



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

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

Проф. д-р Цв. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

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

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Л. Иванова, Ал. Маркова.</i> Скрининг за субклинична атеросклероза с каротиден ултразвук и връзка с калкулаторите за изчисляване на сърдечно-съдов риск (UKPDS, FRS, SCORE) – фокус върху захарен диабет тип 2.....	3
--	---

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>М. Алексиева, П. Гецов, М. Ковачева-Славова, С. Иванова, Д. Костадинов.</i> Голяма ретростернална струма при пациент с тежък коморбидитет – клиничен случай.....	12
---	----

РЕФЕРАТИ

Препоръки на Американската диабетна асоциация за поведение при пациентите със захарен диабет – 2020 година (избрани глави: Лечение с инсулин; Захарен диабет в болницата; Лечение на възрастните пациенти)	17
--	----

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомерсиални права върху публикуваните си текстове.

The journal and the publisher are not legally responsible for the author's opinions and statements expressed in their publications as well as for the accuracy and the sources of data to which the authors refer in their publications.

Authors retain all rights on his / her intellectual property rights on their respective publications, except the rights of publication and commercial use.

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 2/2020

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р М. Боянова

Стилова редакция и корекция В. Цъклева

Страниране Д. Големанова

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

e-mail: miravankova@abv.bg

**СКРИНИНГ ЗА СУБКЛИНИЧНА АТЕРОСКЛЕРОЗА
С КАРОТИДЕН УЛТРАЗВУК И ВРЪЗКА С КАЛКУЛАТОРИТЕ
ЗА ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК (UKPDS, FRS, SCORE) –
ФОКУС ВЪРХУ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2**

Л. Иванова¹, Ал. Маркова²

¹Студент, Медицински факултет, Медицински университет – София

²Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“,
Катедра „Вътрешни болести“, Медицински университет – София

**SCREENING FOR SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS WITH CAROTID
ULTRASOUND AND ASSOCIATION WITH CALCULATED CARDIO-VASCULAR RISKS
(UKPDS, FRS, SCORE RISK ENGINES) – FOCUS ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

L. Ivanova¹, Al. Markova²

¹Student, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

²Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Alexandrovska,
Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

Резюме: Субклиничната атеросклероза е ранен стадий на съдовия дегенеративен процес, в който ефектът на лечебните намеси е много благоприятен. Каротидните артерии са достъпни за неинвазивно изследване с ултразвук, при което могат да се определят както индексът интима-медия (IMT), така и наличието/отсъствието на плаки. Каротидните артерии са анатомичният субстрат на мозъчносъдовата болест, а измененията в тях имат доказана връзка със сърдечните инциденти и сърдечно-съдовата смъртност, тоест със статуса на коронарните и големите периферни артерии. Атеросклеротичният процес при захарен диабет тип 2 (ЗД 2) започва твърде рано и е много дифузен. Рискът от мозъчни и сърдечни инциденти може да се оцени и с калкулатори, които включват най-важните рискови фактори. Такива са системите UKPDS, SCORE, FRS и много други. Интерес представлява връзката между изчисленията на риска и обективната находка в каротидните артерии. Такава съчетана стратегия би позволила по-детайлно стратифициране на пациентите с интермедиерен риск и предприемане на превантивни мерки.

Ключови думи: субклинична атеросклероза, каротиден ултразвук, калкулатори на сърдечно-съдов риск, захарен диабет тип 2

Abstract: The subclinical atherosclerosis is the early stage of the vascular degeneration, in which preventive measures have the greatest positive effect. The carotid arteries might be assessed by non-invasive ultrasound, allowing assessment of the intima-media index (IMT) as well as the presence/absence of carotid plaques. Those plaques are the anatomical substrate of the cerebrovascular disease and their pathology has a distinct link with the cardiovascular events and mortality, therefore with the status of the coronary and big peripheral arteries. The atherosclerotic process starts early in the course of type 2 diabetes (T2D) and is rather diffuse. The risk for cerebro- and cardiovascular events can be assessed by different risk calculators, incorporating the most important risk factors. Such are the UKPDS, SCORE, FRS engines and many others. The association between the risk calculations and the objective findings in the carotid arteries is being extensively explored. Such a combined strategy would allow a more detailed stratification of patients at moderate risk with subsequent adequate preventive measures.

Key words: subclinical atherosclerosis, carotid ultrasound, cardiovascular risk calculators, type 2 diabetes

ВЪВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМА

Според Световната здравна организация сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са отговорни за 31% от общата смъртност. Тя възлиза на 17,5 милиона смъртни случая общо; 7,4 милиона смъртни случая от коронарна болест в световен мащаб, докато мозъчно-съдовите инциденти и инсултът са причина за 6,7 милиона жертви [1].

Коронарната артериална болест и каротидната артериална болест са двата вида ССЗ, причинени основно от атеросклероза. Атеросклерозата е прогресивен процес, който неусетно и бавно стеснява артериите, намалявайки кръвния ток. Съпровожда се с увреждане на ендотела, главно поради отлагане на плаки в стените. В най-тежките случаи на стабилна плака настъпва значително запушване, както и внезапна руптура, и са възможни тромбози. Това може да причини миокарден инфаркт или инсулт. Състоянието, при което няма клинична изява на заболяването, но се установява отлагане на плака в съдовата стена, се означава като субклинична атеросклероза.

Пациентите със субклинична атеросклероза трябва да бъдат идентифицирани за предпочитане на ранен етап, така че да могат да бъдат предприети първични превантивни мерки. Развитието на атеросклероза обикновено отнема десетилетия и един от първите откриваемы етапи на атеросклерозата е удебеляване на артериалната стена. Каротидният ултразвук (*Carotid duplex ultrasonography – CUS*) е широко използван образен метод за откриване на субклиничната атеросклероза. Ултразвуковото измерване на дебелината на каротидната интима-медия (сІМТ) в режим В (*B-mode ultrasonography*), най-често в общата каротидна артерия, се прилага често за неинвазивна оценка на лица с риск от атеросклероза.

Интервенционалните кардиолози имат изразен интерес към стратификация на риска преди стентирание и перкутанна коронарна интервенция (PCI). Има доказателства за връзка между коронарна атеросклероза и надграждането на каротидна плака. Това е в основата на оценката на коронарния риск и класификацията на пациентите на такива с висок и нисък риск.

сІМТ е биомаркерът и златният стандарт за предсказване на сърдечно-съдовите събития. Множество проучвания демонстрират връзката между сІМТ и коронарна артериална болест и миокарден инфаркт и повечето от авторите показват праг на сІМТ, над който има висока честота на съдови инциденти. По този начин съществува ясна връзка между сІМТ и коронарната артериална болест или риска за такава.

Пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗД 2) са с два до четири пъти повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, в сравнение с недиабетици [2]. Оценката на сърдечно-съдовия риск при асимптомни индивиди и насочването им за необходими интервенции е важна мярка за намаляване на заболяемостта и смъртността от ССЗ.

Десетгодишните оценки на риска могат да служат като основа за вземане на решение относно провеждането на превантивна терапия. Калкулаторите за риск FRS, UKPDS, SCORE, PROCAM и др. са системи за оценка на сърдечно-съдовия риск при индивиди от определени групи в зависимост от техните рискови фактори. Връзката на тези системи за оценка на риска с сІМТ може да се използва за оценка на точността им. Чрез тях може да се определи рисковата група на пациента, което би помогнало в преценката на състоянието и поведението при лечение.

ВРЪЗКА НА КАРОТИДНИТЕ ПЛАКИ И сІМТ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СЪБИТИЯ В ОБЩОТО НАСЕЛЕНИЕ

Каротидната артериална болест е в значителна корелация с тежестта на засягане на коронарната артерия [3]. сІМТ може да се използва като индикатор за високо- и нискорисково заболяване на коронарните артерии. Не бива да се подценява и предимството на ниската цена и помалката трудоемкост в сравнение с хистологично-базираните резултати. Субклиничната атеросклероза, определяна от наличието на каротидни плаки, прогнозира сърдечно-съдови събития при пациенти със и без рискови фактори.

Годишната заболяемост от КБС е изчислена според наличието или отсъствието на атеросклероза. Доказателствата за субклинична атеросклероза са свързани със стойности на заболяемостта от КБС, вариращи от 1,2% до 3,3% годишно, представящи 10-годишен риск от КБС от 12% до 33%, което съответства на състояние със среден до висок риск. Тези сведения са силни доводи за това, че наличието на субклинична атеросклероза при асимптомни пациенти със среден сърдечно-съдов риск обуславя постепенно нарастващ риск от съдов инцидент. Годишната заболяемост от КБС е < 1% при отсъствие на атеросклероза без значение от използвания маркер, а заболяемостта е > 1% при наличие на атеросклероза и се увеличава постепенно в зависимост от използвания маркер до достигане на максимум от 3% [4]. За определяне на съдовия риск и подходящите маркери за неговата оценка се провеждат множество проучвания в различни групи от населението.

Lorenz et al. [5] извършват систематичен анализ и метаанализ на осем изследвания, проучвайки взаимовръзката между каротидната IMT и съдови събития. Относителният риск от миокарден инфаркт за разликата от едно стандартно отклонение на IMT на общата каротидна артерия е 1,26, а за 0,10 mm разлика е 1,15. Аналогично, относителният риск от инсулт за разликата от едно стандартно отклонение на IMT на общата каротидна артерия е 1,32, а за 0,10 mm разлика е 1,18. Средната cIMT при субклинична атеросклероза е $\geq 1,13$ mm, а годишната заболяемост от КБС е 1,52%. Максималната cIMT при субклинична атеросклероза е $\geq 1,18$ mm, с годишна заболяемост от КБС 1,64%. При налична каротидната плака при субклинична атеросклероза годишната заболяемост от КБС е 2,85%. Тези данни неоспоримо доказват, че cIMT е силен прогностичен фактор за сърдечно-съдови събития, независимо от конвенционалните рискови фактори.

Kallikazaros et al. [3] доказват, че при пациенти с нарушена систолна функция на лявата камера (първоначално скринирани за болка в гърдите), наличието на каротидно засягане отразява наличието на КБС, докато при пациенти с нормална фракция на изтласкване липсата на каротидна болест отразява липсата на КБС. Kablak-Ziembicka et al. [6] стигат до извода, че пациентите със средна стойност на cIMT по-голяма от 1,15 mm имат 94% шанс за КБС. Два екипа – на Naqvi и Lee [7] и на Negi и Nambi [8] – изследват връзката между cIMT (от каротидната болест) и сърдечно-съдовия риск. Авторите правят заключение, че каротидната плака е по-мощен предиктор за сърдечно-съдов риск в сравнение само с cIMT, т.е. ако едновременно се използват cIMT и каротидната плака като биомаркери, това подобрява адекватността на прогнозата за сърдечно-съдов риск. Amato et al. [9] и Bots et al. [10] регистрират, че каротидната IMT е добър сурогатен маркер на коронарната атеросклероза. В изследване на Ikeda et al. [11] 496 пациенти са подложени на каротиден ултразвук и анализ на глезенно-брахиалния индекс (ABI) заедно с коронарография. Проучването е разделено на групи въз основа на cIMT и ABI индекса и установява, че 75% имат коронарна артериална болест сред групи пациенти със средна cIMT $\geq 0,9$ mm и ABI $< 0,9$. cIMT се показва като силен предиктор за съдови инциденти и КБС.

Kozlov et al. [12] сравняват структурния и функционалния статус на артериите на общо 49 мъже до 50-годишна възраст с КБС, изявила се преди по-малко от 6 месеца преди изследването, с ангиографски документиран критерий – над

50% стеноза на една или повече от главните епикардни коронарни артерии, с този на 29 здрави контроли от мъжки пол на съответстваща възраст. Стойности на IMT $< 0,9$ mm се приемат за нормални. Плаките имат дебелина над 1,5 mm, измерени от границата медия-адвентития до границата интима-лумен. Средната cIMT е значително по-висока при пациенти с КБС ($0,88 \pm 0,23$ mm) в сравнение с пациенти без КБС ($0,76 \pm 0,18$ mm, $p = 0,01$). Сред пациенти с КБС, 91,8% имат поне една каротидна плака, а сред пациенти без КБС 27,6% имат каротидни плаки, което е значително по-малко ($p < 0,001$). Първият коронарен инцидент, който е миокарден инфаркт при повечето (73%) пациенти, възниква без предходно проявена клиника. 96% от пациентите са определени с нисък или среден риск за бъдещи сърдечно-съдови събития (оценени по FRS в деня преди първите клинични прояви на КБС). 13 221 здрави асимптомни лица с нисък риск са включени в 10-годишно проспективно CAFES-CAVE проучване с цел оценка на връзката между субклиничните атеросклеротични лезии в каротидните и феморалните артерии, установени чрез B-mode ултразвук, и появата на бъдещи сърдечно-съдови събития. Обособени са четири класа: I – нормална стена, II – удебеляване на стената, III – нестенозиращи плаки, IV – стенозиращи плаки. За 10 години има 0,1% събития в клас I, 8,6% в клас II, 39% в клас III и 81% в клас IV. Повишената честота на събитията в класове III и IV са сигнификантни в сравнение с класове I и II [13].

