
- Преднизолон, табл. 5мг
- Използват се в доза 5-10 мг/дневно

Нежелани лекарствени реакции

- Покачване на теглото
- Артериална хипертония

- Хирзутизъм
- Поява на стрии, акне, петехии, забавено заздравяване нарани
- Менструални нарушения
- Афективни нарушения /раздразнимост, еуфория, депресия и лабилност на настроението, възбудимост, безпокойство/

II. Препарати с минералокортикоидна активност

- Fludrocortisone acetate, табл. 0,1mg

Противопоказания: хиперчувствителност към флудрокортизон или някои от другите компоненти на продукта; системна гъбична инфекция

Нежелани лекарствени реакции

- Артериална хипертония
- Отоци
- Застойни явления в кръвообращението
- Хипокалиемия
- Хипокалиемична алкалоза

Мониториране на лечението

- Клинично - за симптоми на предозиране- кушингоидни симптоми /проследяват се артериално налягане, телесно тегло, наличие на стрии и отоци/
- Биохимично – електролити; плазмена ренинова активност /ПРА/- показател за заместването с минералокортикоиди

Критерии за ефективност на лечението

- постигане на нормотония/подобряване на ортостатизма и хипотонията
- нормализиране на електролитите

ЖЕНСКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ (E28.8; E28.3; Q96.0; E23.0; E23.3)

Намаление или отпадане на яйчниковите функции в резултат на увреждане на гонадите (първичен или хипергонадотропен хипогонадизъм) или при засягане на регулиращото действие на хипофизата, съотв. хипоталамуса (вторичен или хипогонадотропен хипогонадизъм).

Към женския хипогонадизъм спадат:

- Овариална дисфункция E 28.8
- Синдром на Търнър Q 96.0; Q96.1 Кариотип 46,X iso (Xq); Q96.2 Кариотип 46,X със структурно абнормална полова хромозома, различна от iso (Xq); Q96.3 Мозаицизъм, 45,X/46, XX или ХУ; Q96.4 Мозаицизъм, 45,X/друга клетъчна линия (линии) с абнормална полова хромозома; Q96.8 Други варианти на синдрома на Turner; Q99.1 46,XX с ивицести гонади;

- Хипопитуитаризъм E23.0
- Хипоталамична дисфункция E 23.3
- Първична яйчникова недостатъчност E28.3

Диагнозата се поставя въз основа на:

- клинични признаци за отпадане на яйчниковата хормонална секреция
- ановулация, съответно аменорея.

ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ХОРМОНИ

С лечението се цели:

Предизвикване и поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, включително (псевдо-) менструации, а също укрепване и поддържане на костната минерална плътност.

Чрез хормонално заместване с периферни яйчникови хормони не е възможно подобряване на репродуктивната функция. За възстановяването и поддържането ѝ (по правило при хипогонадотропния хипогонадизъм) се прилага хормонално лечение с гонадотропини, съответно кломифен цитрат, но поради опасност от усложнения (свърхстимулационен синдром) този вид терапия се извършва в екип или самостоятелно от гинеколог.

Монохормоналната терапия с естрогени се прилага само при хистеректомирани жени или при млади момичета за ограничен период от време с цел инициране на пубертета.

Комбинираната терапия включва естрогени и гестагени по установена схема.

Прилагани лекарствени форми:

Таблетки, съдържащи естрогени като естрадиолов хемихидрат и естрадиолов валерат самостоятелно или в комбинация с левоноргестрел, дидрогестерон, ципротерон ацетат, норгестрел, норетистерон ацетат и др.

Пластири с естрадиол хемихидрат и др.

Таблетки с гестагени: дидрогестерон, линестренол, норетистерон ацетат, медроксипрогестерон.

Противопоказания:

- неизяснено генитално кървене
- активно чернодробно заболяване
- дълбоки венозни тромбози
- остро тромбоемболично заболяване
- ендометриален карцином
- карцином на млечната жлеза

Мониториране на лечението:

- клинично – развитие и поддържане на женския фенотип

- ултразвуково проследяване на ендометриалната дебелина;
- периодически – контролен преглед от гинеколог;
- ултразвуково проследяване на млечните жлези.

Лечение с кломифен цитрат:

Показания:

- жени с ановулаторни менструационни цикли
- хипоталамична аменорея
- лутеинова недостатъчност

Започва се с 25 – 50 мг дневно за 5 дни, при липса на успех дозата се покачва на 100, евентуално на 150 мг дн. С това лечение се цели да се стимулира овулацията, съответно забременяването.

Нежелани и странични явления:

- свръхстимулиране на яйчниците (рядко с този лекарствен продукт)
- дискомфорт в млечните жлези
- гадене, повръщане

КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО

- предизвикване и поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, включително (при желание) – редовни (псевдо-)менструации;
- корекция на инфертилитета, когато това е възможно;
- поддържане на костната минерална плътност
- добро качество на живот.

СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ (СПКЯ) (E28.2)

Хронично нарушение, изявяващо се с ановулация и с хиперандрогенизъм.

Синдромът е най-честото ендокринно нарушение при жените в **репродуктивна възраст** – засяга **5 – 10%** от тях.

Диагнозата се поставя въз основа на два от следните три критерии от Ротердамския консенсус:

- Биохимичен и/или клиничен хиперандрогенизъм (E28.1 Хиперандрогения)
- Хронична ановулация
- Поликистични яйчници (≥ 12 фоликула във всеки яйчник с размер 2-9 mm)

След изключване на други нарушения

При синдрома на поликистичните яйчници е повишено серумното ниво на общия тестостерон, на свободната фракция на тестостерона (в най- висок % от случаите) и/или

серумното ниво на ДХЕАС. В последно време за определяне на яйчниковия резерв, като по-добър метод от ултразвукът изследване на яйчниците се наложи определянето на серумното ниво на антимюлеровия хормон (АМХ).

От жените със синдрома:

- 40 -70% са с наднормено тегло или със затлъстяване,
- 75% отговарят на критериите за резистентност към инсулина,
- Метаболитен синдром се наблюдава у 62% от жените със СПКЯ и затлъстяване.

Синдромът се асоциира с повишен риск от развитие на рак на:

- ендометриума
- гърдата
- яйчниците

При СПКЯ е повишена честотата на:

- захарен диабет тип2
- метаболитен синдром
- сърдечно-съдови заболявания

Лечение

Цел:

- овладяване на симптомите
- предпазване от потенциалните усложнения
- преодоляване на ановулацията, съответно на инфертилитета

Лекарства:

- Орални контрацептиви
- Антиандрогени
- Кломифен цитрат
- Рекомбинантен ФСХ
- Дългодействащи агонисти на GnRH
- 5 α -редуктазни инхибитори

Лечението с последните три продукта следва да се извършва в екип или само от гинеколог.

Орални контрацептиви: етинил естрадиол в комбинация с различни гестагени/антиандрогени като ципротерон ацетат, хлормадинон ацетат, диеногест, левоноргестрел, дезогестрел и др.

Лечението се извършва по схема.

Използват се в случаите, когато на пациентката не предстои бременност.

Лечението има благоприятен ефект върху регулиране на цикъла и по отношение на хиперандрогенията – хирзутизъм, акне.

Кломифен цитрат:

Започва се с 25 – 50 мг дневно за 5 дни, при липса на успех дозата се покачва на 100, евентуално на 150 мг дневно.

С това лечение се цели да се стимулира овулацията, съответно забременяването.

Ефектът върху хиперандрогенните прояви е несигурен и ограничен.

Противопоказанията и при двете групи продукти са същите, както заместващото лечение с естрогени.

Инсулинови очувствители: Метформин

В последните години това лечение се наложи като първостепенно поради водещия патогенетичен фактор на инсулинова нечувствителност.

Може да се назначава и на момичета след навършване на 13 години.

Лечението с метформин спомага за:

- преодоляване на хиперинсулинизма и стероидната дисфункция
- регулиране на овулацията и повишаване на фертилитетния потенциал
- Лечението с метформин възстановява овулациите и повишава възможността за забременяване, особено когато се комбинира с кломифенцитрат.

Нежелани и странични действия на метформин:

Гастроинтестинални: диария, гадене или повръщане, флатуленция, коремни дискомфорт.

Лактатна ацидоза –крайно рядко при момичета и жени в млада и средна възраст.

Редукция на чревната абсорбция на витамин В12 .

Метформин не бива да се използва заедно с: cimetidine, ranitidine, digoxin, amiloride, quinidine, triamterene, trimethoprim, vancomycin, йодсъдържащи контрастни вещества

Мониторирането се извършва чрез:

- Менструален календар
- ултразвуково проследяване на фоликуларния растеж
- ултразвуково определяне на дебелината на ендометриума
- определяне на серумното ниво наАМХ
- определяне на серумното ниво на общия тестостерон (ев. и на свободната фракция на тестостерона)

КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО:

- редукция на признаците на хиперандрогения (акне,хирзутизъм)
- преодоляване на ановулацията, съответно на инфертилитета

- регулизиране на менструалния цикъл;
- предпазване от потенциалните метаболитни (захарен диабет, ССЗ) и неметаболитни усложнения на болестта (ендометриална хиперплазия и др.)
- добро качество на живот.

МЪЖКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ (E29.1; Q98.0; E89.5; E23.0)

Намаление или отпадане на една от функциите на тестисите - ендокринната (хормоналната) или екзокринната (сперматогенната), или на двете заедно. Хипогонадизмът може да възникне при увреждане на самите тестиси (първичен или хипергонадотропен хипогонадизъм) или при засягане на регулиращото действие на хипофизата, съотв. хипоталамуса (вторичен или хипогонадотропен хипогонадизъм).

Към мъжкия хипогонадизъм спадат:

- Тестикуларна хипофункция E29.1
- Синдром на Клайнфелтър Q98.0
- Хипофункция на тестисите след медицински процедури E89.5

Хипогонадизмът може да съпътства и:

- Хипопитуитаризъм E23.0
- Хипоталамична дисфункция E23.3
- Метаболитен синдром E66.8
- Диабет тип 2 E11.1-11.9;

Диагнозата мъжки хипогонадизъм се поставя въз основа на:

- клинични признаци за отпадане на тестикуларната хормонална секреция,
- ниски нива на общия тестостерон в кръвния серум.

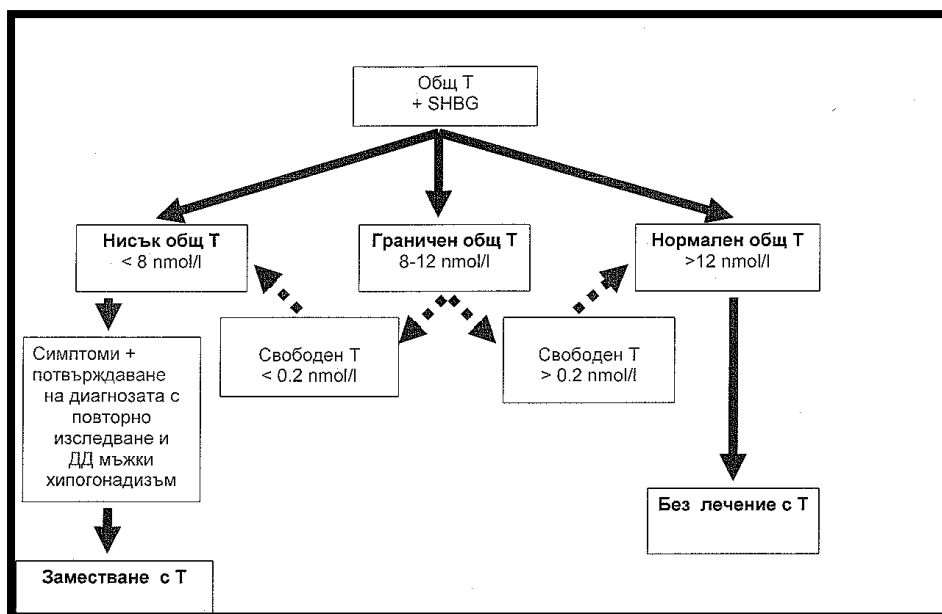
Мъжете със затлъстяване и с метаболитен синдром и всички с намалено либидо и еректилна дисфункция подлежат на изследване и при ниски стойности на тестостерона – на заместване при положение, че няма противопоказания.

ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ТЕСТОСТЕРОН

При стойности на общия тестостерон **над 12 nmol/l** не се налага заместващо хормонално лечение.

Когато нивото на общия тестостерон е трайно **под 8 nmol/l** е необходимо извършването на хормонална субституция, която при липса на противопоказания в повечето случаи е *пожизнена*.

При серумно тестостероново ниво между тези две стойности (**8 – 12 nmol/l**) заместване с тестостерон се предприема според наличните симптоми и при понижена свободна фракция на тестостерона.