Boulos et al. [14] представят най-мощната кохорта (9347 жени и 12676 мъже) с регистър на каротиден ултразвук до момента с преобладаване на каротидна артериална плака и стеноза, която присъства дори и при неповишена cIMT, свидетелстваща за ограничена информация, която предоставя самостоятелното измерване на cIMT. И каротидната плака, и стенозата показват увеличаване на честотата и степента с възрастта, особено при мъже. Дори при неповишени стойности на cIMT, повече от 30% от изследваните имат мека или смесена плака със стеноза до 50% при по-възрастни мъже и жени. От тези с cIMT ≥ 1 mm, над 70% имат такава мека или смесена плака и над 40% имат каротидна стеноза. Самостоятелната стойност на cIMT в прогнозирането на сърдечно-съдови събития е добре утвърдена от няколко кохортни проучвания, включително Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [15]. Въпреки това едновременно отчитане на cIMT и плаките класифицира по-добре риска от сърдечно-съдови заболявания. В кохортата на Framingham Offspring Study [16], включваща 2965 участници със стой-

ности на cIMT, наличие на плаки, определяни като вътрешна cIMT > 1,5 mm, се представя повишаване на чистия рекласификационен индекс от 7,4% и индекс на конкордантност 0,014 за прогнозирането на сърдечно-съдови събития. Освен това в голяма кохорта от 1288 източнофинландци, тези с малки каротидни плаки имат сигнификантен 4,2 пъти по-висок риск, а тези с големи стенотични плаки имат 6,7 пъти по-висок риск в сравнение с тези без структурни промени в каротидната стена.

Няколко епидемиологични проучвания демонстрират независима връзка между каротидни заболявания, дефинирани като каротидни плаки или cIMT, и обща смъртност и сърдечно-съдови събития. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis открива значително по-високи стойности на cIMT при пациенти със затлъстяване след съгласуване спрямо рисковите фактори за сърдечно-съдово заболяване или стойностите на hsCRP [17]. Проведено е ретроспективно кохортно проучване на 226 пациенти без значимо сърдечно или съдово заболяване с BMI ≥ 30 kg/m² и подозирана болест на коронарните артерии с негативна стрес-ехокардиография. От тях 76 (33.6%) имат субклинична атеросклероза, определена от наличието на каротидни плаки и повишена честота на високо кръвно налягане, дислипидемия, по-висок SCORE и понижена гломерулна филтрация. Повечето от пациентите с каротидни плаки са на терапия с ARB, Са-антагонисти, статини и орални антидиабетни медикаменти. Смъртността при наличие на стабилна стенокардия не е пренебрежима, като близо 25% от пациентите са починали по време на 10,5-годишното проследяване. Проучването показва, че каротидните плаки увеличават 2.26 пъти вероятността за съдови събития при пациенти със затлъстяване и подозрение за коронарно заболяване при налична негативна стрес-ехокардиография. Komorovsky et al. определят ехогенните или калцифицираните каротидни плаки като прогностичен маркер за сърдечна смърт, нефатален миокарден инфаркт и рехоспитализация за нестабилна ангина [18]. Получените сведения са в съответствие с настоящите европейски гайдлайни за превенция на сърдечно-съдови заболявания в клиничната практика, където оценката на каротидните плаки е IIb В препоръка за същата цел [19].

В заключение, субклиничната атеросклероза, определяна от наличието на каротидни плаки и висока cIMT, прогнозира сърдечно-съдови събития при пациенти със и без рискови фактори.

cIMT В ОЦЕНКАТА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СЪБИТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Честотата на сърдечно-съдовите заболявания е два до четири пъти по-висока при диабетици, в сравнение с недиабетици [2]. Диабетици без анамнеза за миокарден инфаркт са еднакво изложени на риск от такъв, както и недиабетици с анамнеза за миокарден инфаркт, и двете групи се класифицират в една и съща рискова група за КБС [20]. Съдовата дисфункция и промените в съдовата структура настъпват преди появата на сърдечно-съдови заболявания. Тези промени не са изолирани, а настъпват в кръвоносните съдове в цялото тяло [21]. В хода на протичането и естествената еволюция на диабета настъпват дифузни атеросклеротични промени в съдовете като израз на диабетна макроангиопатия. Те допълнително утежняват вече съществуващото съдово увреждане и увеличават риска от настъпване на КБС или съдов инцидент. Следователно, за да се предотвратят сърдечно-съдови заболявания при пациенти със ЗД 2, от голяма важност е определянето и коригирането на рисковите фактори. Именно cIMT е подходяща за ранно откриване на атеросклеротични изменения преди изява на клинична симптоматика.

cIMT нараства още в ранните етапи на атеросклерозата [22]. *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) изследва cIMT при 5552 мъже и 7289 жени на възраст от 45 до 64 години, за средно 5,2 години. Коронарната болест на сърцето е 1,85 пъти по-разпространена при мъже и 5,07 пъти по-разпространена при жени, които имат cIMT по-голяма от 1 mm, в сравнение с тези с cIMT по-малка от 1 mm [23]. В друго проучване на ARIC, което изследва значението на cIMT и мозъчно-съдовите заболявания за средно 7,2 години, исхемичното мозъчно-съдово заболяване е 1,78 пъти по-разпространено при мъжете и 2,02 пъти по-често при жените с cIMT по-голяма от 1 mm, в сравнение с това при тези с cIMT по-малка от 1 mm [24]. Метаанализ показва, че пациентите с диабет тип 2 имат средна cIMT, която е с 0,13 mm по-голяма от тази при здрави индивиди, което е свързано с 40% по-голяма вероятност диабетици тип 2 да развият сърдечно-съдови заболявания, в сравнение със здрави индивиди [25].

В корейско проучване Baе et al. [26] показват, че средната cIMT на здрави индивиди без рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания е 0.63 ± 0.11 mm, а средната cIMT на пациентите с диабет е 0.75 ± 0.17 mm. При пациентите на Seon et al. [22] средната cIMT (0.67 ± 0.15 mm) е дори по-

висока. Следователно дори наскоро диагностицираните пациенти с диабет тип 2 имат по-високи стойности на cIMT от здравите индивиди. В последното проучване 10-годишният риск от ИБС и 10-годишният риск от инсулт, изчислени с помощта на UKPDS механизма за риск и cIMT, положително корелират ($p < 0,001$).

В испанската кохорта NEFRONA са изследвани 1747 пациенти с ХБЗ без ЗД и 698 пациенти с ХБЗ и ЗД [27]. По време на 4-годишното проследяване са регистрирани 203 сърдечно-съдови събития, от които 107 сред пациентите без диабет и 96 сред тези с диабет, отговарящо съответно на 19,58 спрямо 44,44 на 1000 човекогодини. Също така при пациентите с диабет се наблюдава повишаване на честотата на сърдечно-съдови събития с влошаване на бъбречната функция. Сред жените без диабет честотата на кардиоваскуларните събития е 16,04 на 1000 човекогодини, а при мъжете без диабет – 22,05 на 1000 човекогодини. За сравнение, жените с диабет имат по-висока честота на събитията от мъжете без диабет (32,17 спрямо 22,05 на 1000 човекогодини). Мъжете с диабет имат най-висока честота на събитията – 50,92 на 1000 човекогодини. При пациенти с ХБЗ и диабет и без известен сърдечно-съдов инцидент се установява увеличен товар на базална атеросклеротична плака, съответстващо на повишен риск от кардиоваскуларни събития.

Значимостта на cIMT като независим прогностичен фактор за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност е оценявана при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и захарен диабет тип 2 (ЗД 2) [28]. Проучването включва 142 пациенти с диабет в различни стадии на ХБЗ. Пациентите са категоризирани в две групи според ниската ($\leq 0,86$ mm) или високата ($\geq 0,86$ mm) cIMT, съответно. Сърдечно-съдови събития и смърт от всякакви причини са проследени за 7-годишен период. Установява се, че повишеният BMI, ниският eGFR и мъжкият пол предполагат повишена cIMT. Пациенти с висока cIMT се представят със значително по-висока смъртност от всякакви причини, както и с нови сърдечно-съдови събития. Средната cIMT на всички пациенти е 0,86 mm, максималната cIMT е 0,95 mm; наличие на каротидна плака има при 66,9%. Средната каротидна IMT на пациенти с cIMT $\leq 0,86$ mm е 0,73 mm, максималната cIMT е 0,80 mm, наличието на каротидна плака е 52,7%. Вероятността за наличие на каротидна плака е по-голяма при пациенти от мъжки пол (75,3% спрямо 56,9%, $p = 0,016$). По време на 7-годишното проследяване 44 пациенти (31%) са починали от различни причини и 66 пациенти (46,5%) се представят с нови сърдечно-

съдови събития – инсулт, миокарден инфаркт и болест на периферните артерии. Проведен е анализ за смъртност, настъпила по различни причини, като е установена независима прогностична стойност на eGFR и стойността на cIMT. Пациенти с cIMT $> 0,86$ mm представят почти тройно отношение на риска от смърт. Такъв анализ е извършен и за нови сърдечно-съдови събития, като е установена независима прогностична стойност на албуминурия и стойността на cIMT. При пациенти с висока cIMT съществува удвоен риск от ново сърдечно-съдово събитие. При пациенти с cIMT $> 0,86$ mm честотата на сърдечно-съдови събития е 60,3%, а при пациенти с ниска cIMT – само 33,8%.

Микроалбуминурията е ранен и широко използван показател за диабетна нефропатия и е свързана с по-висок сърдечно-съдов риск при пациенти с диабет [29]. Установява се, че в сравнение с група с нормоалбуминурия, дебелината на епикардната мастна тъкан (epicardial fat thickness – EFT), cIMT ($0,71 \pm 0,12$ спрямо $0,76 \pm 0,11$; $p = 0,001$) и индексът на аортна ригидност (aortic stiffness index – ASI) са значително по-високи в групата с микроалбуминурия ($p < 0,05$ за всички), както и че cIMT и ASI независимо се асоциират с микроалбуминурия при пациенти със ЗД 2.

От всички данни и мултисистемни проучвания следва, че както и при пациенти с подозирана субклинична атеросклероза, така и при пациенти с новодиагностициран ЗД 2, cIMT е достъпен, лесен за приложение и информативен показател за оценка на риска от сърдечно-съдови усложнения.

СПРАВНЕНИЕ НА КАЛКУЛАТОРИТЕ ЗА РИСК ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СЪБИТИЯ – FRS, UKPDS, SCORE И ДР., И ВРЪЗКАТА ИМ С cIMT

Оценката на риска от ССЗ обикновено се извършва чрез търсене на измерими маркери на риска като възраст, пол, общ холестерол, систолно кръвно налягане и тютюнопушене и след това се изчислява десетгодишният риск от съдово събитие като процентна вероятност. Десетгодишните оценки на риска могат да служат като основа за вземане на решение относно провеждането на различна превантивна терапия. Framingham Risk Score (FRS), The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) и др. са широко използвани системи (калкулатори) за оценка на сърдечно-съдовия риск в клинични и епидемиологични изследвания. Първите два са създадени въз основа на данни от проучванията Framingham и UKPDS, които включват предимно кавказко насе-

ление. Проучванията на UKPDS включват само новодиагностицирани пациенти с диабет тип 2, използвайки стойности на пациенти, диагностицирани с диабет в рамките на 1 до 2 години. Чрез UKPDS се изследва връзката между кардиоваскуларните заболявания и идентифицираните общи рискови фактори при диабет тип 2 и се разработва калкулаторът за риск на UKPDS. Тъй като е доказано, че дебелината на каротидната интимедия (сІМТ) предвижда сърдечно-съдови събития в множество големи проучвания, способността на инструментите за прогнозиране на риска да предсказват сІМТ може да се използва за оценка на точността на тези системи [30]. Съобщава се, че големината и дебелината на лезията в общата каротидна артерия (ССА) корелират със степента на атеросклеротични лезии другаде в тялото, включително сърцето. Няколко големи, базирани на изследвания кохортни проучвания ясно показват връзката между сІМТ и сърдечно-съдови събития [31].

Оценката на рисковите фактори за прогресията на сІМТ при пациенти с новодиагностициран ЗД 2 се извършва чрез 2-годишно проследяване [32]. При него Insulin Resistance Atherosclerosis Study отчита, че каротидната ІМТ не се различава значително при пациенти със и без ЗД 2 по време на диагнозата, но сигнификантни различия между двете групи се установяват след няколко години. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) съобщава, че средната каротидна ІМТ се увеличава с 0,007-0,01 mm годишно. Прогресията на сІМТ по време на 2-годишното проследяване се увеличава с повече от 0,01 mm в сравнение с изходната стойност. Патологична начална стойност на ІМТ на лявата обща каротидна артерия е открита при 61,4% от участващите, което включва 67,2% от мъжете и 50,8% от жените. Средната сІМТ на мъжете е значително по-ниска през 2-годишното проследяване в сравнение с началната стойност ($0,65 \pm 0,16$ mm спрямо $0,61 \pm 0,11$ mm; $p = 0,008$). 10-годишното изчисление по UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) за риск от КБС не се различава сигнификантно между участниците с нормални и патологични стойности на ІМТ, независимо от пола. Броят случаи с микроалбуминурия, диабетна ретинопатия или невропатия не се различава значително между пациенти с нормална и патологична начална стойност на ІМТ, независимо от пола. При сравняване на началните стойности (по време на диагностициране на ЗД 2) между групите с нормална и патологична средна ІМТ на лява обща каротидна артерия, се установява статистическа грешка p за разликата в систолното налягане – 0,04, в ВМІ – 0,03, а за тютю-

нопушенето – 0,041. Нивото на LDL холестерол при 2-годишното проследяване е значително по-високо при мъже от групата с прогресия на ІМТ, в сравнение с тези от групата без прогресия. Настоящото проучване демонстрира, че нивата на LDL холестерол при мъже и на HDL холестерол при жени две години след диагностициране на ЗД 2 значително се различават при пациенти със и без прогресия на ІМТ. Въпреки че според изчислението на 10-годишния риск по UKPDS рискът от КБС в началните си стойности е по-висок в групата на непрогресираща ІМТ, намаляването на риска от КБС в тази група през 2-годишното проследяване след диагнозата също е по-високо от това в групата на прогресиращата ІМТ. По време на диагностициране на ЗД 2 средната стойност на сІМТ е $0,65 \pm 0,16$ mm при мъже и $0,65 \pm 0,1$ mm при жени. Наблюдаваната сигнификантна разлика в нивата на LDL холестерол през 2-годишното проследяване при мъже със или без прогресия на каротидната ІМТ предполага значителна връзка между нивата на LDL холестерол и промените в каротидната ІМТ. Не се откриват сигнификантни разлики в риска от КБС при пациенти с нормални и патологични стойности на ІМТ, но стойностите значително се подобряват след 2 години в групата с непрогресираща ІМТ. Рискът в групата с прогресираща ІМТ не се подобрява при мъжете и дори се увеличава при жените.