Продукти:

- комбинация от тестостеронов естери: тестостеронов пропионат, тестостеронов фенилпропионат, тестостеронов изокапроат и тестостеронов деканоат (за мускулно приложение);
- тестостеронов ундеканоат (за мускулно приложение);
- тестостерон –гел.

С лечението се цели:

Предизвикване и поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, укрепване и поддържане на костната минерална плътност.

Серумното ниво на тестостерона в хода на заместващото лечение следва да се поддържа около средата на нормата за млади здрави мъже.

Чрез хормонално заместване с тестостерон не е възможно подобряване на репродуктивната функция (сперматогенезата). За възстановяването и поддържането ѝ (по правило при хипогонадотропния хипогонадизъм) се прилага друго хормонално лечение.

Противопоказания

А. Абсолютни:

- карцином на простатната жлеза,
- карцином на glandula mammae,
- свръхчувствителност към тестостерон.

Б. Относителни:

- еритроцитоза и хипервискозитет,
- нетретирана сънна апнея,
- изразена доброкачествена простатна хиперплазия,
- некомпенсирана тежка сърдечна недостатъчност.

Нежелани и странични действия на тестостероновото лечение:

- омазняване на кожата и акне,
- оплешивяване от мъжки тип,
- покачване на хематокрита (обикновено при по-възрастни мъже),
- гинекомастия,
- потискане на сперматогенезата,
- предизвикване или утежняване на сънна апнея

Мониториране на лечението:

- клинично – поддържане на мъжкия хабитус,
- серумно ниво на общия тестостерон – в края на първите три месеца след включване на лечение и след това по преценка ежегодно;
- хематокрит и PSA – преди и на всеки три месеца през първата година след започване на лечението и след това – веднъж/годишно;
- ректално туширане – преди и на третия месец от включване на лечението, след това според възрастта на пациента и указанията за скрининг на простатен карцином.

ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ГОНАДОТРОПИНИ

При вторичен хипогонадизъм и желание за бременност:

- тестостерон не се дава или хормоналното заместване с тестостерон се прекратява, като се
- преминава към инжектиране на рекомбинантен ФСХ или човешки менопаузален хормон + човешки хорингонадотропин.

Мониториране:

- размери на тестисите
- серумен тестостерон
- спермограма

Странични действия: Относително малко, предимно гинекомастия.

Продължителност - Лечението продължава до поява на сперматозоиди в еякулата и/или настъпване на бременност. Успех по отношение на индуциране на сперматогенеза се наблюдава в 80 – 96%, а за забременяване – 38 – 51% от случаите

с хипогонадотропен хипогонадизъм.

Нормогонадотропен идиопатичен инфертилитет, вкл. необструктивна азооспермия:

Ефектът от гонадотропното лечение не е така сигурен и приложението му е спорно.

КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО:

- редукция на симптомите на хипоандрогенемия, предизвикване/поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция;
- поддържане на серумното ниво на тестостерона в хода на заместващото лечение около средата на нормата за млади здрави мъже;
- укрепване и поддържане на костната минерална плътност;
- преодоляване на инфертилитета, когато това е възможно;
- добро качество на живот.

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (E66.8)

Дефиниция: Метаболитният синдром представлява комплекс от взаимно свързани рискови фактори за развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Тези рискови фактори включват дисгликемия, дислипидемия, артериална хипертония и висцерален тип затлъстяване.

Критерии за диагноза

През 2010 год. работна група към Българския институт “Метаболитен синдром” (БИМС) изготви национален консенсус за поведение при МС, който предлага следните критерии:

- ✓ **Повишена обиколка на талията** - за мъже ≥ 94 cm, за жени ≥ 80 cm
- ✓ **Повишени нива на триглицеридите** ≥ 1.7 mmol/l или прием на лекарствени продукти за повишени нива на триглицеридите;
- ✓ **Намалени нива на HDL-холестерола** - по-малко от 1.0 mmol/l за мъже, по-малко от 1.3 mmol/l за жени или прием на лекарства за намалено ниво на HDL-холестерола;
- ✓ **Повишено артериално налягане** - систолно ≥ 130 mmHg и/или диастолно ≥ 85 mmHg, или прием на антихипертензивни лекарства при анамнеза за хипертония;
- ✓ **Повишена плазмена глюкоза на гладно** ≥ 5.6 mmol/l или прием на лекарствени продукти за хипергликемия.

Според КБИМС се изисква наличието на поне 3 от горепосочените критерии за да се приеме наличие на метаболитен синдром.

Диагностични процедури при пациенти с метаболитен синдром

Задължителните диагностични процедури при пациенти с един или няколко от компонентите на метаболитния синдром трябва да включват:

1. Физикален преглед: измерване на ръст, тегло, обиколка на талията; изчисляване на ИТМ и НОМАиндекс.
2. Лабораторни показатели: СУЕ, ПКК, кръвна захар на гладно, ОГТТ с изследване на инсулинови нива /по преценка/, липиден профил (TChol, LDL, HDL, TG), креатинин, пикочна киселина, трансаминази (ASAT, ALAT); електролити (K,Na); обща урина

При ЗД тип 2: КЗП; НвA1c; CRP; микроалбуминурия + горепосочените рутинни биохимични показатели.

Лечение и проследяване на пациентите с метаболитен синдром

Основните принципи на лечението на пациентите с метаболитен синдром включват:

1. Нефармакологично повлияване /режим, диета, физическа активност
2. Лекарствена терапия

Успехът от лечението на метаболитния синдром се определя от степента на корекция на комплекса от рискови фактори, които формират диагнозата при съответния пациент.

За оценка на ефекта от лечението са въведени таргетни нива за всеки един от компонентите на МС.

Рисков фактор	Прицелно ниво	Уточнение
Обиколка на талията	мъже <94 cm, жени <80 cm	Ежегоден контрол при АН>130/85, но < 140/90; При данни за хипертония контрол при всяко посещение при лекар Липидният профил следва да се определя ежегодно при нормални стойности, а при отклонение и/или терапия – попреценка
ИТМ	< 25 kg/m ²	
Артериално налягане	< 130/80 mmHg	
Общ холестерол	<4.5 mmol/l, желателно <4.0	
Серумен LDL-C	<2.5 mmol/l, желателно <2.0	
Серумен HDL-C	мъже >1.0 mmol/l, жени >1.2 mmol/l	
Серумен не - HDL-C	< 3.4 mmol/l	

Триглицериди	< 1.7 mmol/l	
Кръвна захар на гладно	< 5.6 mmol/l	Кръвната захар на гладно се определя след 12-часово гладуване, ежегодно при нормални стойности.
Кръвна захар 2 ч.след хранене	< 7.8 mmol/l	
HbA1c при ЗД2	< 6.5%	

Алгоритъм на лечение и проследяване на пациентите с метаболитен синдром

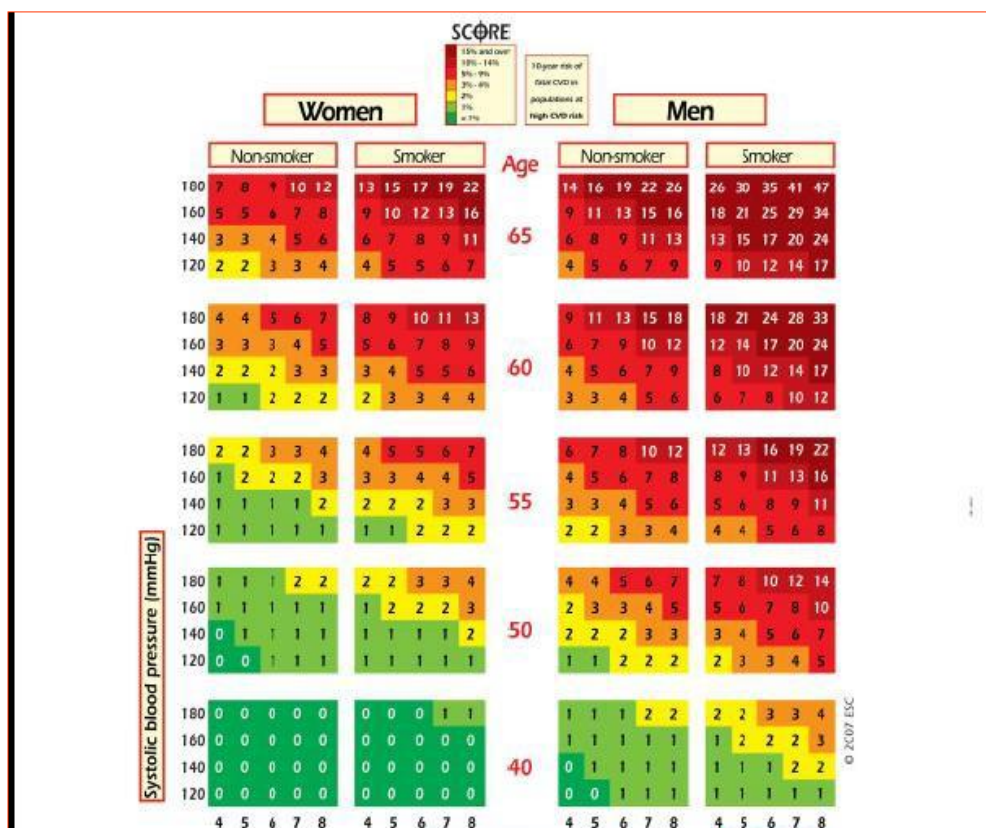
Удобен за клиничната практика е предложения от КБИМС тристъпален алгоритъм на поведение:

I. Първа стъпка: Оценка на риска

Препоръчва се да се определи глобалния 10-годишен риск за поява на коронарна болест на сърцето или сърдечно-съдово заболяване при пациентите с метаболитни нарушения. Според експертната група на БИМС SCORE е най-точната система за оценка на риска в Европейската популация, като е и най-лесна за широко приложение. Поради това КБИМС препоръчва нейното използване. За българските пациенти с МС следва да се възприемат следните стойности за оценка на риска:

- **много висок (10-годишен риск за смърт > 15%),** клинично изявена атеросклеротична болест /преживяни коронарни инциденти или и метаболитен синдром
- **висок риск (10-годишен риск 10-15%),** диагностицирана коронарна болест или захарен диабет
- **умерен риск (5-10%)** и поне 2 големи рискови фактора

Съобразно определения риск при пациентите с метаболитни нарушения следва да се въздейства активно върху конкретните рискови фактори.



II. Втора стъпка: Промяна в начина на живот

Конкретните мерки включват: понижаване на телесното тегло, повишена физическа активност, промяна на хранителните навици, антиатерогенна хипокалорийна диета, отказ от тютюнопушене.

III. Трета стъпка: Лекарствена терапия

Лекарственото лечение се налага като следващ етап при пациентите, при които промяната в начина на живот е невъзможна или неефективна.

Патофизиологичното лечение на МС се свежда до патофизиологично лечение на отделните компоненти, които го формират.

1. Лекарствена терапия на дислипидемията

Интензивността на терапията се определя от абсолютния 10-годишен риск за развитие на ССЗ. Прицелните нива на липидните стойности по време на терапията зависят от оценката на риска.

- **при умерен риск** - цел на терапията е да се постигнат нива на LDL- C <3.4 mmol/l, а на не-HDL-C < 4.1 mmol/l.
- **при високорискови болни** прицелните нива са <2.5 mmol/l за LDL-ch и <3.4 mmol/l за не-HDL-C.
- **при много висок риск** прицелните нива за LDL-C се понижават под 2.0 mmol/l.

Антилипемични лекарства

1.1 Статини

Продукти и дозов режим

- **Atorvastatin** - филм табл. 10, 20 и 40 mg; начална доза- 10 мг; максимална доза – 80мг
- **Fluvastatin** – табл. 40 и 80 mg; начална доза 20-40 мг; максимална доза – 80 мг
- **Lovastatin** - табл. 20 и 40 mg; начална доза 10-20 мг; максимална доза – 80 мг
- **Pravastatin** - табл. 10 и 20 mg; начална доза 10 мг; максимална доза – 40 мг
- **Simvastatin** - филм табл. 10, 20, 40 и 80 mg; начална доза 20 мг; макс. доза – 80 мг
- **Rosuvastatin** - филм табл. 5, 10, 20, 40 mg; начална доза 5-10 мг; макс. доза – 40 мг

Механизъм на действие на статините: Статините са блокери на HMG-CoA-редуктаза - един от ключовите ензими в холестероловата синтеза в черния дроб.

Резултат от лечението: в най-голяма степен намаляват нивото на LDL- холестерол в кръвта (20-55%); умерено понижават нивото на триглицеридите (10-20%), повишават слабо нивото на HDL- холестерола (5-10%)

Допълнителни благоприятни ефекти: противовъзпалителен ефект върху съдовата стена и стабилизиращ ефект върху атеросклеротичната плака; намаляват риска от повторен миокарден инфаркт и мозъчен инсулт и съответно сърдечно-съдовата и общата смъртност.