Групата на Seon et al. [22] изчислява 10-годишният риск от коронарна болест на сърцето (ИБС) и инсулт чрез калкулатора за риск UKPDS при 380 участници с новодиагностициран диабет тип 2 без клинични доказателства за ССЗ. Измерени са дебелината на каротидната интимедия (сІМТ), поточномедираната вазодилатация (FMD), скоростта на пулсовата вълна (PWV) и индексът за усилване (AI). Средният 10-годишен риск от ИБС и инсулт е съответно $14,92 \pm 11,53\%$ и $4,03 \pm 3,95\%$. 10-годишният риск от ИБС корелира с сІМТ ($p < 0,001$), FMD ($p = 0,017$) и PWV ($p = 0,35$) след корекция на възрастта. 10-годишният риск от инсулт корелира само със средния сІМТ ($p < 0,001$) след коригиране на възрастта. сІМТ корелира с възрастта ($p < 0,01$), HbA1c ($p = 0,048$) и пола ($p < 0,01$). Намаляването на сІМТ е свързано с увеличаване на HDL-C ($p = 0,045$). Следователно при наскоро диагностицирани пациенти с диабет тип 2, сІМТ, възрастта, полът, гликираният хемоглобин и HDL-C са тясно свързани.

В друго изследване на 797 пациенти със ЗД 2, проследявани с ултразвуково изследване на каротидната артерия (CUS), по UKPDS калкулатор за риска и алгоритъма на Framingham Risk Score, се установява, че общо 42,9% от участниците със ЗД

имат позитивна находка за атеросклероза според CUS. UKPDS калкулатор за риска установява, че 343 (55,2%) от пациентите са с нисък риск от сърдечно-съдово заболяване, 213 (34,2%) са със среден риск и 66 (10,6%) са с висок риск [33]. Според FRS 425 (65,6%) от пациентите са с нисък риск от сърдечно-съдово заболяване, 195 (30,1%) са със среден риск и 28 (4,3%) са с висок риск. Изчислена е границата според UKPDS и FRS за предполагане на позитивен CUS (IMT > 1 mm). Границата по UKPDS е 14,52, а по FRS е 14. Има сигнификантна връзка между сърдечно-съдовия риск и каротидната IMT. Областта под ROC кривата по UKPDS е 0,677, а областта под ROC кривата по FRS е 0,629, което показва сигнификантна разлика ($p = 0,001$). Следователно UKPDS калкулатор за риска е по-добър в прогнозирането на позитивен CUS от алгоритъма на FRS. Освен това процентите на пациентите с висок риск, класифицирани по системата UKPDS калкулатор за риска и алгоритъма на FRS, са по-високи при пациенти с позитивна находка на cIMT, в сравнение с тези с негативна находка (18,8% спрямо 4,3% и 7,8% спрямо 1,7% съответно). Около една трета от пациентите в нискорисковите групи по двете системи имат позитивна находка от каротидния ултразвук. От друга страна, само 20% от пациентите в двете високорискови групи имат негативна находка от CUS. Процентът на пациентите, постигнали таргетната цел на LDL холестерол (< 2.59 mmol/L), е значително по-висок 6 месеца след изследване с каротиден ултразвук при негативна УЗ находка. Патологична УЗ находка в каротидите повлиява поведението на лекаря без значение от нивото на риск според UKPDS калкулатор за риска. Пациентите, които са информирани за резултатите от техния CUS, показват значителна промяна в поведението, свързано със собствено-то здраве.

Изследване в Шри Ланка, изучаващо връзката между изчисления сърдечно-съдов риск при пациенти със ЗД 2 и cIMT при използване на UKPDS калкулатора и FRS, показва, че и двата метода имат почти сходна способност (UKPDS е малко по-точен) да прогнозираат подлежаща атеросклеротична съдова болест при пациентите със ЗД 2 [34].

Екипът на Van der Heijden et al. също установява, че калкулаторът UKPDS е по-точен при прогнозирането на коронарна артериална болест в кохорта от проучване на Хорн на новодиагностицирани пациенти с диабет тип 2, отколкото изчисленията по Framingham и SCORE [35].

Baldassare et al. изследват 1969 дислипидемични пациенти с нисък или среден риск и при

тях IMT значително подобрява чувствителността и предиктивността на стойностите по FRS ($p = 0.04$) [36]. Пациенти, чиито резултати по Framingham Score ги поставят в група със среден риск, са определяни с висок риск, когато каротидната им IMT е над 60-ия перцентил (мъже) и 80-ия перцентил (жени) от максималното разпределение на cIMT.

Според друго изследване на 229 пациенти субклинична КБС може да съществува при пациенти с нисък риск по FRS [37]. От жените 19,5% са с повишен риск до > 75-ия перцентил според cIMT (≥ 0.79 mm), а от мъжете – 4,6% (cIMT ≥ 0.87 mm). Тези находки потвърждават някои проучвания, показващи, че Framingham Score може погрешно да класифицира риска от КБС при пациенти с налична субклинична атеросклероза, определени като нискорискови. Ротердамското проучване, проспективно кохортно проучване, което проследява над 7000 мъже и жени на възраст > 55 години в домове за възрастни, показва, че при 25% се установява повишена каротидна IMT [38].

Разглежда се връзката между различните скали за риска (FRS, UKPDS и SCORE) и сурогатните показатели за сърдечно-съдово заболяване като каротидни плаки, CCA-IMT (Common carotid artery IMT) и ABI (Ankle Brachial Index) при корейски пациенти [39]. Изследвани са 621 пациенти със ЗД 2. Средната CCA-IMT е 0.73 ± 0.15 mm, а каротидни плаки има при 287 (47%) от изследваните. Сравняват се прогнозиращата способност на FRS, UKPDS и SCORE за каротидна атеросклероза и периферна артериална болест. Odds Ratio на всички скали за риска се увеличава, като квартилите се увеличават за каротидните плаки, CCA-IMT и ABI. При сравняване на прогнозиращата способност на трите метода не се открива значима разлика. Друго изследване върху 517 млади възрастни също доказва, че UKPDS и SCORE се асоциират с каротидни плаки и IMT.

2204 здрави млади финландци са изследвани по скалите FRS, Reynolds, SCORE, PROCAM и FINRISK за прогнозиране на субклинична атеросклероза, тоест cIMT и каротидните плаки [40]. Открива се сигнификантна връзка между резултатите за сърдечно-съдов риск и маркерите за субклинична атеросклероза. Според областта под кривата (Area under the curve, AUC) всички скали имат еднаква стойност при 6-годишното прогнозиране на висока IMT и каротидни плаки и ниска разтегливост на каротидната артерия (Carotid Artery Distensibility), което предполага, че допълнителните рискови фактори, включени във FINRISK, Reynolds и PROCAM, не повишават разделението в кохортата. Освен това въпреки липсата

на LDL холестерол и диабетен статус, SCORE показва равностойно представяне при прогнозирането на висока IMT, докато FRS има по-слабо представяне при прогнозирането на ранна ендотелна дисфункция.

Калкулаторите за оценка на риска от съдови инциденти и КБС – FRS, UKPDS, SCORE, PROCAM и др., са много необходими, защото съдействат за повлияване и промяна в начина на живот на пациентите, поведението на лекарите и подбора на адекватна терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

B-mode ултрасонография може да определи общата дебелина на артериалната интима и медия, обикновено измервани в общата каротидна артерия. Дебелината на каротидната интима-медия (сIMT) отразява дифузното задебеляване на интималния слой, наблюдавано при атеросклерозата, и е утвърдена като мярка за риска за сърдечно-съдови събития и утежняването на атеросклерозата.

Установяването на наличните рискови фактори при пациента, заедно с комбинираното използване на оценката на каротидните плаки, сIMT и калкулаторите за риска, позволява на клинициста да определи подходяща терапия в зависимост от класа риск на пациента, а на самия пациент – да намали влиянието на рисковите фактори и да провежда отговорно и последователно лечението си. Така би се осигурило по-добро сътрудничество от страна на пациента при спазване на предписаната терапия, промяна в начина на живот и бдително наблюдение от страна на клинициста за проследяване на състоянието. Всичко това дава отзвук в намаляване на заболяемостта и смъртността от КБС и сърдечно-съдови инциденти и подобряване на продължителността на живота.

Библиография

1. WHO CVD at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabet Care* 1993; 16(2): 434-44.
3. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, et al. Carotid Artery Disease as a Marker for the Presence of Severe Coronary Artery Disease in Patients Evaluated for Chest Pain, *Stroke* 1999; 30(5): 1002-7.
4. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension* 2006; 48(3): 392-6.
5. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-67.
6. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90(11): 1286-90.
7. Naqvi TZ, Lee MS: Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC: Cardiovasc Imag* 2014; 7(10): 1025-38.
8. Negi SI, Nambi V. The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(2): 115-23.
9. Amato M, Montorsi P, Ravani A, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J* 2007; 28(17): 2094-101.
10. Bots ML, Baldassarre D, Simon A et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007; 28(4): 398-406.
11. Ikeda N, Kogame N, Iijima R et al. Impact of carotid artery ultrasound and ankle-brachial index on prediction of severity of SYNTAX score. *Circulation J* 2013; 77(3): 712-6.
12. Kozlov S, Balachonova T, Machmudova H, et al. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease. *Int J Vasc Med* 2012; 2012: 950130.
13. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001; 156(2): 379-87.
14. Boulos NM, Gardin JM, Malik S, et al. Carotid Plaque Characterization, Stenosis, and Intima-Media Thickness According to Age and Gender in a Large Registry Cohort. *Am J Cardiol* 2016; 117(7): 1185-91.
15. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation Res* 2017; 121(9): 1092-1101.
16. Manson JE, Bassuk SS. Invited Commentary: The Framingham Offspring Study-A Pioneering Investigation Into Familial Aggregation of Cardiovascular Risk. *Am J Epidemiol* 2017; 185(11): 1103-1108.
17. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Int Med* 2008; 168: 928-935.
18. Komarovskiy R, Desideri A, Coscarelli S, et al. Predictive value of associations between carotid and coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 116-119.
19. Vidal-Perez R, Franco-Gutiérrez R, Pérez-Pérez AJ, et al. Subclinical carotid atherosclerosis predicts all-cause mortality and cardiovascular events in obese patients with negative exercise echocardiography. *World J Cardiol* 2019; 11(1): 24-37.
20. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339(4): 229-34.
21. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(13): 1413-26.
22. Seon CS, Min KW, Lee SY, et al. Cardiovascular Risk Assessment with Vascular Function, Carotid Atherosclerosis and the

- UKPDS Risk Engine in Korean Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Metabol J* 2011; 35(6): 619-27.
23. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6): 483-94.
 24. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 478-87.
 25. Brohall G, Odén A, Fagerberg B: Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2006; 23(6): 609-16.
 26. Bae JH, Seung KB, Jung HO, et al. Analysis of Korean carotid intima-media thickness in Korean healthy subjects and patients with risk factors: Korea multi-center epidemiological study. *Korean Cir J* 2005; 35: 513-24.
 27. Palanca A, Castelblanco E, Betriu À, et al. Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabet* 2019; 18(1): 93.
 28. Roumeliotis A, Roumeliotis S, Panagoutsos S, et al. Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Renal Failure* 2019; 41(1): 131-138.
 29. Turan Y, Turan E. Aortic Stiffness Index And Carotid Intima-Media Thickness Are Independently Associated With The Presence Of Microalbuminuria In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 1889-1896.
 30. Rubinat E, Marsal JR, Vidal T, et al. Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Nurs* 2016; 31(2): E1-7.
 31. Kasliwal RR, Bansal M, Desai D, Sharma M. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metabol* 2014; 18(1): 13-22.
 32. Chin SO, Hwang JK, Rhee SY et al. Risk factors for the progression of intima-media thickness of carotid arteries: a 2-year follow-up study in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Metabol J* 2013; 37(5): 365-74.
 33. Jeong IK, Kim SG, Cho DH, et al. Impact of carotid atherosclerosis detection on physician and patient behavior in the management of type 2 diabetes mellitus: a prospective, observational, multicenter study. *BMC Cardiovasc Dis* 2016; 16(1): 220.
 34. Herath HM, Weeraratna TP, Dulanjalee RB, et al. Association of Risk Estimates of Three Different Cardiovascular Risk Assessment Tools with Carotid Intima Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Diagnosc Res* 2016; 10(7): OC09-12.
 35. Van der Heijden AA, Ortegón MM, Niessen LW, et al. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: The Hoorn Study. *Diabet Care* 2009; 32: 2094-8.
 36. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 403-8.
 37. Hargens TA, Rhodes PG, VanReenen J, Kaminsky LA. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid intima-media thickness in individuals classified as low-risk according to Framingham. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4(6): 487-94.
 38. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432-7.
 39. Ahn HR, Shin MH, Yun WJ, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, UKPDS Risk Engine, and SCORE for Predicting Carotid Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease in Korean Type 2 Diabetic Patients. *Korean J Fam Med* 2011; 32(3): 189-96.
 40. Raiko JR, Magnussen CG, Kivimäki M, et al. Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in young Finns study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2010; 17(5): 549-55.



Адрес за кореспонденция:
Д-р Александра Маркова
Клиника по ендокринология и болести на обмяната
УМБАЛ "Александровска"
ул. Св. Г. Софийски 1
1431 София
e-mail: alexdoncheva@gmail.com

ГОЛЯМА РЕТРОСТЕРНАЛНА СТРУМА ПРИ ПАЦИЕНТ С ТЕЖЪК КОМОРБИДИТЕТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Алексиева¹, П. Гецов², М. Ковачева-Славова³, С. Иванова¹, Д. Костадинов⁴

¹МБАЛББ „Света София“, Медицински университет – София

²Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински факултет,
Медицински университет – София

³Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински факултет,
Медицински университет – София

⁴Катедра по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София

GIANT RETROSTERNAL GOITER IN A PATIENT WITH SIGNIFICANT COMORBIDITY – A CLINICAL CASE

M. Aleksieva¹, P. Getsov², M. Kovacheva-Slavova³, S. Ivanova¹, D. Kostadinov⁴

¹MHATPD „Sveta Sofia“ – Sofia

²Department of Medical Imaging, University Hospital „Tsaritsa Yoanna – ISUL“,
Medical Faculty, Medical University – Sofia

³Department of Gastroenterology, University Hospital „Tsaritsa Yoanna – ISUL“,
Medical Faculty, Medical University – Sofia

⁴Department of Pulmonary Diseases, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Резюме: Ретростерналната струма представлява предимно бенигнено състояние, при което над 50% от щитовидната жлеза е локализирана под горната торакална апертура. Образните методи са водещи при диагностиката, а хирургичното лечение – тотална тиреоидектомия, е метод на избор. Наличието на множество придружаващи заболявания е предизвикателство както по време на оперативната интервенция, така и в следоперативния период. Представяме случай на 66-годишен мъж с оплаквания от подуване в областта на шията, кашлица, лесна уморяемост и сърцебиене, при когото е установено увеличение на двата дяла на щитовидната жлеза с ретростернална еволюция. Извършена е тотална тиреоидектомия през цервикален достъп. Хирургичното лечение при такива случаи е показано и следва да се извърши възможно най-скоро след поставяне на диагнозата.

Ключови думи: ретростернална струма, тиреоидектомия, ИБС, захарен диабет, диспнея, ХОББ

Abstract: Retrosternal goiter is defined as a thyroid mass of which more than 50% is located below the thoracic inlet. It is a predominantly benign condition. Imaging methods are primary for the diagnosis, and surgical treatment – total thyroidectomy is the method of choice. The presence of several concomitant diseases is a challenge both during surgery and in the postoperative period. We present a case of a 66-year-old man with complaints of swelling in the neck, cough, tiredness, and palpitations, in which an increase in both lobes of the thyroid gland with retrosternal evolution was found. A total thyroidectomy was performed through the cervical approach. Surgical treatment in such cases is indicated and should be performed as soon as possible after diagnosis.

Key words: intrathoracic goiter, thyroidectomy, ischemic heart disease, diabetes mellitus, dyspnea, COPD

ВЪВЕДЕНИЕ

Ретростерналната струма представлява състояние, при което над 50% от щитовидната жлеза е локализирана под горната торакална апертура. По-голямата част от медиастиналните струми се диагностицират през шестото десетилетие, в съотношение между жени и мъже 3:1 [1]. 38% от струмите са локализирани в преваскуларния регион, 33% са разположени между съдовете и трахеята и 27% са разположени ретротрахеално [2]. 85-95% от ретростерналните тиреоидни формации са с бенигнен характер (струма) и възникват в резултат на недостиг на йод [3].

Най-ефективният диагностичен метод за верифициране на интраторакална струма и други формации в медиастинума е образната диагностика, чрез която се определят локализацията и разпространението на лезията и евентуално ангажирането на съседни органи или съдове при малигнизация. Наличието на множество придружаващи заболявания е предизвикателство както по-време на оперативната интервенция, така и в следоперативния период. Представяме случай на 66-годишен мъж с оплаквания от подуване в областта на шията, кашлица, лесна уморяемост и сърцебиене, при когото е установено увеличение на двата дяла на щитовидната жлеза с ретростернална еволюция.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

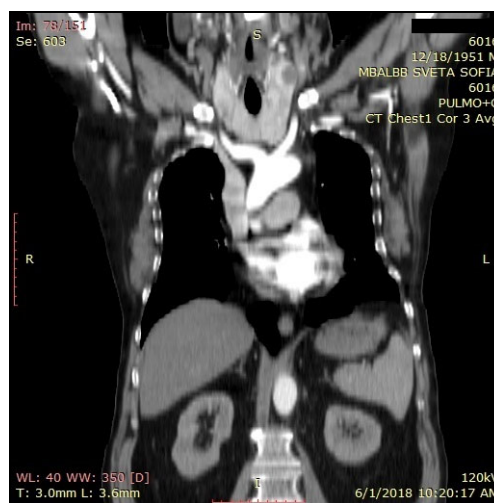
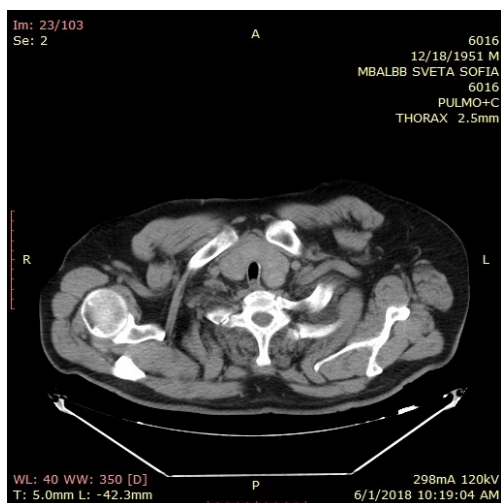
Представяме мъж на 66 години, който постъпва за първи път в Клиниката с оплаквания от подуване в областта на шията, кашлица, лесна уморяемост и сърцебиене от няколко месеца. Минали и придружаващи заболявания: ИБС – стабилна ангина пекторис, едноклонова коронарна болест с PCI на LAD, сърдечна недостатъчност II ФК по NYHA, захарен диабет (ЗД) тип 2, диабетна полиневропатия, дислипидемия, исхемичен мозъчен

инсулт (ИМИ) във вертебробазиларната система (ВБС), обструктивна сънна апнея, холелитиаза, нефролитиаза, хронична язва на дуоденума, спондилоартроза и двустранна гонартроза, варици на дясна вена сафена магна.

От статуса се установява дифузно увеличена щитовидна жлеза. Дишането е отслабено везикуларно, двустранно, с удължено издишване и сухи свиркащи хрипове. Ритмична сърдечна дейност, глухи сърдечни тонове, RR 130/90 mm Hg; пулс 90 уд./min. Изчисленият BMI е 30.7 при ръст 174 cm и тегло 93 kg.

Данните от лабораторните показатели са: хемоглобин 156 g/l; хематокрит 0,47; левкоцити $9,13 \times 10^9$; CUE 10 mm/h; INR 1,12; кръвна глюкоза 10,1 mmol/l; креатинин 67,7 mkmol/l; урея 6 mmol/l; K^+ 4,61 mmol/l; Na^+ 139 mmol/l; ACAT 72 U/l; АЛАТ 89 U/l; общ белтък 68,8 g/l; албумин 48 g/l; TSH 1.83 mU/l; fT3 2.69 pg/ml; fT4 1.49 pg/ml. Спирометрия: ВК 82%; FEV_1 68%; FEV_1/FVC 64%. Кръвно-газов анализ: pCO_2 33.9 mmHg; pO_2 69.2 mm Hg; SatO₂ 94.5%.

Компютърната томография (КТ) на гръдния кош (фиг. 1) показва: щитовидната жлеза е с нормално местоположение, форма и уголемени размери за сметка на двата дяла и максимален краинокаудален размер 93 mm за левия. Каудалните полюси на двата дяла се спускат ретростернално в горния медиастиnum. Структурата на жлезата е хетероденсна с множество хиподенсни нодули, най-големият е в ляв дял с аксиални размери 23/27 mm. В двата дяла, но повече в левия, се визуализират множество пунктиформни калцификати. Заключение: КТ данни за нодозна ретростернална струма, ретростернална липоматоза, частична релаксация на ляв диафрагмален купол, авансирала стеатоза на черения дроб, холелитиаза и дифузен процес на бъбреците. КТ данни за нефролитиаза вдясно.



Фиг. 1. КТ на туморната формация в медиастиnum

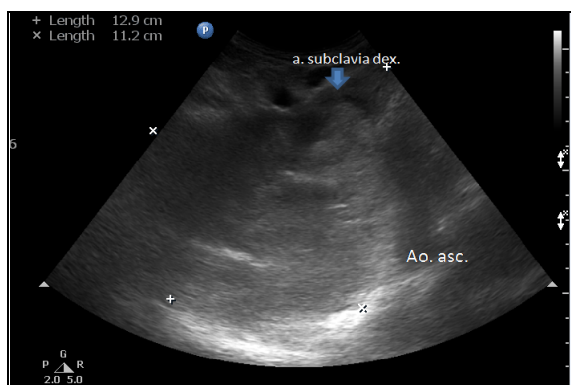
Ехография на щитовидна жлеза показва ехографски данни за голяма билатерална струма с ретростернална еволюция (фиг. 2А).

От проведената фибробронхоскопия се установява, че гласните връзки са оточни, но в момента са подвижни. Лигавицата на трахеята е едемна, заличен е релефът на трахеалните пръстени. На 4-5 cm от римата лявата стена на трахеята е леко избутана от външна компресия (фиг. 2В). Картината е нормално подвижна. Двустранно бронхите са свободни, проследими до субсегментно ниво. Лигавицата е едемна и хиперемизирана.

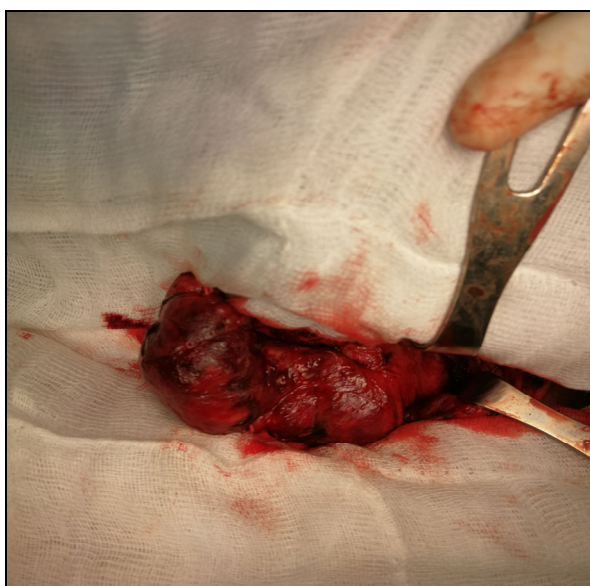
Посредством цервикален достъп по Kocher се достигна до уголемена нодозна струма, като левият лоб се спускаше медиастинално паратрахеално и латероезофагеално. Мобилизира се десният лоб (фиг. 3А), като се лигираха и прекъснаха десни долни и горни тиреоидни артерии и вени. Освободи се дорзалната част на истмуса, мобилизира се левият лоб, като се лигираха горни и долни леви

щитовидни артерии и вени се извърши тотална тиреоидектомия (фиг. 3В). Извърши се щателна хемостаза на оперативното поле. Поставиха се два катетъра в ложетата на двата лоба на жлезата. Направи се послоен шев на цервикотомията.

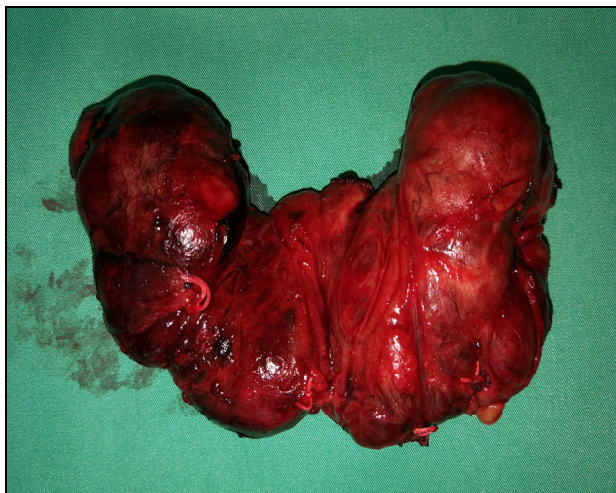
Патологичният резултат е: макроскопски – щитовидна жлеза със силно увеличени размери 12 x 7 x 4 cm, капсулирана (фиг. 4); десен дял от щитовидна жлеза с колоидна нодозна струма, изразени вторични дегенеративни промени и малък капсулиран фоликуларен аденом; истмична част на щитовидна жлеза с колоидна нодозна с изразени вторични дегенеративни промени с фиброза и калцификати; ляв дял на щитовидна жлеза с колоидна нодозна струма със силно изразени вторични дегенеративни промени – обширни кръвоизливи, некрози, до формирани псевдокисти и фиброзиране. Морфологичната диагноза е: щитовидна жлеза с колоидна нодозна струма (фиг. 5).