Терапевтична схема: Терапията със статини започва с минимална доза, която при незадоволителен ефект постепенно се увеличава. Препоръчително е цялата дневна доза да се приема вечер поради физиологично по-интензивната холестеролова синтеза в нощния период.

Странични ефекти на статините:

Чести: стомашно-чревни оплаквания (коремни болки, запек, диария, метеоризъм), главоболие, мускулни болки, обриви.

Редки, но сериозни:

- Увреждане на скелетната мускулатура (миопатия, рабдомиолиза) е най-сериозното нежелано събитие при лечение със статини. Изявата ѝ се потенцира при комбинирането приложение на статини с др. антилипемии (фибрати и никотинова киселина). С цел прогнозиране и мониториране на риска от миопатия се препоръчва проследяване на нивата на серумната креатинфосфокиназа (СРК, КФК) в хода на лечението. Клиничните симптоми са миалгии, мускулна слабост, фебрилитет трябва да бъдат запознати с риска от миопатия и рабдомиолиза и да уведомят лекуващия си лекар при мускулни оплаквания.

- Повишаване на чернодробни ензими (трансаминази) в кръвта се наблюдава при 1-2% от пациентите на статинова терапия и е обикновено обратимо. Спиране на статините се налага само при трикратно увеличени стойности на чернодробните трансаминази.

Контраиндикации за приложение на статини: алергия; бременност и кърмене; заболявания на скелетната мускулатура; чернодробни заболявания.

1.2. Фибрати

Препарати и дозов режим

- **Fenofibrate :**

капс. 100 мг; начална доза: 3x1 капс; поддържаща: 2x1 капс

капс. 200 мг; дневна доза: 1 капсула

tabl. modified release 160 mg - дн. доза: 1 капс

- **Gemfibrozil** капс. 300, табл. 600 mg; дневна доза: 900 – 1200 мг разпределена в 2 приема преди хранене.

- **Ciprofibrate** капс. 100 mg; дневна доза – 100 мг

Механизъм на действие на фибратите: свързват се с ядрени рецептори в хепатоцитите (PPARs), чието активиране стимулира синтеза на липопротеинлипазата –

увеличава се продукцията на аро А и намалява на ароС, в резултат на което намалява синтеза и съответно циркулаторните нива на триглицеридите с 20-50% и се повишават нивата на HDL с 10-20%. Намаляването на LDL е в по-малка степен (5-20%) или безпромяна.

Допълнителни благоприятни ефекти: антиагрегантен ефект

Индикации: фибратите са средство на избор за лечение на хиперлипидемия с увеличение предимно на триглицеридите.

Терапевтична схема: прилагат се еднократно дневно по време на хранене.

Странични ефекти на фибратите

Чести: стомашно-чревни оплаквания (коремни болки, гадене, запек или диария и др.), кожни реакции, оплаквания от страна на ЦНС (главоболие, световъртеж и др.)

Редки, но по-сериозни нежелани реакции:

- повишаване на чернодробни ензими (трансаминази) в кръвта. Препоръчително е преди започване и по време на лечението с фибрати да се проследяват периодично трансаминазите.

- Увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза при комбинирано лечение със статини. Самостоятелното им приложение не носи риск.

- Потенцират образуване на жлъчни камъни.

Контраиндикации: нефролитиаза; тежки чернодробни и бъбречни заболявания, бременност и кърмене.

1.3. Никотинова киселина (Nicotinic acid; vitaminB3)

дозов режим: таблетки с удължено освобождаване 375 mg , 500 mg, 750 mg, 1000 mg

Схема за достигане на оптималната терапевтична доза: постепенно покачване на дозата до препоръчителната дневна доза 1000 мг; Максимална доза – 2г

Механизъм на действие на никотиновата киселина

Осъществява антилипемичното си действие на 2 нива: 1. инхибира липолизата в мастните клетки; 2. потиска синтеза и естерификацията на мастни киселини в черния дроб.

Резултат: Никотиновата киселина намалява значително нивото на триглицеридите и умерено нивото на LDL, като повишава нивото на **HDL** (до 35%)

Индикации: смесена хиперлипидемия и особено при ниски нива на HDL.

Допълнителни благоприятни ефекти: антитромботичен ефект

Странични ефекти на никотиновата киселина: *флъш-синдром*, главоболие, световъртеж, стомашно-чревни оплаквания, хиперурикемия, хипергликемия, чернодробни увреждания и др.

Контраиндикации: свръхчувствителност към никотинова к-на; чернодробна дисфункция, язвена болест, бременност и кърмене.

Специално внимание: при пациенти с подагра и захарен диабет

1.4. Йонообменни смоли (жлъчни секвестранти)

Продукти и дози:

Cholestyramine – 4-16 g/дневно

Colestipol– 5-20 g/дневно

Colesevelman– 2.6-3.8 g/дневно

Механизъм на действие на йонообменните смоли: ускоряват метаболизма на липидите; Приемат се перорално, но не се резорбират и остават в тънките черва, където се свързват с жлъчните киселини и образуват с тях комплекси, които не могат да бъдат резорбирани и се отделят с фекалиите.

Резултат: като краен резултат жлъчните секвестранти понижават нивото на LDL-холестерола в кръвта до 30%. При повечето пациенти се понижава незначително нивото на триглицериди в кръвта, но това не е задължителен ефект.

Имат слаб ефект върху HDL-холестерола.

Странични ефекти на йонообменните смоли: запек или диария, гадене, метеоризъм и флатуленция, коремни болки; *намалят резорбцията на някои витамини* (А, D, Е, К, фолиева киселина), *минерали* (магнезий, цинк с др.)

2. Повлияване на инсулиновата резистентност

Инсулиновата резистентност е водещ патофизиологичен фактор за МС, поради което инсулиновите очувствители са основно средство за лечение на пациенти.

Продукти:

Метформин – табл. 500 мг; 850 мг; 1000 мг

Подобрява **инсулиновата чувствителност без да предизвиква хипогликемия** чрез:

- намаляване на ексцесивната чернодробна глюконеогенеза
- увеличаване на гликогеногенезата в черния дроб
- стимулиране на глюкозното усвояване от мускулните клетки чрез инсулин-зависим механизъм (GLUT4)
- потискане на липолизата

Допълнителни благоприятни ефекти на метформин:

- подобрява липидния профил,
- води до редукция на телесното тегло,
- увеличава фибринолитична активност,

- намалява тромбоцитната агрегация
- има благоприятен ефект върху хипертонията.

Начална доза: 2 - 3 пъти по 500 мг – започва се с ниска доза поради честите нежелани реакции от гастро-интестиналния тракт, които се извяват в началото на лечението и отзвучават в рамките на 1-2 седмици.

Постепенно дозата се повишава като оптималната доза се определя индивидуално.

Максимална доза: 3000 мг дневно

Продължителност на лечението е неограничена при липса на контраиндикации и системно проследяване. Лечението обикновено е продължително /години/; срокът се определя индивидуално.

3. Антихипертензивна терапия

Артериалната хипертония при пациентите с метаболитен риск трябва да се лекува според съвременните препоръки и консенсуси (вж. Раздел Артериална хипертония)

При пациентите с МС се препоръчват прицелни стойности на артериалното налягане **под 130/80 mmHg.**

Умереното повишение на артериалното налягане може да бъде повлияно с промяна в стила на живот (редукция на телесното тегло, физическа активност, ограничаване на солта, алкохола и мазнините, повишен прием на плодове и зеленчуци).

При липса на достатъчен ефект е уместно прилагането на лекарствени продукти.

АСЕ-инхибиторите са средства на първи избор при пациенти с МС, особено при лицата с въглехидратни нарушения и/или протеинурия

AT1-рецепторни блокери са алтернатива на АСЕ-инхибиторите при изява на нежелани реакции в хода на лечението с тях

Диуретиците са средство на втори избор, като водеща е комбинацията АСЕ-инхибитор/AT-1-блокери+диуретик при лечението на пациент

Предпочитани са по-новите препарати от групата на АСЕ инхибиторите поради допълнителните им благоприятни ефекти извън антихипертензивното действие

Продукти: enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, trandorapril, ramipril, perindopril, cilazapril, fosinopril

Дозов режим: използват се в обичайните им дози, с изключение на случаите при пациенти със захарен диабет и нормотония, при които се включва ниска доза АСЕ инхибитор с цел ренопротекция.

4. Антиагрегантна терапия:

Пациентите с МС обикновено имат и повишени стойности на **прокоагулационните фактори**.

Профилактиката на протромботичното състояние изисква на първо място промяна в стила на живот и редукция на теглото.

При болни над 40 години и при пациенти с 10 – годишен риск над 10% и липса на контраиндикации КБИМС препоръчва приложение на ниски дози аспирин 100 mg вечер

Метаболитен синдром – проследяване

Скрининг за компонентите на МС (обиколка на талията, артериално налягане, липиден профил, кръвна захар на гладно) при пациентите с един или повече рискови фактори, без разгърнат МС - веднъж годишно.

При лица с предиабет (IFG/IGT) следва да бъдат изследвани за евентуална прогресия до клинично изразен ЗД2 също веднъж годишно - орален глюкозотолерантен тест.

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Определение

	ИТМ, кг/м²
Поднормено тегло	<18.5
Нормално тегло	18.5-24.9
Наднормено тегло	25-29.9
Затлъстяване I ст	30.0-34.9
Затлъстяване II ст	35-39.9
Затлъстяване III ст	≥ 40

Висцерално затлъстяване - обиколка на талия ≥94 см при мъже и ≥80 см при небременни жени (*IDF, 2005*).

Диагностичен и лечебен подход при затлъстяване

ИТМ, кг/м²	Талия, см Мъже <94 Жени <80	Талия, см Мъже ≥ 94 Жени ≥ 80	Придружаващи заболявания
25-29.9	ПНЖ	ПНЖ	ПНЖ ± Ф
30.0-34.9	ПНЖ	ПНЖ ± Ф	ПНЖ ± Ф
35-39.9	ПНЖ ± Ф	ПНЖ ± Ф	ПНЖ ± Ф ± Х
≥ 40	ПНЖ ± Ф ± Х	ПНЖ ± Ф ± Х	ПНЖ ± Ф ± Х

ПНЖ- Промяна в начина на живот /хранене, физическа активност/; Ф- Фармакотерапия; Х-хирургия

Orlistat

Инхибитор на стомашно-чревните липази, потиска хидролизирането на триглицеридите до свободни мастни киселини и моноглицериди

- Показан за лечение на затлъстяване при пациенти с ИТМ ≥ 30 кг/м² или пациенти с наднормено тегло и ИТМ ≥ 28 кг/м² при съпровождащи рискови фактори
- Използва се като допълнение към леко хипокалорична диета /с 30% калории от мазнини, богата на плодове и зеленчуци/. Дневният прием на масти, въглехидрати и белтъци да бъде разпределен в трите основни хранения
- Лечението да се прекрати след 12 седмици ако пациентите не са успели да намалят теглото си с не по-малко от 5% в сравнение с изходното
- Дозировка: 120 мг непосредствено преди, по време или до 1 час след всяко основно хранене. Дози над 3x120 мг/дн нямат допълнителен благоприятен ефект
- Между основните хранения да се избягва приема на храни, съдържащи мазнини
- Ако се пропусне хранене или се приеме хранене, което не съдържа мазнини, не е необходимо да се приема
- Контраиндикации: хронична малабсорбция, холестаза, кърмене, свръхчувствителност
- Странични ефекти: по-чести или спешни позиви за дефекация, отделяне на мазнини и мазни изпражнения /особено в началото на лечението и при консумиране на храна, богата на мазнини/; намалява резорбцията на масто разтворими витамини.

ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 (E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.9)

Захарният диабет е признат за един от най-значимите здравни проблеми в световен мащаб. Данните показват, че заболяването обхваща 3-10% от населението в различните държави, като честотата му прогресивно нараства. Захарният диабет е глобален проблем, който засяга и нашата страна. Понастоящем в България има около 450 000 души с това заболяване.

Около 10% от пациентите страдат от захарен диабет тип 1.

Захарен диабет тип 1 е хронично заболяване, при което се наблюдава деструкция на бета клетките на панкреаса с постепенно отпадане на инсулиновата секреция. Поради това тези пациенти се нуждаят от заместително лечение с инсулин.

Инсулинови продукти, инжектиране и обучение

Препоръчва се:

- о Провеждане на интензифицирано инсулиново лечение с бързодействащ инсулин/аналог преди всяко хранене и базален NPH инсулин/инсулинов аналог,

освен в случаите когато:

- ☐ пациентът не желае провеждане на интензифицирано лечение;
- ☐ гъвкавостта в ежедневието не е от значение;
- ☐ при висок секреторен капацитет (ремисия – меден месец);

По време на ремисия може да се прилагат само интермедиерен инсулин/базален аналог, само бързодействащ инсулин/аналог, или конвенционална/аналогова смес

- Места на инжектиране - инжектиране на бързодействащ инсулин/аналог в коремната стена, а на интермедиерни инсулини/базални аналози – в бедрата; препоръчва се смяна на инжекционните места в тези области;
- Обучение на пациента относно:
 - ☐ работа с инжекционните устройства, включително ресуспендиране на NPH инсулин/инсулинова смес/аналогова смес; съхранение на инсулина;
 - ☐ характеристиките на различните инсулинови продукти, промяна в дозировките на инсулина според обема приета храна и физическата активност и възможност за самостоятелно нагласяване на дозите;
 - ☐ провеждане на адекватен самоконтрол;
 - ☐ справяне с хипогликемия;
 - ☐ ефективно справяне с диабета при пътуване и по време на заболяване;

Определяне на инсулиновите нужди – общи постановки

- Инсулиновите дозировки се определят на базата на режима на хранене и физическа активност, както и на базата на предшестващ опит с инсулин по отношение на общи инсулинови нужди (да не се използва определяне на дозите на базата на телесното тегло); денонощни вариации на инсулиновите нужди; анамнеза за хипогликемии; състояние на инжекционните места;
- Инсулиновите дози се коригират така, че с тях да се постигат уточнените прицелни нива за контрол и да се избягват хипогликемии;
- Обичайно базалните нужди представляват около 50% от общата доза;

Приложение на бързодействащи инсулинови аналози

- Бързодействащите инсулинови аналози имат редица предимства пред бързодействащите човешки инсулини и при правилно използване представляват сериозна крачка напред в осигуряването на по-физиологичен инсулинов режим при пациентите със захарен диабет тип 1 - по-добър постпрандиален гликемичен контрол, по-добър дългосрочен гликемичен контрол, по-нисък риск от хипогликемии, гъвкавост и по-голяма свобода в ежедневието на пациентите; абсорбцията им не зависи от мястото на инжектиране;
- Някои особености при преминаване от бързодействащ инсулин към бързодействащ инсулинов аналог:
 - ☐ да се има предвид, че нуждите от базален интермедиерен инсулин/базален аналог могат да се променят;
 - ☐ при провеждане на хранителен режим без междинни закуски с

бързодействащ инсулинов аналог е необходимо калориите от междинните закуски да се прехвърлят към основните хранения. В случаите с наднормено тегло и затлъстяване това не е необходимо.

Приложение на базални инсулинови аналози

- Базалните инсулинови аналози са създадени в опит за търсене на максимално близко до физиологичното заместване на базалната инсулинова секреция;
- Предимства на базалните инсулинови аналози пред интермедиерните човешки инсулини са безвърховият профил и по-продължителното действие в сравнение с обичайните интермедиерни и бавнодействащи инсулинови продукти. Те осигуряват по-добър контрол на кръвната захар на гладно; по-нисък риск от хипогликемии включително и нощем; по-голяма гъвкавост и свобода в ежедневието на пациентите.

Нагласяване на дозите на инсулина

- Необходима е предварителна оценка на данните от самоконтрола на кръвната захар и HbA_{1c}, хранителни навици и физическа активност на пациента, времето на инжектиране на инсулина, инжекционната техника на пациента и състоянието на инжекционните места.
- Нагласяване на дозата на бързодействащ инсулин:
 - Да се анализира нивото на кръвната захар при инжектирането на инсулина и преди следващото инжектиране и наличието на хипогликемия между двете инжекции;
 - При висока кръвна захар и липса на хипогликемия преди това – да се увеличи дозата на инсулина с 10%; при наличие на хипогликемия – да се намали дозата с 10%;
- Нагласяване на дозата на бързодействащ аналог:
 - Да се анализира нивото на кръвната захар постпрандиално (2 часа след прием на храна), а не преди следващото хранене и инжектиране;
- Нагласяване на дозата на NPH инсулин предисън:
 - Да се анализира нивото на кръвната захар преди сън и преди закуска, и при възможност през нощта; при необходимост да се нагласява инсулиновата доза;
- Нагласяване на дозата на NPH инсулин инжектиран по друго време:
 - Да се анализира кръвно-захарния профил / наличие на хипогликемия за период от 12 часа след инжектирането; да се прецени очакван ефект на други инсулинови препарати, инжектирани през този период; при необходимост да се нагласява инсулиновата доза.
- Нагласяване на дозата на базален инсулинов аналог:
 - Базалните инсулинови аналози за еднократно инжектиране могат да бъдат аплицирани по всяко време на денонощието. Базалните инсулинови аналози за двукратно аплициране се препоръчва да бъдат прилагани сутрин и преди

сън.

- Дозировката на базалния инсулинов аналог зависи от индивидуалните денонощни нужди; препоръчва се да бъде около 40-50% от общата инсулинава доза.
- Поведение при нощна хипогликемия:
 - да се коригира вечерния бързодействащ инсулин при висока доза или късно инжектиране, тъй като тя допринася за хипогликемия между 24.00- 03.00;
 - да се инжектира вечерната доза NPH инсулин възможно най-късно преди сън – така се разделят ефектите на вечерния бързодействащ инсулин и на NPH инсулина;
 - да се приеме закуска от бавнорезорбиращи се въглехидрати възможно най-късно;
 - да се премине на бързодействащ инсулинов аналог преди вечеря;
 - да се премине от NPH инсулин на базален инсулинов аналог
- Поведение при хипогликемична кома:
 - При състояние на безсъзнание да се инжектира венозно 20% глюкоза или 1 mg глюкагон мускулно. Да се има предвид незадоволителен ефект на глюкагона при гладувал пациент. Да се приемат въглехидрати през устата след това и да се следи за повторна хипогликемия.
 - Да се обучат здравните специалисти и близките да използват глюкагон при чести хипогликемии; да се осигури глюкагон в срок на годност.

Цели на лечението – трябва да са индивидуализирани според възрастта на пациента, съпътстващите заболявания и усложнения на диабета, очакваната продължителност на живота.

- HbA_{1c} <7%
 - HbA_{1c} 6.0–6.5% - при пациенти с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живота, без значимо сърдечно- съдово заболяване, и ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или други странични ефекти на терапията;
 - HbA_{1c} 7.5–8.0% - при пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирани усложнения, множество съпътстващи заболявания, и пациенти, при които трудно се постигат прицелните стойности въпреки интензивно обучение и инсулиново лечение.
- Кръвна захар (лабораторно изследване или данни от самоконтрол)
 - на гладно < 7.2mmol/l
 - постпрандиално < 10.0 mmol/l
- Телесно тегло – ИТМ < 25.0кг/м²
- Липидни показатели
 - Общ холестерол < 4.5 mmol/l

- HDL холестерол > 1.0 mmol/l (мъже) и > 1.2 mmol/l (жени)
- LDL холестерол < 2.5 mmol/l (при много висок риск < 1.8 mmol/l)
- Триглицериди < 1.7 mmol/l
- Артериално налягане < 140/85mmHg (при албуминурия >1g/24h 130/80mmHg)

Критерии за оценка на ефикасността на провежданата терапия:

- HbA_{1c}
- Кръвно-захарен профил – кръвна захар на гладно, препрандиално и постпрандиално (лабораторно изследване или данни от самоконтрола);
- Телесно тегло;
- Остри усложнения на диабета – кетоацидоз, хипогликемии;
- Хронични усложнения на диабета – диабетна ретинопатия, нефропатия, невропатия, макроангиопатия – ИБС, миокарден инфаркт, МСБ, мозъчен инсулт, периферна съдова болест, ампутации на крайници;
- Сърдечно-съдови рискови фактори (липидни показатели, кръвно налягане);
- Смъртност.

ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 (E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9)

Понастоящем в света има 425 милиона души със захарен диабет, като се очаква до 2040г. броят им да достигне 642 милиона. Налице е пандемия от захарен диабет, като около 90% от пациентите страдат от захарен диабет тип 2.

Захарен диабет тип 2 е заболяване с комплексна патогенеза, в която участват редица фактори - нарушено инсулиново действие (инсулинова резистентност), нарушена инсулинова секреция, повишената глюкагонова секреция, повишена чернодробна глюкозна продукция, намаленото усвояване на глюкоза от мускулите, повишената липолиза, снижен инкретинов ефект, повишената реабсорбция на глюкоза на нивото на бъбреците, невротрансмитерна дисфункция.

При диагностициране на захарен диабет тип 2 трябва да се преоцени стила на живот и той да бъде променен съответно чрез:

- обучение на пациента ;
- редовен самоконтрол;
- определяне на прицелната кръвна захар;
- диетичен режим;
- физически упражнения;
- ограничение в консумацията на алкохол;
- отказ от тютюнопушене;

1. Лечение с перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи средства при захарен диабет тип 2

о Показания – лекарствена терапия се започва, когато:

- ✓ вече е проведено обучение/направена е адекватна промяна в стила на живот;
- ✓ $HbA_{1c} > 6.5\%$, венозна плазмена глюкоза на гладно $> 6.1 \text{ mmol/l}$;

о Групи продукти – използват се:

- Бигваниди (метформин);
- Инсулинови секретагози (СУП, меглитиниди);
- Тиазолидиндиони;
- Алфа-глюкозидазни инхибитори;
- DPP- 4 инхибитори
- GLP-1 рецепторни агонисти
- SGLT2 инхибитори

Основни перорални и инжекционни неинсулинови лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2

Продукт	Прием (пъти дневно)	Таблетки (mg)	Дневна доза (mg)
Инсулинови секретагози			
СУП – втора генерация			
Глибенкламид	1-2	5	2.5-20
Глибенкламид микронизиран	1-2	3.5	1.75-14
Гликлазид	2	80	80-320
Гликлазид с модифицирано освобождаване (MR)	1	60	30-120
Глипизид	3	5	2.5-30
Глипизид с удължено действие (XL)	1	5; 10	5-20
Глимепирид	1	1; 2; 3; 4; 6	1-6
Меглитиниди			
Репаглинид	3	0.5; 1; 2	0.5-16
Бигваниди			
Метформин	2-3	500; 850; 1000	500-3000
Алфа-глюкозидазни инхибитори			
Акарбоза	3	50; 100	50-300
Тиазолидиндиони			
Пиоглитазон	1	15; 30; 45	15-45
DPP-4 инхибитори			
Ситаглиптин	1	100	25-100
Вилдаглиптин	1-2	50	50-100

Саксаглиптин	1	5	2.5-5
Линаглиптин	1	5	5
SGLT2 инхибитори			
Дапаглифлозин	1	10 mg	10 mg
Емпаглифлозин	1	10	10-25 mg
Канаглифлозин	1	100; 300 mg	100-300 mg

Комбинирани препарати			
Вилдаглиптин/метформин	1-2	50/850; 50/1000	
Ситаглиптин/метформин	1-2	50/850 50/1000	
Линаглиптин/метформин	2	2.5/850 2.5/1000	
Саксаглиптин/метформин	2	2.5/850 2.5/1000	
Дапаглифлозин/ метформин	2	5/850, 5/1000	
Емпаглифлозин/метформин	2	5/850 5/1000	
Канаглифлозин/метформин	2	50/850 50/1000 150/850 150/1000	
GLP-1 рецепторни агонисти	Инжектиране (пъти дневно)	Заредени писалки/фл	Дневна доза
Екзенатид	2	300; 600µg	10-20µg
Ликсизенатид	1	280; 560µg	10-20µg
Лираглутид	1	18 mg в 3ml	0.6-1.8 mg
Дулаглутид	1/седм	1,5 mg	1,5 mg/седмично
Комбинирани препарати базален инсулин/GLP-1 аналог			

Инсулин деглудек/лираглутид	1	300 единици/ 10.8 mg в 3ml	10-50 дозови стъпки (1 единица/0.036 mg)
-----------------------------	---	-------------------------------	---

1. Съображения при избор на продукт:

• **Метформин**

- подходящ като начална терапия при новодиагностициран захарен диабет тип 2, при липса на противопоказания;
- ✓ *Положителни ефекти:*
- ✓ Подобрява гликемичния контрол;
- ✓ Неутрален по отношение на теглото при хронична употреба;
- ✓ Не увеличава риска от хипогликемия;
- ✓ Благоприятни ефекти върху липидните показатели;
- ✓ Има доказателства за сърдечно-съдови ползи;
- ✓ Установени ефекти на метформин по отношение протекция от канцерогенеза.
- *Странични ефекти* - от страна на стомашно-чревния тракт - метален вкус, гадене, повръщане, диарични изхождания, подуване на корема, флатуленция.
- *Противопоказания:* всички състояния, свързани с тежка тъканна хипоксия и исхемия - сърдечна недостатъчност, остър стадий на инфаркт на миокарда, чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност.
- Дозата на метформин трябва да се намали наполовина при гломерулна филтрация $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ и лекарствени продукт трябва да се преустанови при гломерулна филтрация $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$; проследява се бъбречната функция поне веднъж годишно

• **Сулфонилурейни препарати**

- *Положителни ефекти:*
- ✓ Ефективни по отношение снижение на кръвната захар;
- *Странични ефекти:*
- ✓ Риск от хипогликемия (по-изразен при дългодействащите продукти и при тези с активни метаболити - глибенкламид) - глибенкламид $>$ глипизид $>$ глимепирид $>$ гликлазид; предразполагащи фактори за хипогликемия: възрастни пациенти, намален прием на храна, бъбречни и чернодробни заболявания, лекарствени взаимодействия (аспирин, други НСПВС, антикоагуланти, сулфонамиди, фибрати), алкохол;
- ✓ Умерено увеличаване на теглото при почти всички проучвания с хронично приложение на СУП;
- ✓ Вторична резистентност към СУП, която надвишава другите продукти и се свързва с влошаване на бета-клетъчната дисфункция.
- *Противопоказания:* пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза,

панкреатогенен диабет, бременни и кърмещи жени, склонни към хипогликемии (с чернодробни и бъбречни заболявания), с тежки инфекции или травми, с анамнеза за странични ефекти към СУП.