Фиг. 2. А. Ехография на щитовидната жлеза; В. Ендоскопски изглед на компресираната трахея

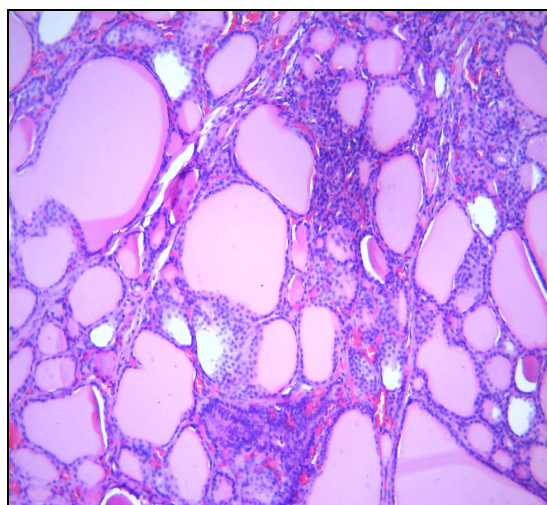
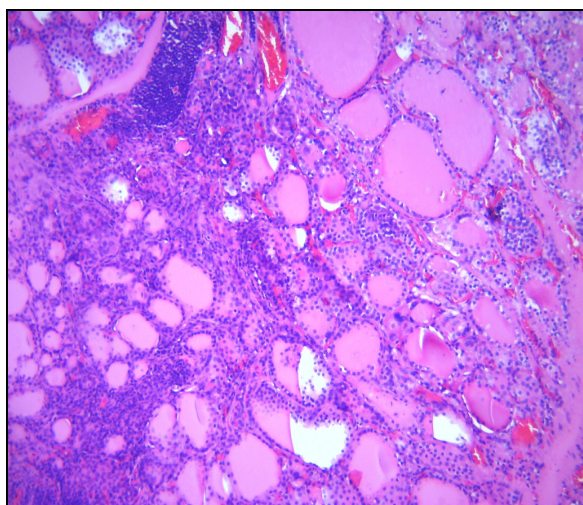


Фиг. 3. А. Мобилизиран десен лоб – оперативно поле; В. Изглед след тиреоидектомията



Фиг. 4. Макроскопски препарат

На първия постоперативен ден болният разви дихателна недостатъчност със значителна хипоксемия и лекостепенна хиперкапния: pCO_2 50.5 mmHg; pO_2 44.5 mmHg; $SatO_2$ 81.1%. С цел да се избегне ендотрахеалната интубация, болният беше поставен на неинвазивна вентилация в режим S/T с IPAP: 15 cmH₂O, EPAP: 5 cm H₂O и дихателна честота: 22/min. В продължение на 1 ден пациентът остана на интензивна неинвазивна вентилация (повече от 16 часа в денонощието), а в следващите 2 дни – само на нощна неинвазивна вентилация. Хиперкапнията спадна още след първото денонощие, а хипоксемията се подобри значително след провеждане на рехабилитация и раздвижване. Пациентът се дехоспитализира на 7-ия следоперативен ден.



Фиг. 5. Хистологичен препарат

ОБСЪЖДАНЕ

Ретроостерналните струми представляват интерес както от диагностична, така и от хирургична гледна точка. Рентгенографията, шийната и торакалната ехография, а също така и компютърната томография са образните изследвания, които уточняват диагнозата и насочват хирургичния подход.

Ехографски-контролираната тънкоиглена аспирационна биопсия има централна роля в оценката на пациенти с нодули на щитовидната жлеза [4]. При медиастинални формации при възможност е подходящо и извършването на трансторакална ехографски-контролирана биопсия с режеща игла [5]. Трансторакалната биопсия на медиастинални лезии под ехографски контрол в някои случаи е единствената възможност за диагностично уточняване, особено при нестабилни па-

циенти (например със синдром на горна празна вена) [6].

Чрез фиброезофагоскопия и флексибилна бронхоскопия може да се оцени локалният статус – подвижността на гласните връзки и компресията на трахеята и хранопровода, а също така и евентуалната им инфилтрация при малигнизация на процеса.

Определянето на предоперативния хормонален статус е задължително. Повечето пациенти с гигантска струма са с нормална функция на щитовидната жлеза [7].

Медиастиналните и интраторакалните струми са рядка патология и лечението им е изключително хирургично [8]. Те са свързани с висок риск, като могат да причинят сериозни технически интраоперативни затруднения [9]. Хирургичното лечение е показано при наличие на ретрос-

тернална струма със или без клинични симптоми. Тоталната тиреоидектомия е средство на избор при пациенти с очаквана продължителност на живота над 10 години [10]. Оперативната интервенция се извършва предимно през цервикален достъп [11]. Най-честите усложнения от хирургичното лечение са парализа на n. recurrens, трахеомалация, дисфония, оток на ларинкса и хипокалциемия [3].

В нашия случай се наблюдава компресия на трахеята и промяна в лигавицата, довела до заличаване на трахеалните пръстени. Това насочва към усложнен локален статус с необходимост от незабавна оперативна интервенция и вероятна поява на усложнения от страна на дихателната система в следоперативния период. В представения случай следоперативният период беше усложнен с дихателна недостатъчност, като рисков фактор е и наличието на ХОББ. Постооперативният стрес, съчетан с болка, системно възпаление (характерно за следоперативния период), задръжката на секрети и невъзможност за евакуирането им поради щадене на дишането и страх от увеличаване на болката влошават дихателната функция.

В такива случаи за овладяване на дихателната недостатъчност се предприема кислородолечение или вентилаторно подпомагане. При пациенти с ХОББ повишаването на кислородния дебит може да доведе до задълбочаване на хиперкапнията. Затова в представения случай започнахме неинвазивна вентилация, което е метод на избор за подпомагане на дишането при ХОББ [12]. Приложението ѝ е свързано с риск от задълбочаване на хиперкапнията, затова клиничният и лабораторният мониторинг са особено важни, особено през първите няколко часа [13]. Динамично трябва да се наблюдават степен на съзнание, дихателна механика, сатурация, хемодинамика. Кръвно-газов анализ е препоръчително да се извърши 2 часа след започване на вентилацията и на следващия ден. При отчитане на подобрение периодите на неинвазивна вентилация могат да се намалят постепенно (само през нощта) и да се редуват със стандартна кислородотерапия до овладяване на дихателната недостатъчност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретростерналните струми представляват интерес както от диагностична, така и от хирургична гледна точка. Образните методи са водещи при диагностиката, а хирургичното лечение – тотална тиреоидектомия, е метод на избор. Наличието на придружаващи заболявания е предизвикателст-

во както по време на оперативната интервенция, така и в следоперативния период. В следоперативния период могат да се появят усложнения както от страна на основното заболяване, така и поради декомпенсация на някое от придружаващите. Неинвазивната вентилация е предпочитан метод за вентилаторно подпомагане на тези пациенти.

Библиография

1. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine* 2006; 85(1):37–42.
2. De Perrot M, Fadel E, Mercier O, et al. Surgical management of mediastinal goiters: when is a sternotomy required? *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(1):39–43.
3. Aghajanzadeh M, Asgary MR, Mohammadi F, et al. An investigation into symptoms, diagnosis, treatment, and treatment complications in patients with retrosternal goiter. *J Family Med Prim Care* 2018; 7(1):224–9.
4. Hahn SY, Shin JH, Han B-K, et al. Ultrasonography-guided core needle biopsy for the thyroid nodule: does the procedure hold any benefit for the diagnosis when fine-needle aspiration cytology analysis shows inconclusive results? *Br J Radiol* 2013; 86(1025):20130007.
5. Янков Г, Горанов Е, Ямакова Й, и др. Хирургично лечение на интраторакални струми. *Торакална медицина* 2012; 4(3):67–73.
6. Petkov R, Minchev Tz, Yamakova Y, et al. Diagnostic value and complication rate of ultrasound-guided transthoracic core needle biopsy in mediastinal lesions. *PLoS One* 2020; 15(4):e0231523.
7. Tsilimigras DI, Patrini D, Antonopoulou A, et al. Retrosternal goitre: the role of the thoracic surgeon. *J Thorac Dis* 2017; 9(3):860–3.
8. Петков Р, Стенева Й, Петкова Е, и др. Ехографски контролирана режещ тип биопсия при медиастинални лезии. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук* 2012; 2-3:92–8.
9. Veronesi G, Leo F, Solli PG. Life-threatening giant mediastinal goiter: surgical challenge. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42:429–30.
10. Zhao H, Ren D, Liu Y, et al. Complete transthoracic resection of giant posterior mediastinal goiter: case report and review of surgical strategies. *Onco Targets Ther* 2016; 9:2415–9.
11. Rui Sheng Y, Chong Xi R. Surgical approach and technique in retrosternal goiter: Case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 5:90–2.
12. Ямакова Й, Петков Р, Велев Б, и др. Приложение на неинвазивна вентилация при пациенти с ХОББ. *Анестезиология и интензивно лечение* 2017;(1):3–5.
13. Илиева В, Ямакова Й. Същност на неинвазивната вентилация. *Терминология. Режими на вентилация. Анестезиология и интензивно лечение* 2017;(1):32–34.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Мила Ковачева-Славова
e-mail: kovacheva_mila@abv.bg

**ПРЕПОРЪКИ НА АМЕРИКАНСКАТА ДИАБЕТНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – 2020 ГОДИНА
(ИЗБРАНИ ГЛАВИ: ЛЕЧЕНИЕ С ИНСУЛИН; ЗАХАРЕН ДИАБЕТ В БОЛНИЦАТА;
ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ)**

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care 43, 2020, (Suppl.1):S98-S110.

American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care 43, 2020, (Suppl. 1):S193-S202.

American Diabetes Association. 12. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care 43, 2020, (Suppl. 1): S152-S162.

РЕДАКЦИОНЕН КОМЕНТАР

Този поглед в препоръките за лечение на захарния диабет е направен с един основен фокус – лечението с инсулин – кога е показано, как се стартира, как се титрират инсулиновите дози; при кои групи пациенти би било по-безопасно да се избягва инсулинът (най-възрастните, пациентите с изразена деменция и други) и при кои той е абсолютно показан (захарен диабет тип 1, лечение на диабетна кетоацидоза и др.). В съвременното съществуват много нови медикаменти, насочени предимно към лечението на пациентите със захарен диабет тип 2, които безспорно имат своите предимства и вече водещо място в терапията, но пристъпването към лечение с тях често отстои на една крачка разстояние и тази крачка е инсулинът. Опитът за пропускане на тази важна стъпка води до неуспех в лечението с другите терапевтични средства и подлага болните на необоснован риск, тъй като метаболитната декомпенсация, с която пациентите често се презентират в неотложно звено или в амбулаторната практика, първо трябва да бъде овладяна с лечение с инсулин за кратък период от време, например 1-2 месеца, след което да се преоцени отново терапията. Основно правило е инсулинът да се включи в терапията при установяване на дълготрайно лош метаболитен контрол – гликиран хемоглобин HbA1c > 10%. Не е задължително това да е интензифицирана схема, но базалният инсулин е абсолютно показан, особено когато има данни за активиране на катаболните процеси (загуба на тегло). Всичко това е заложено в пре-

поръките на Американската диабетна асоциация, но рядко става повод за дискусия, а това са базисни познания, които всеки лекар със специалност „Ендокринология“ трябва да владее. В нашата действителност голяма част от тези препоръки са неприложими, например титрирането на инсулиновата доза се извършва през 3 дена или през 2 седмици. И двете не са съвместими с престоя по клинична пътека „Лечение на захарен диабет“. Въпреки това ние трябва да познаваме медицинските основи на своите действия, да вземаме решения на базата не на „пътечни съображения“ или на „мода в лечението“ на захарния диабет, а на „златните правила“ в медицината. Тези правила почиват на физиологична основа, която не може и не трябва да бъде пренебрегвана.

**ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – ПРАВИЛА
ЗА ПОВЕДЕНИЕ В БОЛНИЦАТА**

В болницата много пациенти, със и без известен захарен диабет, се консултират с ендокринолог. При известен захарен диабет, ако гликираният хемоглобин не е изследван през предходните три месеца, трябва да се проследи в болницата. Това ще улесни и вземането на решение във връзка с последващото лечение на болния.

Определението за хипергликемия при хоспитализирани пациенти е кръвна захар > 7,8 ммол/л. Тенденцията за трайно повишена кръвна захар над 7,8 ммол/л налага търсене на причината – прилагани медикаменти, които повишават кръвната захар, неподходяща диета и други. Измереният гликиран хемоглобин $\geq 6,5\%$ е в полза на

диагнозата захарен диабет и доказва, че той датира отпреди хоспитализацията. Има много особености на тълкуването на гликирания хемоглобин при хоспитализирани пациенти. Често това са хора с ХБН на хроничнохемодиализа, при които резултатът може да е както фалшивоповишен, така и фалшивозанижен или пък изследването да е направено, след като е преливан еритроцитен концентрат, например поради кръвозагуба. Тогава гликираният хемоглобин винаги е фалшивозанижен, защото както скорошната кръвозагуба, така и влятата кръв подменят част от гликирания хемоглобин на еритроцитите.

Гликемични цели в болницата

След установяване на „персиситираща хипергликемия“, най-честото средство за контролирането ѝ в болнична среда е инсулинът. При **трайно повишена кръвна захар над 10 ммол/л**, се започва прилагане на базален инсулин. **Целта е кръвната захар да се поддържа между 7,8 и 10 ммол/л**. По-стриктни цели могат да се обсъдят в някои конкретни случаи – бременни жени, постъпили за раждане, пациенти непосредствено след оперативно лечение, след кардиохирургична интервенция и други. Условието е това да става, без да се допускат хипогликемии. Актуалната в момента **класификация на хипогликемията** е: ниво 1 – кръвна захар между 3,0-3,9 ммол/л, ниво 2 – кръвна захар < 3 ммол/л или „тежка“ хипогликемия, ниво 3 – клинично събитие, при което пациентът има промяна в съзнанието или физическите функции, поради което се налага оказване на помощ от друг човек. Тук стойността на кръвната захар не е дефинирана, тъй като водещо е клиничното състояние. Невроглюкопеничните прояви започват обичайно при кръвна захар под 3 ммол/л.