- **Меглитиниди**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Бързодействащи инсулинови секретагози;
 - ✓ Контролират по-добре постпрандиалните екскурзии на кръвната захар (относително по-предпочитани пред сулфонилурейните препарати при по-високи постпрандиални стойности на кръвната захар);
 - ✓ Добра поносимост и ефективност, сходна с тази на сравнявани СУП, но при значимо (с 60%) по-нисък риск от хипогликемия спрямо други секретагози (СУП);
 - ✓ Имат по-кратък полуживот, което налага по-чест прием;
- *Странични ефекти:*
 - ✓ Хипогликемия, която се наблюдава, когато приемането на лекарството не се последва от хранене;
 - ✓ Не е установен ефекта на продуктите върху телесното тегло.
- *Противопоказания:* пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, с тежко нарушени бъбречна и чернодробна функция, бременни и кърмещи жени.

- **Тиазолидиндиони (пиоглитазон)**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Подобряват директно инсулиновата чувствителност
 - ✓ По-траен дългосрочен ефект върху нивото на кръвната захар в сравнение със СУП и метформин
 - ✓ Благоприятни ефекти на пиоглитазон върху липидните показатели;
 - ✓ Намаляване на висцералната мастна тъкан;
 - ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия;
 - ✓ Умерен благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите инциденти като вторична крайна цел (пиоглитазон).
- *Странични ефекти:*
 - ✓ Задръжка на течности - отоци, анемия, сърдечна недостатъчност при предразположени пациенти;
 - ✓ Увеличаване на телесното тегло;
 - ✓ Повишен риск от костни фрактури;
- *Противопоказания:* бременност, активни тежки чернодробни заболявания, установена сърдечна недостатъчност III и IV ФК по NYHA.

- **Алфа-глюкозидазни инхибитори**

- *Положителни ефекти:*
 - ✓ Ефективен контрол на постпрандиалната хипергликемия - намаляване на постпрандиалното покачване на нивото на кръвната захар след прием на

въглехидрати (основен ефект);

- ✓ Има данни за сърдечно-съдови ползи от приложение на акарбоза;
- ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия (акарбоза почти не се резорбира - под 1%).
- *Странични ефекти:* от страна на стомашно-чревния тракт - диария, флатуленция и коремни болки; дозата се титрира, за да се подобри толерансът;
- *Противопоказания:* креатининов клирънс под 25 ml/min/1.73m², бременност и кърмене, възпалителни чревни заболявания, възраст под 18 години.

ДРР-4 инхибитори

- *Положителни ефекти:*
- ✓ Възстановяват нивата на инкретините (GLP-1 и GLP);
- ✓ Подобряват трайно гликемичния контрол;
- ✓ Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия;
- ✓ Неутрални по отношение на телесното тегло
- ✓ Неутрални по отношение на сърдечно-съдов риск
- *Странични ефекти:* наличните в клиничната практика представители на групата на ДРР-4 инхибиторите се понасят добре, при изключително ниска честота на странични ефекти, сравними с тези на плацебо или сравнявани други лекарства; установена повишена честота на хоспитализации за сърдечна недостатъчност (саксаглиптин).
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, по време на бременност и кърмене, при лица под 18-годишна възраст.

• GLP-1 рецепторни агонисти

- *Положителни ефекти:*
- ✓ Подобряват трайно гликемичния контрол;
- ✓ Основно допълнително предимство е редуцията на тегло;
- ✓ Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия.
- ✓ Сърдечно-съдови ползи - по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност (лираглутид)
- ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на риска от нефропатия (лираглутид)
- *Странични ефекти:* основен страничен ефект са гаденето и повръщането, особено рано в хода на лечението; поради съобщени случаи на панкреатит в хода на лечение с GLP-1 рецепторни агонисти, пациентите трябва да бъдат информирани за характерните признаци на остър панкреатит и при съмнение за панкреатит лекарствената терапия трябва да бъде преустановена; при експериментални животни е установена връзка между приложение на GLP-1 рецепторни агонисти и С-клетъчни тумори на щитовидната жлеза, която не е потвърдена при хора.
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, по време на бременност и кърмене, при пациенти с тежки гастроинтестинални заболявания, при лица под 18-годишна възраст.

- **SGLT2 инхибитори**

- *Положителни ефекти:*

- ✓ Коригират повишената обратна реабсорбция на глюкоза в проксималните тубули;
- ✓ Ефективни във всички стадии на захарен диабет тип 2
- ✓ Подобряват трайно гликемичния контрол;
- ✓ Намаляват телесното тегло;
- ✓ Намаляват артериалното налягане;
- ✓ Без риск от хипогликемия
- ✓ Сърдечно-съдови ползи - по-ниска честота на сърдечно-съдови събития (емпаглифлозин, канаглифлозин), обща и сърдечно-съдова смъртност (емпаглифлозин) и хоспитализации за сърдечна недостатъчност
- ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на релативния риск от развитие или влошаване на съществуваща нефропатия
- *Странични ефекти:* генитални инфекции, диабетна кетоацидоза, ампутации на долни крайници (канаглифлозин) и фрактури (канаглифлозин)
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, по време на бременност и кърмене, при пациенти с намалена гломерулна филтрация < 45-60 ml/min/1.73m², при лица под 18-годишна и над 75-годишна възраст.

II. Лечение с инсулин

Показания за инсулиново лечение при захарен диабет тип 2:

- невъзможност за постигане на добър гликемичен контрол, въпреки максималните дози на комбинации от перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи препарати;
- противопоказания или свръхчувствителност към перорални и инжекционни неинсулинови антидиабетни лекарства;
- декомпенсация, свързана с интеркурентно заболяване;
- лечение в периперативен период;
- бременност и лактация;
- пациенти в критично състояние.

Лечение с инсулин се включва когато HbA1c се повиши >7.0% след максимално полагане на грижи за хранителен режим и изчерпване на ефекта на пероралните и инжекционните неинсулинови хипогликемизиращи средства:

- отново се ревизира хранителния режим;
- ревизира се или започва провеждане на самоконтрол на кръвната захар;
- по преценка продължава приложението на метформин / инсулиновисекретагози / DPP-4 инхибитори / GLP-1 рецепторни агонисти / SGLT2 инхибитори;

Прилагат се:

- NPH инсулин/базален инсулинов аналог преди сън в съчетание с перорални или инжекционни хипогликемизиращи препарати при лица с добри инсулинови секреторни резерви;
- Готови инсулинови смеси - конвенционални или аналогови;
- Интензифицирана терапия с конвенционални човешки инсулинови препарати/инсулинови аналози

III. Алгоритъм за избор на препарат

Начална терапия -Монотерапия

- Метформин, освен в случаите с противопоказания или непоносимост, е средство на първи избор при захарен диабет тип 2. Обичайно се назначава непосредствено след поставяне на диагнозата на заболяването.
- Ако поради някаква причина не може да се използва метформин, трябва да се избере друго перорално средство, като например СУП, меглитинид, пиоглитазон, алфа-глюкозидазен инхибитор, DPP-4 инхибитор или SGLT2 инхибитор; в отделни случаи, когато редуцията на телесно тегло е важна цел на терапията, може да се предпочете GLP-1 рецепторен агонист.
- При висок изходен HbA1c ($>9.0\%$) е малка вероятността да се постигнат целите на гликемичен контрол с монотерапия; в такива случаи е оправдано започване директно с комбиниране на два лекарствени продукта.
- При пациенти с изразена хипергликемия (кръвна захар $> 17 \text{ mmol/l}$ или HbA1c $\geq 10.0\text{--}12.0\%$) или с признаци на хипергликемия, може да се включи инсулин в самото начало. Инсулинова терапия е задължителна при наличие на прояви на катаболизъм и при кетонурия. След стабилизиране на състоянието е възможно редуциране на дозата или напълно преустановяване на инсулина и преминаване към неинсулинови антихипергликемични лекарства, най-често в комбинация.

Преминаване към двойна комбинирана терапия

- Ако само с монотерапия не се постигнат и поддържат прицелните нива на HbA1c за период от около 3 месеца, трябва да се добави второ перорално средство (СУП, меглитинид, тиазолидиндион, DPP-4 инхибитор, алфа-глюкозидазен инхибитор, SGLT2 инхибитор), GLP-1 рецепторен агонист или базален инсулин. Най-общо, всеки добавен втори лекарствен продукт е свързан с допълнително снижение на HbA1c с около 1%. Ако не се постигне значимо снижение на кръвната захар, този лекарствен продукт трябва да бъде преустановен и/или да се включи друг с различен механизъм на действие.
- При пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване се предпочита включване на GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи (лираглутид) и/или SGLT2 инхибитор с доказани сърдечно-съдови ползи (емпаглифлозин $>$ канаглифлозин) при адекватна гломерулна филтрация
- При пациенти с водеща сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване се предпочита SGLT2 инхибитор с доказано снижение на сърдечна недостатъчност и/или прогресия на хронично бъбречно заболяване при

адекватна гломерулна филтрация или при непоносимост или противопоказания за SGLT2 инхибитор или неадекватна гломерулна филтрация - GLP-1 рецепторен агонист с доказани сърдечно-съдови ползи -

- При пациенти с необходимост от намаляване на риска от хипогликемия се предпочитат DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецепторни агонист, SGLT2 инхибитори или тиазолидиндиони
- При пациенти с необходимост от намаляване на наддаването на тегло или с необходимост от снижение на телесното тегло - GLP-1 рецепторни агонисти с добра ефикасност за намаляване на телесното тегло или SGLT2 инхибитори.

Преминаване към тройна комбинирана терапия

- Ако с комбинация от два продукта не могат вече да се постигат целите на гликемичен контрол, може да се добави трети, като идеята е да се използват лекарства с различни и допълващи се механизми на действие. При приложение на тройна комбинация пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, тъй като с увеличаване на броя на лекарствата нараства и възможността за поява на странични ефекти и лекарствени взаимодействия.
- На този етап най-често се прибегва до инсулин. Тъй като захарен диабет тип 2 е свързан с прогресивна загуба на бета-клетъчна функция, много пациенти, особено тези с голяма давност на заболяването, ще се нуждаят от преминаване към инсулин, особено в случаите с $HbA1c > 8.5\%$, когато е малко вероятно да се постигне благоприятен ефект с добавянето на друг трети лекарствен продукт.

Преминаване към инсулин

Обичайно при започване на инсулинова терапия при захарен диабет тип 2 се предпочита включване на *базален инсулин*, освен в случаите, когато пациентът е с изразена хипергликемия и/или клинични признаци на хипергликемия. Започва се с ниска доза на базален инсулин - 0.1–0.2 Е/кг тегло, а при по-тежка хипергликемия – с 0.3–0.4 Е/кг тегло. Може да се прилагат интермедиерен инсулин или базален инсулинов аналог, като аналозите са свързани с по-нисък риск от хипогликемия през нощта и с по-малко наддаване на тегло. Когато, обаче, базалният инсулин е титриран добре и е постигнато прицелното ниво на кръвната захар на гладно, а $HbA1c$ остава висок 3-6 месеца след включването му, трябва да се има предвид добавяне на инсулин преди хранене. Най-точно и гъвкаво покритие на прандиалните инсулинови нужди се постига с *базално-болусен режим*, включващ добавяне на бързодействащ инсулин/аналог към базалния инсулин. Може да се приложи стъпаловиден подход, при който първоначално се добавя само една инжекция прандиален инсулин преди храненето, което води до най-голямо покачване на постпрандиалната кръвна захар, а впоследствие се добавят съответно втора и трета инжекция на бързодействащ инсулин/аналог. При пациенти с по-висок $HbA1c (>9.0\%)$ може да се обсъди двукратно приложение на *инсулинова смес*.

Метформин обичайно остава в терапията след включване на базален инсулин, като редица проучвания са установили по-малко наддаване на тегло при комбиниране на

инсулин и метформин. При приложение на базален инсулин може да продължи приемът на инсулинови секретагози; те, обаче, трябва да се преустановят при включване на прандиален инсулин в терапевтичната схема. Съвместно с инсулин може да се прилагат също DPP-4-инхибитори, GLP-рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори.

Поддържане на добър кръвно-захарен контрол с перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи продукти:

- Очаква се:
 - ✓ влошаване на гликемичния контрол свремето;
 - ✓ необходимост от повишение в дозите и добавяне на нови препарати с времето т.е. комбинирано лечение
 - ✓ включване на инсулиново лечение при част от пациентите след различен период от време;

Цели на лечението – трябва да са индивидуализирани според възрастта на пациента, съпътстващите заболявания и усложнения на диабета, очакваната продължителност на живота.

- HbA_{1c} <7%
 - HbA_{1c} 6.0–6.5% - при пациенти с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живота, без значимо сърдечно-съдово заболяване, и ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или други странични ефекти на терапията;
 - HbA_{1c} 7.5–8.0% - при пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирани усложнения, множество съпътстващи заболявания, и пациенти, при които трудно се постигат прицелните стойности въпреки интензивно обучение и приложение на ефективни дози на различни глюкозо-понижаващи препарати, включително инсулин.
- Кръвна захар (лабораторно изследване или данни отсамоконтрол)
 - на гладно < 7.2 mmol/l
 - постпрандиално < 10.0 mmol/l
- Телесно тегло – ИТМ < 25.0кг/м²
- Липидни показатели
 - Общ холестерол < 4.5 mmol/l
 - HDL холестерол > 1.0 mmol/l (мъже) и > 1.3 mmol/l (жени)
 - LDL холестерол < 2.5 mmol/l (при много висок риск - < 1.8 mmol/l)
 - Триглицериди < 1.7 mmol/l
- Артериално налягане < 140/85mmHg (при албинурия >1g/24h<130/80mmHg)

Критерии за оценка на ефикасността на провежданата терапия:

- HbA_{1c}
- Кръвно-захарен профил – кръвна захар на гладно, препрандиално и постпрандиално (лабораторно изследване или данни отсамоконтрола);
- Телесно тегло;
- Остри усложнения на диабета – кетоацидоз, хипогликемии;
- Хронични усложнения на диабета – диабетна ретинопатия, нефропатия, невропатия, макроангиопатия – ИБС, миокарден инфаркт, МСБ, мозъчен инсулт, периферна съдова болест, ампутации на крайници;
- Сърдечно-съдови рискови фактори (липидни показатели, кръвно налягане);
- Смъртност.

ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.5, E05.8, E05.9)

Хипертиреозидизмът се характеризира с повишена продукция и/или отделяне на тиреоидни хормони, водещи до тиреотоксикоза и може да се дължи на следните причини:

1. Базедова болест (токсична дифузна струма)
2. Хашитоксикоза (дифузен или нодозен вариант)
3. Нодозна базедовифицирана струма (токсична нодозна струма)
4. Токсичен аденом (декомпенсиран)
5. Подостър тиреоидит
6. Безболков и постпартален тиреоидит
7. Йод-индуциран (амиодарон, контрастни вещества и други)

Лечение на хипертиреозидизма

Възприети са три основни патогенетични метода на лечение:

1. Тиреостатично
2. Хирургично
3. Радиойодлечение

Тиреостатично лечение

Средство на първи избор при всички видове хипертиреозидизъм и във всички възрасти.

Показания: бременност, детска възраст, дифузна струма, нискостепенна струма, подготовка за хирургично лечение, подготовка за радиойодлечение, противопоказания за радикално лечение (хирургично и радиойодлечение), тиреотоксична криза

Недостатъци:

Ниска ефективност – в 40-50 % от случаите с хипертиреозидизъм

Странични ефекти:

- леки - 5 % (кожно-алергични обриви, левкопении, артралгии)
- тежки - < 1 % (токсичен или холестатичен хепатит, лупус-подобен синдром, агранулоцитоза)

Лекарствени продукти:

- **Метимазол** – начална доза 30-40 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус.
- **Пропилтиоурацил** – начална доза 300-400 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус.
- Обща продължителност на лечението – средно 2 години. При възрастни и увредени пациенти може да остане като постоянна терапия в доза 1 – 2 т.

Симптоматично лечение с бета-блокери, антиаритмици, по възможност без Амиодарон, седатива

Хирургично лечение

Средство на втори избор, като е необходима предварителна тиреостатична подготовка за постигане на еутиреоидно състояние и имунологична ремисия.

Показания:

1. суспекция за съпътстващ карцином на щитовидната жлеза (ЩЖ) високостепенна и/или нодозна струма, включително рецидивна ретростернална, ретротрахеална струма
2. чести рецидиви след тиреостатично лечение
3. тежки странични реакции от тиреостатичното лечение
4. противопоказания или отказ от радиойодлечение
5. съпътстваща тиреоидасоциирана офталмопатия (ТАО)

Недостатъци: нисък процент на следоперативен еутиреоидизъм, следоперативни усложнения – увреждане на п. рециденс, хипотиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм

Радиойодтерапия

Средство на втори или трети избор, като е необходимо предварително тиреостатично лечение за постигане на еутиреоидно състояние и имунологична ремисия.

Показания:

Неефективно тиреостатично лечение
Рецидив след хирургично лечение
Противопоказания или нежелание за хирургично лечение

Противопоказания:

Абсолютни - бременност, кърмещи жени, детска възраст
Относителни - фертилна възраст, високостепенна струма, компресивен синдром, ретростернална и ретротрахеална струма, левкопения, ТАО, съпътстващ карцином на щитовидната жлеза, Йод-Базедов

ПРОСЛЕДЯВАНЕ В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО

Продължителността на тиреостатичното лечение зависи от тежестта на заболяването, начина на протичане, склонността към рецидиви, нивото на антителата към рецептора на тиреостимулиращия хормон (TRAb), размера на струмата

При възрастни началната доза е средно 30 мг дневно (20-40мг/дневно) с постепенно намаляване до постигане на индивидуална поддържаща доза и постигане на терапевтична и имунологична ремисия.

Лечението се контролира с изследване на тиреоидстимулиращия хормон (TSH) и

свободния T4 (FT4) на 1, 2 или 3 месеца в зависимост от активността на заболяването. Проследяването включва и изследване на TRAb и ехография на ЩЖ.

При прекратяване на лечението хормоналният статус се проследява на 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно.

След **хирургично лечение** хормоналният статус се проследява на 1, 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно с оглед ранно установяване на рецидив на хипертиреозидизма или на постоперативен хипотиреоидизъм.

Уместно е изследване и на калциево-фосфорната (Ca-P) обмяна през първия месец след операцията за ранна диагноза и компенсация на евентуален постоперативен хипопаратиреоидизъм.

Оперирани болни с нодозни струми подлежат на ежегоден ехографски контрол.

Радиойодлечението се извършва в специализирани медицински заведения от комисия, включваща тиреолог и радиолог, по утвърдена схема, включваща спиране на тиреостатичното лечение 3 дни преди приема на радиойод. При комбинирано лечение с левотироксин, последният трябва да се спре 2 седмици преди приема на радиойод. Възприето е лечението да се провежда в доза 6 - 8 миликюри. В случаите на по-малка дифузна ЩЖ от I-II ст. или полинодозна струма от III ст. е уместно даването на 4 или съответно 10 миликюри.

Хормоналният статус се проследява на 1, 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно. При неуспешно радиойодлечение може да се даде втора доза след 6 – 12 месеца.

При наличие на нодозна струма задължително трябва да се проведе тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) под ехографски контрол за изключване на карцином.

На възрастни болни със сърдечно-съдови заболявания и риск от обостряне на хипертиреозидизма, се включва тиреостатично лечение 7 – 10 дни след приема на определената терапевтична доза ^{131}I за 1 – 3 месеца или по преценка на лекаря специалист - и повече.

Независимо от метода на лечение, при хормонални данни за хипотиреоидизъм се включва заместително лечение с Levothyroxine в дози според нуждите на пациента.

ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ БРЕМЕННИ

Средство на избор – тиреостатично лечение

Лекарство на избор – Propylthiouracil в първия триместър на бременността, след което Methimazol

Доза на избор – най-малката възможна доза, която да поддържа тиреоидната функция в горните граници на нормата

Проследяване

изследване на FT4 иTSH ежесмесечно по време на бременността

изследване на тиреоидната функция на новороденото

проследяване на хормоналният статус на 3 месеца след раждането, с оглед вероятността за обостряне в постпарталния период.

ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ ЙОД-

БАЗЕДОВ

Лечението с амиодарон води до нарушена тиреоидна функция при 14-18 % от болните. Наблюдават се два типа амиодарон-индуциран хипертиреозидизъм:

тип I (по типа на Базедовата болест)

повишени FT3 и FT4

потиснат TSH

повишена ¹³¹I-каптация

повишена васкуларизация при ехографско изследване с цветен Доплер

Лечение – тиреостатично (Propylthiouracil или Methimazol)

тип II (по типа на деструктивните тиреоидити)

повишени FT3 и FT4

потиснат TSH

потисната ¹³¹I-каптация

намалена васкуларизация при ехографско изследване с цветен Доплер

Лечение – кортикостероиди, тиреостатик, хирургично.

СУБКЛИНИЧЕН ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.8, E05.9)

Диагнозата е лабораторна, характеризира се с потиснат TSH (< 0,1 mIU/ml) и нормални FT3 и FT4. Супресията на TSH може да бъде ендегенна или екзогенна.

Клинична симптоматика няма или е дискретна, изразяваща се предимно в сърцебиене, тремор, умора, депресивност.

Субклиничният хипертиреозидизъм е рисков фактор за:

- прогресия към клиничен хипертиреозидизъм
- ритъмни нарушения на сърдечната дейност
- развитие на остеопороза

Поведение:

- хормонален контрол след 3 месеца за верифициране на диагнозата
- индивидуализиран подход

Тиреостатично лечение, евентуално радиойодтерапия се предвижда при:

- наличие на хипертиреозидна симптоматика;
- полинодозна струма;
- съпътстващо сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) с повишен риск за ритъмни нарушения;
- съпътстваща остеопения или остеопороза;

ТИРЕОИДАСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ (ТАО) (МКБ H06.2)

Рискови фактори:

1. Тютюнопушене
2. Хипотиреозидизъм, вкл. посттерапевтичен
3. Продължителност и тежест на хипертиреозидизма

Лечение на ТАО

Лечението на ТАО се провежда в специализирани ендокринни клиники от високо-

квалифицирани специалисти ендокринолози в тясно сътрудничество с офталмолог. Възможно е прилагането на 3 терапевтични метода – самостоятелно или комбинирано, в зависимост от активността и тежестта на заболяването.

1. Лекарствена терапия – локално и системно с глюкокортикоиди (ГК)
2. Телегаматерапия на ретроорбиталното пространство
3. Хирургично

Общи грижи за пациента: висока възглавница, намален прием на сол, тъмни очила, закриване на едното око

1. Лекарствена терапия

а/ общо лечение

- лечение на хипертиреозидизма с тиреостатици (вж. хипертиреозидизъм)
- включване на Levothyroxine при хипотиреозидизъм, дозиран в зависимост от хормоналния статус, възрастта и придружаващите заболявания. Продължителността на лечението е доживот, като не е изключено преминаване в хипертиреоидно състояние и смяна на заместващото лечение с тиреостатично.
- Селенови препарати в доза 200 мкг дн. В продължение на 6 мес.
- Глюкокортикоиди:
 - *парентерално* – 3 сеанса от 3-кратни венозни инфузии през ден на 500 мг (максимум 1000 мг) Метилпреднизолон, с междинно мускулно приложение на ГК, като общата кумулативна доза не бива да надхвърля 6 - 8 грама ГК. Продължителността на един курс на лечение е 4 - 6 месеца.
 - *Орално* – алтерниращ прием в доза 15-20 мг през ден, предимно между пулсовете и като завършващ етап на лечението с ГК или телегаматерапията
- Cyclosporine – мощен имunosупресор, 5-7.5 mg/kg/дн в комбинация с ГК 60-100 mg/дн
- Rituximab 1000 mg 2 пъти през 2 седмици и ГК 100 mg преди това

б/ локално лечение

- колири с ГК и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ) – при изразена инекция и хемоза със субективни оплаквания
- Фонофореза с ГК-унгвент – 5 – 10 процедури за един курс
- Изкуствени сълзи
- Бета-блокери локално и диуретици - при повишено вътреочно налягане (ВОН), под контрола на стойностите на ВОН
- Антибиотични колири и унгвенти – при наличие на инфекция

2. Телегаматерапия

- ретробулбарно
- 10 дни по 2 Gy
- противопоказания при захарен диабет
- усложнения – катаракта на лещите

3. Хирургично лечение

- на хипертиреозидизма – субтотална/тотална тиреоидектомия
- декомпресивна орбитотомия
- тарзорафия

- корекция на фиксиран страбизъм

Оценката на ефекта се извършва въз основа на резултатите от компютърната томография (КТ) на орбити, екзофталмометрията по Hertel, визус, ВОН, фундоскопия и изследване подвижността на очедвигателните мускули.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E03.0, E03.1, E03.2, E05.3, E03.4, E03.5, E03.8, E03.9)

Състояние, характеризиращо се с намалена секреция на тиреоидни хормони от ЩЖ и може да се дължи на следните причини:

1. Първичен хипотиреоидизъм

- тиреоидит на Хашимото
- постоперативен хипотиреоидизъм
- след радиоiodтерапия
- след телегаматерапия (ТГТ) в областта на ЩЖ
- лекарствен хипотиреоидизъм – тиреостатици, литий, йод
- инфилтративни възпалителни или неопластични заболявания на ЩЖ
- вродени или придобити дефекти на биосинтезата на тиреоидни хормони

2. Вторичен и третичен хипотиреоидизъм

- заболявания на хипофизата и хипоталамуса

3. Вродена резистентност към тиреоидните хормони – периферна и генерализирана

Лечение

Средство на избор при възрастни е Levothyroxine в доза 1,6 mcg/kg телесно тегло дневно, сутрин на гладно.