Гликемичните цели могат да бъдат по-малко стриктни (кръвна захар до 12 ммол/л) при пациенти с множество придружаващи заболявания, както и при малка очаквана продължителност на живота. В тези случаи целта е нивото на кръвната захар да се поддържа под това, при което е налице глюкозурия (т.е. под 12 ммол/л), за да се предотвратят дехидратация и метаболитна декомпенсация, както и да се сведат до минимум насложените инфекции.

Проследяване на кръвната захар в болницата

При хоспитализирани пациенти, които се хранят през устата, кръвната захар трябва да се изследва преди всяко хранене. Ако пациентът не

се храни, кръвната захар се проследява през 4-6 часа. При прилагане на венозна инфузия с инсулин (с банки или на перфузор), стандартът е кръвната захар да се измерва на всеки 30 минути или през 2 часа (в зависимост от клиничните съображения и наличния персонал). Много често в болницата се използват глюкомери. Те не са точни при състояния на анемия, еритроцитоза, изразен оток, променена перфузия на периферните тъкани поради циркулаторна недостатъчност. В тези случаи, както и когато симптомите на пациента не съответстват на резултата от кръвната захар, се прави измерване и в лабораторията. В различните болници са възприети различни протоколи, а изборът между лабораторни измервания на кръвната захар и измервания с глюкомер зависи и от баланса между бързина на метода, прецизност, трудоемкост, наличен персонал. Теоретичното предимство на глюкозните монитори (сензори) в способността им, измервайки интерстициалната кръвна захар да установяват по-голям брой хипогликемии, както и тенденцията към такива, не е доказано във всички проучвания. Тяхното място в болницата, по-специално в грижите за критично болни пациенти, все още е въпрос на дебат.

Глюкозопонижаваща терапия при хоспитализирани пациенти

Базалният инсулин е средството, с което се нормализира хипергликемията при пациенти със захарен диабет, които не са критично болни пациенти и които имат оскъдно хранене или не приемат нищо през устата (например поради предстояща интервенция). Може да се прилага базален инсулин в съчетание с болуси бързодействащ инсулин само за коригиране на кръвната захар.

При некритично болни пациенти със захарен диабет, които се хранят добре, обичайно се прилага интензифициран инсулинов режим, с три прандиални бързодействащи инсулинови приложения и базален инсулин вечерта.

Прилагането само на „инсулин по назначение“, т.е. реагиране на хипергликемията след нейното установяване, с бърз инсулин, не се препоръчва. Вместо това тя може да не се допуска с предложените дотук схеми. (Редакционен коментар: Изключения и от това правило има, например непосредствено след раждане жените са с изключително повишена инсулинова чувствителност и склонност към хипогликемия. В тези случаи именно инсулин по назначение е по-уместната стратегия, а в първите няколко дни след раждането до такъв изобщи не се налага да

се прибягва, тъй като кръвната захар може спонтанно да се нормализира.)

Инсулинът е най-честото средство за нормализиране на кръвната захар в болницата. Въпреки това в редица случаи е възможно собствената терапия на пациента (перорална или инжекционна) да бъде продължена в болницата. Ако част от лекарствата са спрени, трябва да се изготви план за тяхното възстановяване преди изписване на пациента.

В интензивните отделения лечението на критично болните пациенти е с инсулин. Той се прилага като непрекъсната интравенозна инфузия. Това е най-ефективният начин за контролиране на кръвната захар при тези пациенти (бел. реф. – *резорбцията на една и съща доза инсулин, приложен подкожно или венозно, е различна при тежко болни пациенти. При тях често има циркулаторна недостатъчност поради мултиорганна недостатъчност, например при сепсис, декомпенсирана сърдечна недостатъчност и т.н. Всъщност интравенозното подаване на инсулин е и по-безопасното – щом се изключи перфузорът, инсулинът, попаднал в кръвообращението на пациента, вече не е наличен след средно 2 минути, а приложеният субкутанно или интрамускулно инсулин циркулира още часове; това е важно да се съобрази, когато се регистрира хипогликемия при лежащо болен пациент. Интрамускулното приложение на инсулин отдавна не се практикува, тъй като ефектът върху кръвната захар е неясен, тя може да флукутира много във времето и това зависи и от използването на тези мускулни групи в този период; смята се, че интрамускулното поставяне на инсулин е сериозна техническа грешка, която трябва да се има предвид в разговора с пациенти, особено ако се отчита необичайна глюкозна вариабилност.*)

При некритично болни хоспитализирани пациенти, обичайно се прилага базално-болусен инсулинов режим. **Няма съществена разлика между прилагането на човешки инсулини и инсулинови аналози по време на болничния престой.** Бързодействащ инсулин се прилага преди всяко хранене, ако пациентът се храни. Ако пациентът получава парентерално хранене, бързодействащ инсулин се прилага подкожно на всеки 4-6 часа, съобразено с вида на парентералното хранене (непрекъснато, прекъснато). Най-безопасната стратегия при пациентите, които не бива да се хранят или получават оскъдно храна, е да се прилага базален инсулин, а при нужда – ниска доза (коригираща доза) бързодействащ инсулин. **Ако пациентът се храни оскъдно или има променящ се апетит**, особено когато състоянието му

не е напълно стабилизирано, **по-безопасно е бързодействащият инсулин да се прилага след нахранване**, за да е ясно какво количество въглехидратна храна е усвоена. В случай, че пациентът се е нахранил и инсулинът е приложен, но той повърне храната, има реална опасност от хипогликемия и се налага по-често измерване на кръвната захар.

В болницата могат да се прилагат и инсулинови микстури, но честотата на хипогликемиите с тях е по-голяма и затова те не са предпочитани за такава употреба.

Захарен диабет тип 1

За разлика от пациентите със захарен диабет тип 2, при които дозата на бързодействащия инсулин се определя от препрандиалното ниво на кръвната захар, то при пациентите със 3Д тип 1 тя зависи от три фактора: кръвна захар преди храна, количество на въглехидратната съставка и базални инсулинови нужди. Дозата на базалния инсулин при 3Д тип 1 се определя главно от телесното тегло. Дозата се намалява при ХБН. Базалният инсулин никога не се спира при пациентите със захарен диабет тип 1, дори когато не се хранят.

Преминаване от интравенозен към подкожен инсулин при пациенти със захарен диабет тип 1 и захарен диабет тип 2

Преминаването от венозен към подкожен инсулин става, като около два часа преди спиране на перфузора (банката с инсулин) се прилага подкожен базален инсулин. Събират се всички инсулинови дози, прилагани през деня или за 24 часа. На пациента се прилага инсулинова схема с дози, отговарящи на **60-80% от общата инсулинова доза от предходния ден**. Ако се преминава на по-концентрирани инсулинови препарати (U-200, U-300, U-500), пациентът следва да получи индивидуална писалка, с която инсулинът ще може да се дозира.

Неинсулинови препарати

Съществува широка гама от неинсулинови препарати, предимно разработени за лечение на пациентите със 3Д тип 2. Има малък опит от прилагането на някои от тях в болницата. В някои проучвания прилагането на GLP-1-рецепторни агонисти или DPP-4 инхибитори в болницата се е оказало ефективно. При пациенти със сърдечна недостатъчност обаче saxagliptin и alogliptin се спират. (бел. реф. *Linagliptin* е много удобен меди-

камент за употреба в болницата, тъй като е безопасен, прилага се при ХБН, при хронично хемодиализа и ако е предписан като монотерапия, с него няма риск от хипогликемия; *sitagliptin* е подходящ избор при пациенти с чернодробна цироза Чайлд А, допустимо е да се предпише и при Чайлд Б, макар че пациентът във всеки един момент може да премине към чернодробна декомпенсация (Чайлд С), а в тези случаи на практика няма опит с него. И при двата описани сценария – пациент с напреднала ХБН и пациент с напреднала чернодробна болест, DPP-4 инхибиторите могат да се комбинират с акарбоза, като се съблюдава кратката характеристика на продукта. Трябва да се спомене, че пациентите с цироза винаги приемат лактулоза, а тя, комбинирана с акарбоза, може да се окаже не добре толерирана комбинация от страна на ГИТ).

SGLT-2 инхибиторите се спират при всички случаи на тежко заболяване, кетонемия, при продължително гладуване и преди операция. Докато не се проучат достатъчно, тези медикаменти не се препоръчват за рутинна употреба в болницата.

За справяне с вътреболничната хипергликемия има утвърдени с десетилетия средства, които са изпитани, лесни за прилагане, ефективни и в опитни ръце – безопасни. На първо място, това са инсулиновите препарати. Дали могат да се прилагат и други антидиабетни средства за повлияване на хипергликемията в болницата – въпрос на време е да се направят проучвания и в тази насока.

Хипогликемия в болницата

При установяване на кръвна захар под 3,9 ммол/л трябва да се направи корекция в терапевтичната схема. Доказано е, че след една такава стойност много често в рамките на същата хоспитализация последва и друга хипогликемия, но този път тежка (кръвна захар под 3 ммол/л). Освен това важно е да се изясни причината за хипогликемията, да се потърси системно заболяване, което да я потенцира или провокира, както и да се проведе повторно обучение. Проучванията често обвързват хипогликемията с по-високата смъртност. Това не е точно така. Вместо това не самата хипогликемия, а подлежащото системно заболяване, което я предизвиква, е причина за смъртния изход. Разбира се, самата хипогликемия може да влоши състоянието на всеки хоспитализиран пациент и следователно трябва да съществува ясен и точен алгоритъм за коригирането ѝ **от медицинските сестри, а не да се чака назначение от лекар.**

Сред някои чести грешки, провокиращи хипогликемия, са прилагане на инсулина в погрешна доза, в погрешно време, неволна замяна на

бавнодействащия инсулин с бързодействащ. За ятрогенна хипогликемия става въпрос и при неподходящо комбиниране на инсулина с други антидиабетни лекарства, неправилно справяне с първия епизод на хипогликемия, прилагане на бързодействащ инсулин много след или преди времето на хранене, изненадващо прекъсване на храненето (например извикване на пациента за консултация в друго отделение) и други. Пациентите с остра или изострена хронична бъбречна недостатъчност винаги са изложени на риск от хипогликемия поради намаления клирънс на инсулина. При тях още при приемането повечето, ако не и всички, антидиабетни лекарства се спират. При нужда се прилага предимно бързодействащ инсулин, докато се уточни причината за бъбречната увреда. **Ятрогенна хипогликемия се наблюдава и ако дозата на прилаганите кортикостероиди е намалена рязко, а дозата на инсулина или на СУП (най-често прилаганите средства при КС индуцирана хипергликемия) е оставена без промяна.** Други причини за хипогликемия в болницата са спиране на парентералното хранене, запущване на назогастралната сонда, повръщане, намаляване скоростта на вливане на декстроза по време на подаване на интравенозен инсулин (протокол при ДКА) и други.

Проучвания сред хоспитализирани пациенти свидетелстват, че при близо 80% се регистрира лека хипогликемия (кръвна захар между 3 и 3,9 ммол/л), на която не се обръща внимание, и в хода на същата хоспитализация се регистрира и тежка хипогликемия (кръвна захар < 3 ммол/л). В друго проучване се намира, че над 70% от пациентите са лекувани с базален инсулин и хипогликемиите най-често се регистрират между полунощ и 6 часа сутринта. Поне едно измерване на кръвната захар през нощта би било от голямо значение за добрия изход за пациента, а при данни за рецидивиреща хипогликемия – и по-често. Трябва да се отчита и загубата на контраинсуларната регулация, наблюдавана при много пациенти със захарен диабет.

Ентерално/парентерално хранене

Захарен диабет тип 1

Прилагат се различни схеми с инсулин. Една от схемите включва базален инсулин, прандиален инсулин и коригираща доза на бързодействащ или интермедиерен инсулин. При пациенти със 3Д тип 1 базалният инсулин никога не се спира, дори пациентът да не се храни! Неговата доза може да се намали. Ако дозата на базалния инсулин не е известна, базалните нужди при 3Д тип 1 се изчисляват, като се съберат всички единици

инсулин, прилагани през деня подкожно и венозно, и се приложат 30-50% от техния сбор. Ако не е прилаган инсулин и липсва база за изчисление, един опростен подход е да се използва **интермедиерен човешки инсулин NPH или базален инсулинов аналог detemir 2 x 5 E подкожно сутрин и вечер или инсулин glargine 10 E на всеки 24 часа.**

Непрекъснато ентeрално хранене

При пациентите, които получават **непрекъснато ентeрално хранене**, инсулиновите нужди, които да покрият това хранене, се изчисляват по следния начин – по 1 единица инсулин на всеки 10-15 g въглехидрат. Прандиалният инсулин по принцип съставлява 50-70% от общите инсулинови нужди преди хоспитализацията, когато пациентът се е хранил.

Ако се регистрира хипергликемия въпреки приложения инсулин, се пристъпва към добавяне на много малки, **„коригиращи“ дози** – бързодействащи инсулинови аналози lispro, aspart, glulisine може да се прилагат на всеки 4 часа, а **бързодействащ човешки инсулин – през 6 часа.**

При **прекъснато ентeрално хранене** (болусно), преди всяко хранене може да се прилага бързодействащ инсулинов аналог или бързодействащ човешки инсулин Actrapid (по 1 единица инсулин на всеки 10-15 g въглехидрат).