Допълващо лечение – селенови препарати 200 мкг дневно в случаите на тиреоидит на Хашимото и повишен титър на антимицрозомални и антитиреоглобулинови антитела

Заместването с тиреоидни хормони трябва да става постепенно, в зависимост от:

- възрастта
- тежестта на заболяването
- продължителността на протичане
- сърдечен статус
- съпътстващи ендокринни и други заболявания

Уточняването на дозата се извършва въз основа на стойностите на TSH през интервали от 6 – 8 седмици. След постигане на индивидуална поддържаща доза, контролът на лечението се извършва на 6 или 12 месеца.

При тиреоидит на Хашимото е възможно преминаване от хипотиреоидизъм във фаза на хипертиреоидизъм, налагаща спиране на заместителното лечение и включване на тиреостатик.

Някои лекарства – холестирамин, железен сулфат, сукралфат, калций, антиацидни съдържащи алуминиев хидроксид, забавят резорбцията на Levothyroxine. Някои антиконвулсанти, рифампин и други налагат употребата на по-висока доза поради повишения метаболизъм на Levothyroxine.

СУБКЛИНИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E03.0, E03.1, E03.2, E03.3, E03.4,

E03.8, E03.9)

Това е състояние, характеризиращо се с леко до умерено повишен TSH при нормални FT4 и FT3. Честотата е от 1 до 10 % при възрастното население, но е по-голяма при:

- жени, особено след менопаузата
- с напредване на възрастта
- по-високо съдържание на йод в диетата

Обикновено липсват клинични симптоми, установява се случайно при скринингово изследване на TSH.

Най-честата причина за субклиничен хипотиреозидизъм е автоимунният тиреоидит, който в 3 – 20 % от случаите прогресира до клиничен хипотиреозидизъм, в зависимост от наличието на струма и/или тиреоидни антитела.

Субклиничният хипотиреозидизъм е рисков фактор за:

- развитие на клиничен хипотиреозидизъм в
 - 17 % при TSH = 5 mIU/ml и TPO +/-
 - 44 % при TSH = 10 mIU/ml и TPO -/-
 - 83 % при TSH = 10 mIU/ml и TPO +/-
- увеличаване на сърдечно-съдовия риск /независим рисков фактор за инфаркт на миокарда и атеросклероза/
- дислипидемия
- невро-психични заболявания

Поведение:

- заместително лечение с Levothyroxine при всички болни с TSH над 10 mIU/ml
- заместително лечение с Levothyroxine при TSH над 5,0 mIU/ml и наличие на струма или позитивни тиреоидни антитела
- включването на заместително лечение зависи от рисковите фактори за развитие на предсърдно мъждене, остеопороза, ССЗ, депресия. Трябва да се имат предвид следните данни от анамнезата: пол, възраст, тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет

Дозирание на лечението:

Тъй като отклоненията от еутиреоидно състояние са по-леки, дозите могат да варират от 12,5 до 125 микрограма дневно, като понякога са необходими и по-високи дози в зависимост от телесното тегло и степента на резорбция на продукта. Лечението в повечето случаи е пожизнено.

Проследяване:

- нивото на TSH трябва да се поддържа в границите 0,5 – 4,0 mIU/ml, в зависимост от възрастта и придружаващите ССЗ.
- след постигане на стабилна компенсация е уместен контрол веднъж годишно.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И СТЕРИЛИТЕТ ПРИ ЖЕНИ

Най-често се дължи на съпътстващ тиреоидит на Хашимото. Изявява се с менструални нарушения и стерилитет. Включването на заместително лечение с Levothyroxine може да нормализира менструалния цикъл и да доведе до бременност.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕНОСТ

Клиничният хипотиреоидизъм води до повишена честота на артериална хипертония, прееклампсия, анемия, спонтанен аборт, камерна дисфункция и следродов кръвоизлив при майката, смърт на плода или новороденото, ниско тегло на новороденото, недоразвитие на мозъка.

Субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременността може да доведе до нарушаване когнитивната функция на новороденото, да повиши риска от смърт на плода. Високият титър на тиреоидни антитела представлява самостоятелен рисков фактор за спонтанни аборти.

Поведение:

- заместително лечение с Levothyroxine при TSH над 2,5 mIU/ml
- поддържане на долно-гранични стойности на TSH /0,4 – 0,5mIU/ml/
- проследяване на FT4, TSH на всеки 4-6 седмици по време на бременността
- адаптиране на дозата Levothyroxine след раждането

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Около 10% от пациентите със захарен диабет тип I развиват съпътстващ аутоимунен тиреоидит, който може да е свързан с наличието на струма (дифузна или нодозна) и субклиничен или клиничен хипотиреоидизъм.

ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ДЕПРЕСИЯ

При всеки пациент с депресия трябва да се изключи съпътстващ хипотиреоидизъм – клиничен или субклиничен. Пациентите, получаващи литиеви препарати, подлежат на периодически изследване на ЩЖ (TSH, ехография), тъй като литият може да индуцира формиране на гуша и развитие на хипотиреоидизъм.

ЕУТИРЕОИДНА СТРУМА (ЕС) (МКБ: E04)

Дифузната еутиреоидна струма може да се дължи на:

- йоден дефицит
- генетични фактори
- струмигенни фактори от околната среда
- фармакологични струмигенни фактори
- аутоимунно заболяване

Нодозна еутиреоидна струма

Честотата на нодозната струма (НС) варира в зависимост от метода на изследване. С палпация се установява при 4–7 % от общата популация, с ехографско изследване – в 24 %, при аутопсия – в 45–57 %. Възрастта, женският пол и йодният дефицит са основни рискови фактори за развитието на възли в ЩЖ.

ПОВЕДЕНИЕ

Дифузна ЕС (МКБ: E04.0)

Лечение с Levothyroxine се започва в следните случаи:

- пациенти под 50 годишна възраст, без ССЗ
- еутиреоидно състояние и наличие на тиреоидни антитела
- субклиничен хипотиреоидизъм

Цел на терапията е да се поддържа TSH в долните граници на нормата (0,4 – 1,0 mIU/ml). При долно-гранични стойности на TSH не е уместно включване на лечение с

Levothyroxine.

В хода на лечението се проследява TSH на 3-и, 6-и и 12-и месец, след което веднъж годишно. Успоредно се проследяват ехографски размерите на ЩЖ.

Нодозна ЕС (МКБ: E04.1, E04.2, E04.8)

За хирургично лечение са показани болни с:

- Възли с размери над 3,0 cm и с данни за компресия
- Токсични декомпенсирани аденоми
- Възли с цитологични данни за малигненост

Следоперативно болните подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол (FT4, TSH).

Нискостепенните нодозни струми също подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол (FT4, TSH).

Прилагането на лечение с Levothyroxine при нодозна струма е с временен и неубедителен ефект върху размера на възлите при еутиреоидна функция.

ТИРЕОИДИТИ (МКБ E06)

Група заболявания с различна етиология и патогенеза, характеризиращи се с възпалително-инфилтративен или деструктивен процес в щитовидната жлеза. Протичането им може да бъде остро, подостро и хронично. Етиопатогенетично могат да се групират както следва:

1/ Инфекциозни

Бактериални (остри, гнойни) Вирусни (подостри, грануломатозни) Микотични (подостри, хронични)
Специфични (хронични, грануломатозни)

2/ Автоимунни

Хроничен лимфоцитарен (тиреоидит на Хашимото)
Постпартален
Безболков (тих)
При колагенози

3/ Фиброзен инвазивен тиреоидит (струма на Ридел)

4/ Ятрогенни

Лъчев (пострадиационен)
Лекарствено индуциран (интерферон, амиодарон, кетоконазол и др.)

Лечение

1/ Остри бактериални (МКБ E06.0) – широкоспектърно антибиотично лечение, при формиране на абсцес – инцизия

2/ Подостри вирусни (МКБ E06.1)

- глюкокортикоиди – Prednisolon в доза 40 – 60 мг, с постепенно намаляване на дозата през 7 – 14 дни в зависимост от повлияването на симптоматиката, за общ период от 2-3 месеца; в случай на затегнато протичане лечението може да продължи 6 и повечемесеци
- НСПВ – Acetylsalicylic acid, средно 1500 мг дневно при по-леките случаи

3/ Микотични (МКБ E06.9) – антимикотични продукти (Кетоконазол,

Амфотерицин В)

4/ Автоимунни (МКБ E06.3) – заместително лечение на хипотиреозидизма – вж.хипотиреозидизъм

5/ Фиброзен тиреоидит (МКБ E06.5) – хирургично при компресия, заместително при хипотиреозидизъм, антифибротично – Tamoxifene, ГК

6/ Ятрогенни (МКБ E06.4) – при възможност изключване на причинителя, симптоматично

Проследяване – ежегодно

- FT4, TSH
- Ехография на ЩЖ

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА (МКБ C73)

Епидемиология

Тиреоидният карцином (ТК) е най-честият ендокринен карцином (90% от всички ендокринни карциноми) и смъртността от него е равна на тази от всички ендокринни карциноми взети заедно. Годишната заболеваемост варира от 0,5 до 10 на 100 000.

Честота:

- жени – 2.0–3.8/100 000
- мъже – 1.2–2.6/100 000
- деца – 0.02–0.3/100 000

Смъртност:

- жени – 0.4–2.8/100 000
- мъже – 0.2–1.2/100 000
- средно под 1%

При адекватно лечение преживяемостта е много висока, но рискът от рецидиви десетилетия след диагнозата е висок. Това налага продължително (доживотно) проследяване на тези пациенти.

Особености:

- 2 – 4 пъти по-чест при жени
- рядко се среща под 16 годишна възраст, а под 10 годишна възраст е изключение
- честотата нараства между 16 и 40 години и след 60 години
- в райони без йоден дефицит преобладават диференцираните форми (85 %) с превес на папиларния карцином (60–80%)
- в райони с йоден дефицит нараства процента на фоликуларния и недиференцирания карцином

Хистологични видове ТК:

- Папиларен – фоликуларен вариант, дифузен склерозиращ, tall cell вариант, микрокарцином
- Фоликуларен
- Hürthle-клетъчен
- Анапластичен
- Медуларен

ЛЕЧЕНИЕ

А. Хирургично

- тотална или субтотална тиреоидектомия с лимфна дисекция
- операция по повод локален рецидив или мета в шийни лимфни възли

Б. Радиойодтерапия

- радиойодаблация на тиреоиден остатък
- радиойодтерапия при наличие на метастази

В. Лъчетерапия - използва се рядко, при по-големи и по-ниско диференцирани тумори с ниска или липсваща радиойодкаптация

- при наличие на локална инвазия на тумора и нерадикална операция
- при медуларен карцином с локална инвазия
- при лимфом на ЩЖ
- при локализирани костни метастази

Г. Химиотерапия

- рядко, при неоперабилен ТК, неотговарящ на радиойодлечението и неподходящ за лъчелечение
- при анапластичен карцином като част от комплексното лечение
- при лимфом на ЩЖ

Д. Лечение с киназни инхибитори

Медуларен ТК

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

А. Определяне на тиреоглобулин (Tg) – веднъж годишно

- в условията на хипотиреоидизъм или след стимулация с рекомбинантен човешки TSH(rhTSH)
- под супресия с Levothyroxine

ако $Tg < 2 \text{ ng/ml}$, ретест след една година при ниско-рискови пациенти

ако Tg е от 2 – 5 ng/ml , ретест след rhTSH

ако $Tg > 5 \text{ ng/ml}$, цялостно скениране след спиране на Levothyroxine

Показания за приложение на rhTSH:

А. При пациенти с тиреоидектомия и:

невъзможност за генериране на ендогенен TSH след спиране на супресивното лечение

при контраиндикации за спиране на супресивното лечение с Levothyroxine като:

- 1) съпътстваща ТАО от клас 3 до клас 6.
- 2) тежки депресивни състояния
- 3) застойна сърдечна недостатъчност
- 4) мозъчно-съдова болест с усложнения
- 5) тежка хиперхолестеролемия ($>10 \text{ mmol/l}$)
- 6) тежки странични ефекти и/или усложнения на придружаващо заболяване, настъпили при предшестващо спиране на супресивното лечение с Levothyroxine

Б. При невъзможност за извършване на тиреоидектомия

Протокол:

- 0,9 mg мускулно rhTSH в два последователни дни без да се спира супресивното лечение с Levothyroxine
- изследване на Tg и прием на 4 mCi ^{131}I на третия ден (72 ч.) след последната инжекция на rhTSH
- целотелесно скениране 48-72 часа по-късно

Б. Ехографско изследване на шията – веднъж годишно, включва:

- оглед на тиреоидно ложе
- шийни лимфни възли

В. Целотелесно скениране - в условията на хипотиреозидизъм или след стимулация с rhTSH

1/ Диагностично

- 6–8 седмици след тиреоидектомия
- 6–12 месеца след радиойодаблация
- ежегодно до получаване на негативен образ при целотелесно скениране с ^{131}I

2/ Посттерапевтично – 4 до 10 дни след получаване на лечебна доза радиойод

Г. Супресивно лечение с Levothyroxine - TSH под 0.1 mIU/ml, доживот.