Непрекъснато парентерално хранене

Ако се влива парентерално хранителен субстрат и през последните 24 часа са правени над 20 E инсулин за коригиране на последвалата хипергликемия, то на следващия ден към „хранителната“ банка се добавя инсулин Actrapid – по 1 единица на всеки 10 g декстроза. Тази доза може да се коригира ежедневно според клиничното състояние на пациента. **Друг лесен начин да се изчисли какво количество инсулин Актрапид да се добави към инфузионни разтвори от типа на Кабивен и Нутрифлекс, е, като се изхожда от това колко грама глюкоза се съдържат например в една 10% глюкоза 500 мл (25 g) и колко обичайно инсулин се добавя в тази банка при хора с диабет и хора без диабет (между 12 и 16 E).** Съответно, ако в АБИВЕН ПЕРИФЕРАЛ инфуз. разтвор 1440 мл се съдържат 68 g глюкоза, то в тази банка трябва да се добавят около 25-30 единици инсулин Актрапид. Винаги се прилага малко по-ниска стартова доза, която постепенно се коригира през следващите дни. В препоръките на АДА се предлага много по-ниска стартова доза – по 1 единица бързодействащ човешки инсулин на всеки 10 g декстроза!

Глюкокортикоиди

На около 10% от всички хоспитализирани пациенти се прилагат глюкокортикоиди (ГК). Те могат да причинят хипергликемия на пациенти както с предшестващ захарен диабет, така и без диабет. От значение е какъв КС се прилага – кога е началото на действието му; каква е продължителността му на действие (плазменият му полуживот); за колко дена ще се прилага; в една и съща доза ли ще е, или дозата ще се титрира плавно с цел постепенно спиране на медикамента. Например, ако пациентът получава всяка сутрин prednisone, неговата пикова плазмения концентрация се достига на 4-6-и час от приема, но фармакологичното му действие продължава 12 часа. При пациентите, които получават КС само сутрин, кръвната захар се покачва през деня, но се възвръща към нормогликемия спонтанно през нощта (*бел. реф. Затова при първата консултация на пациент, на когото се прилагат КС, не може винаги да се уточни терапевтичната схема отведнъж; започва се с по-безопасен подход, например поставяне само на бързодействащ инсулин преди храна, а впоследствие инсулиновата схема може да се промени. Различните хора реагират много различно на прилагането на КС, дори пациентите със захарен диабет могат да останат със задоволителен кръвноразхарен контрол на фона на високи дози КС. Съществува и алтернатива на инсулина. В препоръките на АДА този вариант не се коментира, но в препоръките от Великобритания за контрол на КС индуцираната хипергликемия се предлагат и СУП – gliclazide еднократно дневно, в начална доза 40 mg, до максимална доза 240 mg сутрин!* [JBDS-IP. Management of Hyperglycaemia and Steroid Therapy. 2014, Available at: https://www.diabetes.org.uk/resources3/2017-09/JBDS%20management%20of%20hyperglycaemia%20and%20steriod%20therapy_0.pdf/]).

Според препоръките на Американската диабетна асоциация (АДА), ако КС се прилагат веднъж дневно само сутрин, кръвната захар може да се контролира с прандиален човешки бързодействащ инсулин преди всяко хранене и при нужда – интермедиерен инсулин вечер. Ако се прилагат обаче КС с много дълъг плазмен полуживот като дексаметазон и КС се прилагат по няколко пъти на ден, се препоръчва инсулинова схема с три бързодействащи приложения преди всяко хранене и базален, дългодействащ инсулин вечер, който да подsigури нормална кръвна захар при събуждане.

Понякога е необходимо да се прилагат много високи дози кортикостероиди. Това налага и дозата на прилагания инсулин да се увеличи, понякога до необичайно големи количества. Важно е инсулиновите дози да се преоценяват всеки ден и да се намалят при намаляване на дозата на КС.

Периоперативни грижи

През периоперативния период целите за кръвната захар са 4,4-10,0 ммол/л.

Пациентите със захарен диабет и висок риск от исхемична болест на сърцето, както и тези с автономна невропатия или бъбречна недостатъчност трябва да бъдат оценени много прецизно преди операцията, тъй като тези състояния крият по-висок периоперативен риск. **В деня на операцията метформин-съдържащите препарати се спират. В деня на операцията се спират и всички останали глюкозопонижаващи медикаменти. Ако пациентът получава интермедиерен инсулин сутрин, се прилагат 50% от обичайната доза, ако се използва бавнодействащ инсулинов аналог сутрин – около 60-80% от тази доза се прилага сутринта в деня на операцията. Ако пациентът получава базален дългодействащ инсулинов аналог вечер, дозата му се намалява с 25% вечерта преди операцията. Кръвната захар се проследява през 4-6 часа.**

Проучванията показват, че режимите „базал плюс“ (базален инсулин в комбинация с една-две коригиращи апликации бързодействащ инсулин) са по-добри за контролиране на хипергликемията в хирургичните отделения, вместо да се прилага само бързодействащ инсулин при установяване на висока кръвна захар (т.нар. „инсулин по назначение“).

Диабетна кетоацидоза и хиперосмоларно хипергликемично състояние

Тези спешни състояния могат да се изявят клинично с леки отклонения в кръвната захар или дори с нормална кръвна захар, в съчетание с ацидоза. Могат да се представят и с изразена хипергликемия, дехидратация и кома. Лечението се изразява в това да се възстанови циркулиращият обем течности, с което да се възстанови и органната перфузия и да се преодолее хиповолемичният шок, към който би довела по-нататъшната дехидратация. Втората цел е понижаване на кръвната захар, което става и спонтанно с активната рехидратация, особено ако се отнася до хиперосмоларно хипергликемично състояние. Третата важна цел е да се коригират диселектролитемията и метаболитната ацидоза. Четвъртата

стъпка е да се идентифицира и лекува причината, провокирала изявата на ДКА – остър миокарден инфаркт (с ограничена рехидратация в този случай!), инсулт, сепсис и други.

Пациентите в коматозно или сопорозно състояние и критично болните пациенти по правило се лекуват с непрекъсната интравенозна инфузия на инсулин. Преминаването от венозен към подкожен инсулин става винаги със застъпване – 2-4 часа преди да се спре перфузора с инсулин, се прилага подкожно базален инсулин. Целта е да няма период, в който пациентът да не е „покрыт“ с инсулин, което да опорочи навременното овладяване на кетоацидозата и хипергликемията.

При лечението на лека и умерено тежка ДКА, вместо венозен инсулин може да се прилага бързодействащ инсулинов аналог подкожно. Ако това е съчетано с активна рехидратация, ДКА се овладява толкова успешно, колкото и при интравенозното приложение на човешки бързодействащ инсулин. В болницата, при консултиране на пациент с ДКА в друго отделение, лечението с подкожен инсулин в комбинация с рехидратация може да е и по-безопасният подход.

В няколко проучвания е изследвано какво е мястото на вливането на бикарбонати в лечението на ДКА. Тяхното добавяне към терапията не води до по-бързо овладяване на ацидозата и като цяло днес се избягва.

Изписване от болницата

Някои пациенти се изписват от болницата с неуточнена „вътреболнична хипергликемия“. Те трябва да се проследят от общопрактикуващ лекар или от ендокринолог 2-4 седмици след изписването. По-рано, до 1-2 седмици, трябва да се случи контролният преглед, ако пациентът си е тръгнал с променени антидиабетни лекарства или дози на лекарствата или ако е бил с неоптимален контрол на кръвната захар при изписването. Пациентът трябва да си тръгне от болницата с ясното съзнание за: 1) какво е захарен диабет и защо тази диагноза е важна; как да мониторира кръвната си захар у дома; какви са целите на лечението и кога да се обади на лекар; 2) какво е хипогликемия и как да реагира при такава; 3) каква диета да спазва; 4) какви са правилата при „дни на боледуване“.

Как да се намали броят на повторните хоспитализации?

Пациентите с диабет имат нужда от повторни хоспитализации два пъти по-често от пациентите без диабет, което поставя здравната система на

финансово изпитание. За да се намали този брой, се прилагат различни стратегии, сред които **лечение с инсулин на всички пациенти с HbA1c > 9% при приемането.**

От друга страна, **самото лечение с инсулин повишава риска от хипогликемия** и може да стане един от факторите, отговорни за по-честите хоспитализации, този път поради ниска кръвна захар. Пациентите над 80-годишна възраст, лекувани с инсулин, попадат в спешното звено два пъти по-често от пациентите на възраст 45-64 години, а вероятността да бъдат приети поради хипогликемия е пет пъти по-голяма. Затова при най-възрастните (> 80 год.), ако е възможно и медицински издържано, инсулинът е по-добре да бъде заменен с по-безопасно лечение – перорални медикаменти с нисък риск от хипогликемия. Не-що повече, много от най-възрастните хора с диабет получават прекалено интензивно лечение, за което свидетелства HbA1c – често той е под 7%, а целта е да е средно под 8%. За да се намали рискът от повторна хоспитализация поради хипогликемия, **целите на лечението трябва да се адаптират към възрастта на пациента, състоянието му и очакваната продължителност на живот.**

Членовете на АДА предлагат следния рационален подход в избор на прицелния HbA1c при по-възрастните хора – ако са общо взето здрави и със запазена когнитивна функция, то е уместно HbA1c да се поддържа < 7,5%, ако имат няколко придружаващи заболявания и/или лек до умерен когнитивен дефицит – < 8%, а при множество тежки придружаващи заболявания и/или напреднал когнитивен дефицит – < 8,5%. Това подробно е разгледано в следващата глава на препоръките на АДА – „Възрастни пациенти“.

ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

В тази глава акцентът се поставя върху важната роля на лекаря в опростяването на терапевтичната схема и „отпускане“ на гликемичния контрол. Много от най-възрастните пациенти не са запознати с целите на гликемичния контрол за тяхната възраст и състояние. Възрастните пациенти в добро общо състояние, с малко придружаващи заболявания и запазена когнитивна функция, трябва да поддържат HbA1c около и под 7,5%. Пациентите с повече придружаващи заболявания, с нарушение в когнитивните функции или физически зависими от другите поради инвалидизация, трябва да се стремят към по-малко стриктни цели – HbA1c < 8,0-8,5%. Разширяването на спектъра на „времето в нормогликемия“ според възрастта и прид-

ружаващите заболявания не бива да довежда до открито лош гликемичен контрол, който освен да прерасне в явна метаболитна декомпенсация (ДКА, хиперосмоларно некетогенно състояние), би могъл да провокира и други усложнения – предразположение към инфекции, затруднено зарастване на рани, дехидратация при надвишаване на бъбречния филтрационен праг на глюкоза и др.

Прицелните стойности на кръвното налягане също се изменят и определят индивидуално. **Всъщност от трите СС рискови фактора (АН, липиди, кръвна захар) контролът на артериалната хипертония доказано носи най-голяма полза на възрастните хора, докато ползата от добрия гликемичен контрол в тази възрастова група е спорна.** По-важно е да не се допускат остри метаболитни декомпенсации, да не се надвишава бъбречният филтрационен праг на глюкоза (кр. захар около 12 ммол/л), за да не се допускат дехидратация, чести инфекции и макросъдови усложнения като следствие от твърде лошия гликемичен контрол. Продължителността на първичната и вторичната профилактика с аспирин и статини също се прецизира. Започването на такова лечение би имало смисъл, ако очакваната продължителност на живот е поне толкова голяма, колкото е била продължителността на проучванията, които доказват полза от тези медикаменти.

Казвайки всичко това, трябва да се подчертае, че има една подгрупа възрастни хора, при които диабетът се е изявил наскоро. Това е т.нар. „лек“, „старчески“ диабет и при тези хора кръвноразхарният контрол може да бъде и по-стриктен.

Деменция и захарен диабет

Лошият гликемичен контрол влошава когнитивната. За съжаление – добрият гликемичен контрол не я подобрява или възстановява. **Всички пациенти със захарен диабет над 65-годишна възраст трябва да бъдат подлагани на скрининг за деменция.** Деменцията повишава риска от хипогликемия. Обратното също е вярно – честите хипогликемии влошават когнитивните функции. **Наличието на деменция има практическо значение** – не защото ендокринолозите се занимават с нейното лечение, а защото тя може да затрудни лечението дотолкова, че пациентът просто да не се справя с него. Много възрастни хора с диабет се борят с всички сили да се придържат към сложната инсулинова схема, която години наред са прилагали, продължават да следят кръвната си захар с глюкомер, но с времето всичко това започ-

ва да им коства прекомерни усилия. Те могат да имат нарушение в когнитивните способности или да бъдат инвалидизирани от заболяване, влошаващо качеството им на живот. В този труден период от живота гликемичните цели трябва да се „либерализират“, а инсулиновите схеми – да се опростят. За съжаление, прекаленото лечение в тази възрастова група е често явление. Това не бива да се допуска. Когато се установи, че пациентът вече не се справя с инсулиновата схема, не е достатъчно просто да се намалят дозите на прилагания инсулин. Броят на убощенията трябва да се намали; да се сведе до минимум рискът от хипогликемия, например, като се измести вечерният базален инсулин – сутрин.

Възрастните пациенти **без** много придружаващи заболявания и **без** когнитивен дефицит, с голяма очаквана продължителност на живота, т.нар. „здрави“ възрастни хора, могат да се стремят към оптимален гликемичен контрол – **гликиран хемоглобин < 7,5%**. На тази стойност отговаря **препрандиална кръвна захар между 5,0 и 7,2 ммол/л**, кръвна захар вечер преди заспиване – между 5,0 и 8,3 ммол/л.