При пациенти с нисък риск за рецидиви TSH се поддържа от 0,1 – 0,4 mIU/ml

При пациенти с висок риск за рецидиви TSH се поддържа от 0,01 – 0,1 mIU/ml

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПАРАЩИТОВИДНИТЕ ЖЛЕЗИ (ПЩЖ), РАЗСТРОЙСТВА В СЕКРЕЦИЯТА И ДЕЙСТВИЕТО НА ПАРАТХОРМОНА (ПТХ), ОБМЯНАТА НА ФОСФАТИТЕ И ВИТАМИН D

1. Хиперпаратиреоидизъм
 - а. Първичен (E21.0)
 - б. Вторичен (E21.1,N25.8)
2. Хипопаратиреоидизъм (E20.0,E89.2)
3. Псевдохипопаратиреоидизъм (E20.1)
4. Витамин Д резистентен рахит (E83.3)
5. Псевдо витамин Д резистентен рахит (E83.3)
6. Хипофосфатемични рахити (E83.3)

Дефиниция

Хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) представлява състояние на неадекватно висока на серумното ниво на калция секреция на паратхормон (ПТ). Хипопаратиреоидизъм представлява състояние на неадекватно ниска на серумното ниво на калция секреция на ПТ. Псевдохипопаратиреоидизъм представлява състояние на нарушено действие на ПТХ (резистентност) при запазена секреция, но дефект в рецептора или пострецепторните механизми за предаване на сигнала. Витамин Д резистентен рахит е вродено заболяване,

характеризиращо се с дефект в рецептора на витамин Д. Псевдо витамин Д резистентен рахит е вродено заболяване, характеризиращо се с дефект в 1- алфа хидроксилазата и нарушено активиране на витамин Д в бъбрека.

Хипофосфатемичният рахит е хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с екстремна уринна загуба на фосфати. Вродените се дължат на дефект в екскреторните системи или на бобречни тубулни дефекти, а придобитите – на фосфатурични фактори, секретирани най-често от тумор.

Етиология

- Първичен ХПТ
 - Аденом, хиперплазия или карцином на една или повече ПЩЖ
- Вторичен ХПТ
 - Хиперплазия или аденом на ПЩЖ резултат на друго състояние, най- често хронично бъбречно заболяване, малабсорбция, дефицит на витамин Д
- Хипопаратиреоидизъм
 - Следпроцедурен: Отстраняване или хирургично увреждане на ПЩЖ
 - Идиопатичен: Нарушение в развитието или автоимунна увреда на ПЩЖ
- Псевдохипопаратиреоидизъм
 - Вроден дефект в рецептора за ПТХ или пострецепторните структури

Поставяне на диагнозата

Диагнозата на нарушенията в секрецията и действието на ПТХ и обмяната на фосфатите и витамин Д се поставя въз основа на клинична находка, лабораторни изследвания и образни методики. Диференциална диагноза въз основа на лабораторната констелация при тези заболявания е представена в Таблица 1. *Подборът на конкретните изследвания се индивидуализира от лекаря въз основа на анамнестичните и клинични данни (таблица1).*

Таблица 1. Заболявания и възможни диагностични изследвания

Заболяване	sCa	iP	ALP	PTH	uCa	1,25(OH) ₂ D	Creatinine
Първичен ХПТ	Висок	Нисък	Висока Нормална	Висок	Различен	Нормален Висок	Нормален*
Вторичен ХПТ**	Нисък Нормал ен	Висок Нормален Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Нисък Нормален	Висок Нормален
Хипопаратиреоидизъм	Нисък	Висок	Ниска Нормална	Нисък	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата
Псевдо-хипопаратиреоидизъм***	Нисък	Висок	Ниска Нормална	Висок	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата

Витамин резистентен рахит	Д	Нисък	Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Висок	Няма отношение към диагнозата
Псевдо витамин резистентен рахит	Д	Нисък	Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата
Хипофосфате мичен рахит		Нормален Нисък	Много нисък	Нормална	Нормален Висок	Нормален	Нисък Нормален	Няма отношение към диагнозата

* При дългогодишен ХПТ е възможно увреждане на бъбречната функция

** Част от лабораторните показатели зависят от етиологичната причина

*** За уточняване на точния тип на заболяването се прилагат допълнителни специфични изследвания

Лечение - задачи и основни методи

Първичен хиперпаратиреоидизъм

- Хирургическо лечение – за отстраняване на хиперплазираната жлеза, аденома или карцинома с 95% вероятност за пълно нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна.
 - Показания за хирургическо лечение са:
 - Серумен калций над 0.25 mmol/l над горна референтна граница
 - Гломерулна филтрация под 60ml/min/1.73m²
 - Остеопороза
 - Възраст под 50 години
 - При невъзможност или противопоказания за хирургическо лечение се прилагат някои от следните методи:
- Лекарствена терапия – за потискане на повишената секреция на ПТХ и нормализиране на нивата на калция и неорганичните фосфати при пациенти, противопоказани за операция, с неуспешна паратиреоидектомия или персистиращо или рецидивиращо заболяване при наличие на паратиреоиден карцином. Изброените по-долу лекарства се прилагат поотделно или заедно според клиничната преценка.
 - Бифосфонати: (алендронат, золедронат, ризедронат):
 - В стандартни дози за лечение на остеопороза постигат задържане или повишаване на костната минерална плътност на прешленни тела, бедрена шийка или дистални 33% радиус. Не повлияват нивата на серумния ПТХ. При по-високи дози могат да понижат серумните нива на калция. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава около 5 години, като след този период се прави преоценка на съотношението полза/риск и се обсъжда по-нататъшното поведение.
 - Калцимитетици (синакалцет)
 - Значимо намалява или нормализира нивата на серумния калций,

намалява нивата на серумния ПТХ и повишава нивата на серумния фосфат в доза 30-180 мг дневно в зависимост от тежестта на заболяването. Цинакалцет не повлиява костната минерална плътност при ПХПТ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава до поява на възможност за радикално лечение или неограничено.

- Алтернативни подходи за разрушаване на хиперфункциониращата паращитовидна тъкан при невъзможност за хирургическо лечение и подходящи анатомо-физиологични характеристики на пациента.
 - Перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол
 - Перкутанна радиофреквентна или лазерна аблация
 - Перкутанна аблация с високоенергиен фокусиран ултразвук

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Нормализиране на серумните калций, фосфати, ПТХ, изчезване на клиничните прояви на заболяването.

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

- Лекарствена терапия – за поддържане на нивата на показателите на калциево-фосфорната обмяна в оптимални за състоянието граници. Лечението е доживотно.
 - Синакалцет в доза 30-180 мг намалява значимо нивата на ПТХ при болни на хроничен диализ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин.
 - Калцитриол коригира недостига на калцитриол в резултат от бъбречното увреждане. В доза 0.25 мкг през ден или ежедневно увеличава серумния калций при болни с ХБЗ и такива на хроничен диализ и хипокалциемия и намалява нивата на ПТХ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ.
 - Парикалцитол 0.5-2 мкг дневно намалява нивата на ПТХ и увеличава слабо серумния калций при болни с ХБЗ и такива на хроничен диализ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин.
- Хирургическо – за отстраняване на хиперплазираните ПЩЖ
- Алтернативни подходи за разрушаване на хиперфункциониращата паращитовидна тъкан при невъзможност за хирургическо лечение и подходящи анатомо-физиологични характеристики на пациента
 - Перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол
 - Радиофреквентна или перкутанна лазерна аблация
 - Перкутанна аблация с високоенергиен фокусиран ултразвук

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на нормални серумни нива на калций и фосфати. Поддържане на нивата на ПТХ до 3-6 пъти над торна референтна граница.

Хипопаратиреоидизъм (постоперативен и идиопатичен)

- Лекарствена терапия – за заместване на активния метаболит на витамин Д. Цел - възстановяване и поддържане на нивата на серумния калций в долната 1/3 на референтния интервал и серумните фосфати в референтни граници. По времена лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, креатинин, калциурия. Не е необходимо следене на нивата на ПТХ. Независимо от етиопатогенезата, лечението на хипопаратиреоидизма е непрекъснато и доживотно.
 - Калцитриол в доза 0.25 – 3.0 мкг според индивидуалните нужди.
 - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг като алтернатива на калцитриол.
 - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3 г дневно.
 - Холекалциферол в супрафизиологични дози (50 000-100 000 IU/d) може да се опита при отделни пациенти. При липса на ефект се преминава към калцитриол или алфакалцидол.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на серумните калциеви нива около долна референтна граница, нормални серумни фосфатни нива и бъбречна калциева екскреция; липса на хипокалциемична симптоматика.

Псевдохипопаратиреоидизъм

- Лекарствена терапия – за заместване на активния метаболит на витамин Д. Цел - възстановяване и поддържане на нивата на серумния калций в долната 1/3 на референтния интервал и серумните фосфати в референтни граници. По времена лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, креатинин, калциурия. Не е необходимо следене на нивата на ПТХ. Лечението на псевдохипопаратиреоидизма е непрекъснато и доживотно.
 - Калцитриол в доза 0.25 – 3.0 мкг според индивидуалните нужди.
 - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг като алтернатива на калцитриол.
 - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-2.5 г дневно.
 - Холекалциферол в супрафизиологични дози (50 000-100 000 IU/d) може да се опита при отделни пациенти. При липса на ефект се преминава към калцитриол или алфакалцидол.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на серумните калциеви нива около долна референтна граница, нормални серумни фосфатни нива и бъбречна калциева екскреция; липса на хипокалциемична симптоматика.

Витамин Д резистентен рахит

- Лекарствена терапия с активни метаболити на витамин Д. Цел – преодоляване на рецепторната нечувствителност в дози до постигане на ефект. Лечението на заболяването е непрекъснато и доживотно.
 - Калцитриол според нуждата, без горен праг на дозата.
 - Алфакалцидол според нуждата, без горен праг на дозата като алтернатива на калцитриол.
 - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3.0 г дневно.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на серумни калциеви нива блики до долна референтна граница, изчезване на болковия синдром.

Псевдо витамин Д резистентен рахит

- Лекарствена терапия с активни 1-алфа хидроксилирани метаболити на витамин Д. Цел - заобикаляне на ензимния дефект. Лечението на заболяването е непрекъснато и доживотно.
 - Калцитриол в доза 0.5 – 3.0 мкг дневно.
 - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг като алтернатива на калцитриол.
 - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3.0 г дневно.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на нормални серумни калциеви нива и бъбречна калциева екскреци и изчезване на клиничната симптоматика.

Хипофосфатемичен рахит

- Лекарствена терапия. Цел – поддържане на серумните нива на неорганичните фосфати в или близо до референтния интервал и компенсиране на вторичния дефект в активирането на витамин Д. Доживотно при вродените форми на заболяването. При тумор-индуцирана остеомалация може да отзвучи след отстраняване на тумора.
 - Препарати, съдържащи неорганични фосфати в доза 1-2 г неорганичен фосфат дневно.
 - Активни 1-алфа хидроксилирани метаболити на витамин Д
 - Калцитриол в доза 0.5 – 2.0 мкг дневно
 - Алфакалцидол в доза 1-3 мкг дневно.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Нормализиране на серумните фосфати, поддържане на нормални серумни калциеви нива и калциурия; изчезване на клиничната симптоматика.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал.2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.