Когато възрастният пациент има **множество*** придружаващи заболявания, умерено дълга очаквана продължителност на живот **и/или лек до умерен когнитивен дефицит**, гликемичният контрол цели избягване на всякакви хипогликемии, намаляване на риска от падане поради хипогликемия, намаляване на цената на лечението. Целите на гликемичния контрол тук са: **гликиран хемоглобин < 8,0%**. На тази стойност отговаря **препрандиална кръвна захар между 5,0 и 8,3 ммол/л**, кръвна захар вечер преди заспиване – между 5,6 и 10,0 ммол/л.

Наличието на **изразен когнитивен дефицит** веднага повишава прицелния **гликиран хемоглобин < 8,5%*****. Това могат да са и пациенти със запазена когнициия, но с **терминално заболяване****, с **малка очаквана продължителност на живота**. На тази стойност отговаря **препрандиална кръвна захар между 5,6 и 10 ммол/л**, кръвна захар вечер преди заспиване – под 11,1 ммол/л. Не се препоръчва HbA1c да надвишава 8,5% поради повишен риск от дехидратация, метаболитна декомпенсация, инфекции, трудно зарастване на рани над тази стойност.

*Бел. реф.: *„множество“ придружаващи заболявания означава поне три – тук спадат артрит, рак, застойна сърдечна недостатъчност 2 и 3 ф.кл. по NYHA, депресия, белодробен емфизем, артериална хипертония, ХБЗ – $\geq$ 3-ти стадий, състояние след преживян ОМИ или инсулт; **„терминално заболяване“ – това е терминална фаза на хронично заболяване, предвещаваща малка очаквана продължителност на живота – ХЗСН 3 и 4 ф.кл. по NYHA, ХДН, налагаща непрекъснато лечение с кислород и у дома, ХБН, налагаща хронично хемодиализа, метастазирало онкологично заболяване (с далечни метастази). ***гликиран хемоглобин < 8,5% означава средна кръвна захар около 11,1 ммол/л.*

При хората, попадащи в една от първите две групи, артериалното налягане трябва да се поддържа под 140/90 mm Hg, а при хората с по-лоша дългосрочна прогноза – под 150/90 mm Hg. Лечението със статин и аспирин в последната група може да се спре, освен ако не е абсолютно показано като вторична профилактика.

От практическо значение е, че гликираният хемоглобин при възрастните пациенти (а и не само), не винаги е точен показател. Често в болницата се налага преливане на изогрупова еритроцитна маса, например ако е имало явно или окултно кървене. Различните видове анемии по различен начин променят резултата. Пациентите на хронично хемодиализа, освен че обичайно имат придружаваща анемия, често получават и лечение с еритропоетин. Всичко това прави гликирания хемоглобин ненадежден показател. В тези случаи за определяне дали пациентът попада в прицела на желаните стойности свидетелства кръвноразхарният профил.

Фармакологично лечение на възрастните пациенти със захарен диабет

Основен принцип в лечението на възрастните хора със захарен диабет тип 2 е да се подбират лекарства с нисък риск от хипогликемия. Прекаленото лекуване в тази възрастова група е често явление. Това подлага пациента на риска от чести хипогликемии – нещо, което е крайно нежелателно за хората над 65 години. Целите на лечението трябва да се уточнят, а терапевтичните схеми – да се опростят.

Алгоритъм за опростяване на лечението с инсулин при възрастните пациенти

- Ако пациентът се лекува с базален/интермедиерен > преместете базалния/интермедиерния инсулин сутринта > измервайте кръвната захар с глюкомер сутрин на гладно в продължение на **1 седмица > ако над 50% от стойностите са над прицелните** за кръвната захар на гладно, увеличете дозата на базалния/интермедиерния инсулин с 2 единици (Е). **Ако повече от две измервания са били под 4,4 ммол/л**, намалете дозата на инсулина с 2 Е. **Целта е кръвната захар на гладно да бъде между 4,9 и 8,3 ммол/л**, но това е валидно за „здравите“ възрастни хора (виж по-горе целите при останалите, повредени възрастни пациенти).
- Не използвайте бързодействащ инсулин вечер преди лягане!
- Ако в хода на деня преди някое хранене се установи кръвна захар над 13,9 ммол/л, да се направят 2 Е бързодействащ инсулин; ако кръвната захар преди хранене е над 19,4 ммол/л – да се направят 4 Е бързодействащ човешки инсулин или инсулинов аналог! Спрете „инсулина по назначение“ щом вече не е необходим.

Ред. коментар: Както става видно от този алгоритъм, в своята практика ние титрираме инсулина твърде бързо и не е изненадващо, че много пациенти се обаждат по-късно с новината, че са намалили значително дозите на инсулина или не прилагат някоя от инсулиновите писалки. Прави впечатление и че при един възрастен човек установяването на кръвна захар 14 ммол/л се коригира с 2 Е бързодействащ инсулин, а 19 ммол/л – с 4 Е. В нашата практика при една такава стойност (19 ммол/л) ние включваме перфузор с инсулин. Обаче при най-възрастните пациенти виждаме, че подходът на ADA е много по-консервативен, а постигането на оптимален гликемичен контрол е по-безопасно да става „бавно, но славно“. Трябва да се отбележи и какво означава „възрастен пациент“ – това са всички пациенти над 65-годишна възраст!

- Ако пациентът получава бързодействащ инсулин преди хранене, има два варианта:
 - ако дозата на инсулина преди храна е над 10 Е > намалете дозата с 50% и включете неинсулинов препарат > постепенно намалявайте дозата на прандиалния инсулин с увеличаване на дозата на неинсулиновия препарат;

- ако дозата на инсулина преди храна е под 10 Е > спрете го и включете неинсулинов препарат/и; > ако $eGFR \geq 45$ мл/мин, започнете метформин 500 мг дневно и увеличавайте дозата на всеки 2 седмици!
- ако $eGFR < 45$ мл/мин, пациентът вече получава метформин в подходяща за бъбречната функция доза или пък не толерира метформинови препарати, добавете друг препарат;
- след включване на неинсулинов препарат е важно терапията да се преоценява на всеки 2 седмици, тъй като постепенно дозата на прандиалния инсулин ще намалява, с тенденция към спиране, а дозата на неинсулиновия препарат ще се повишава; тези корекции се правят съобразно кръвната захар, измерена преди обедното и преди вечерното хранене. Целта е кръвната захар преди храна да бъде между 4,9 и 8,3 ммол/л при „здравите“ възрастни хора (виж по-горе целите при множество придружаващи заболявания); ако над две измервания на кръвната захар преди хранене са под 4,9 ммол/л – намалете дозата на медикаментите.

Бел. реф. базални инсулини – glargine U-100, U-300, detemir, degludec, човешки NPH.

- Ако пациентът се лекува с инсулинова микстура > **спрете микстурата > дайте само 70% от обичайната доза под формата на базален инсулин само сутрин**. Титрирайте дозата на базалния инсулин през 2 седмици съобразно кръвната захар преди обяд и преди вечеря. Ако през тези 2 седмици над 50% от стойностите на кръвната захар преди храна са над прицелните, повишете дозата на базалния инсулин с 2 Е или добавете неинсулинов препарат. **Ако за тези две седмици има две измервания на кръвната захар преди храна под 4,9 ммол/л – намалете дозата с 2 Е.**

В препоръките на ADA от 2020 година в отделен раздел могат да се открият новите цели в лечението на пациентите със захарен диабет тип 1 и тип 2, целите за бременни жени и за възрастни хора. В отделна глава са внедрени данните от други, наскоро публикувани в сп. „Ендокринни заболявания“ препоръки – „Клинични цели при интерпретиране на резултатите от продължителното глюкозно мониториране – препоръки от Международния консенсус върху „времето в нормогликемия“ (Battelino, T. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on

Time in Range. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online June 8, 2019; <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>). „Времето в нормогликемия“ е четвърти важен показател, нареждащ се до кръвната захар на гладно, кръвната захар след хранене и гликирания хемоглобин. От посланията на препоръките за времето в нормогликемия е видно, че стойността на кръвната захар е важна във всеки един момент – не само точно два часа след храна, а и 30 минути след храна. **Важно е колко процента от времето човек прекарва в хипогликемия – за възрастните пациенти това време трябва да се сведе до минимум!** Целите, уточнени в тези препоръки (време в нормогликемия, време в хипергликемия, време в хипогликемия), са извлечени след обработка на бази данни с поне 2-седмични проследявания на кръвната захар при голяма група пациенти. От тези препоръки може би идва и предложението в горния алгоритъм **инсулиновите дози да се титрират през две седмици** – това е периодът, в който се смята, че може да се набере достатъчно информация, така че тя да е достоверна, да не представя сбор от отделни случайни събития, като грешка в диетата, а закономерности. Всъщност целите от тези препоръки могат, макар и „грубо“, да се внедрят в ежедневната клинична практика и без да се използват устройства за непрекъснато глюкозно мониториране, ако достатъчно често се проследява кръвната захар за достатъчно дълъг период от време – поне 2 седмици (за повече информация читателят се насочва към: American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S66-S76. <https://doi.org/10.2337/dc20-S006> и 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S77-S88. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>).

„Здравите“ възрастни могат да се придържат към добър гликемичен контрол и в старостта си ($HbA_{1c} < 7,5\%$). Обаче при остро влошаване на здравето те са изложени на риск от хипогликемия, оттам – падания, счупвания и други усложнения. Кога да се опрости инсулиновата схема при тези пациенти? 1) ако се установи, че има рецидивиращи хипогликемии, 2) ако в кръвнозахарния профил се наблюдават големи глюкозни екскурзии, 3) ако има влошаване на когницията, например след преживяване на тежко/остро заболяване. Същото се отнася и за възрастните пациенти на перорално лечение – щом се забележат повтарящи се хипогликемии, големи глюкозни

екскурзии, влошаване на познавателните умения – терапевтичната схема се опростява и част от лечението се спира/заменя с по-безопасни медикаменти за конкретния пациент. Полипрагматизмът трябва да се избягва, да се предпочитат безопасни медикаменти с дълъг плазмен полуживот, които могат да се приемат веднъж дневно (за пероралните антидиабетни медикаменти при възрастните хора – виж по-нататък).

По-тежко болните възрастни пациенти с множество придружаващи заболявания и намален когнитивен потенциал ($\text{цел за } HbA_{1c} < 8,0 - 8,5\%$) могат да попаднат в различни неблагоприятни ситуации – например да не са се възстановили още от прекарано интеркурентно заболяване, да бъдат объркани по време на хоспитализацията, а и в първите дни у дома си. Във всички случаи на възрастни пациенти с анорексия, загуба на тегло, деменция, обездвижване и др. се налага намаляване на дозата, вида или броя на антидиабетните лекарства (деинтензификация на лечението).

Метформин е средство на първи избор в лечението на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Той е безопасен за употреба при $eGFR \geq 30$ мл/мин/1.73 м². **Трябва да се избягва при напреднала бъбречна недостатъчност и да се използва с особено внимание при пациенти с увреждане на чернодробната функция или застойна сърдечна недостатъчност поради повишен риск от лактацидоза.** Метформиновите препарати може временно да се спрат преди малки интервенции, големи операции, по време на хоспитализации, по време на остро заболяване, ако това заболяване би могло да влоши бъбречната или чернодробната функция. Освен това метформин може да причини странични ефекти от страна на ГИТ като намален апетит, а това може да е проблем за възрастните хора, които и без това се хранят по-малко. При изразена непоносимост поради странични ефекти от ГИТ, дозата се намалява или медикаментът се спира.

Тиазолидиндионите не се препоръчват в тази възраст. **Ако изобщо се използват**, то трябва да е с голямо внимание – да се избягват при сърдечна недостатъчност, повишен риск от такава; при остеопороза, анамнеза за счупвания; оток на макулата.

Инсулиновите секретагози (сулфанилурейни препарати – СУП и меглитиниди) носят висок риск от хипогликемия и трябва да се използват много внимателно. Ако обаче се предписват, **да се предпочитат препарати с по-кратък период на действие** – glipizide и glimepiride (бел. реф. В САЩ не е

наличен *gliclazide*, но той също е безопасен, сравнен с останалите СУП). СУП с удължено действие трябва да се избягват в тази възрастова група.

Инкретин-базирана терапия

Пероралните DPP-4 инхибитори са безопасен клас медикаменти с добра поносимост и малко странични ефекти. Те са по-скъпи. Препаратите от тази група не повишават честотата на големите сърдечно-съдови инциденти. (бел. реф.: **Два от препаратите обаче не бива да се използват при сърдечна недостатъчност – това са saxagliptin и alogliptin.**) През 2016 год. FDA променя кратката характеристика на медикаментите, съдържащи тези съставки, като предупреждава, че те трябва да бъдат спрени при пациенти, които развият сърдечна недостатъчност, и да не бъдат започвани, ако такава е налична. Направен е анализ на две големи клинични проучвания, в които се установява, че пациентите, приемащи saxagliptin или alogliptin, са хоспитализирани по-често по повод на сърдечна недостатъчност. Особено висок е рискът за хората с диабет, които вече имат сърдечно-съдово заболяване, сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване. В проучването със saxagliptin 3,5% постъпват в болница по повод сърдечна недостатъчност, сравнено с 2,8%, лекувани с плацебо. В проучването с alogliptin 3,9% от пациентите, получаващи медикамента, постъпват в болница със СН, сравнено с 3,3% от плацебо-групата (или 39 /1000 пациенти срещу 33/1000 пациенти) (За повече информация виж: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>).

Глюкагон-подобен пептид 1 (GLP-1) рецепторните агонисти са демонстрирали сърдечно-съдова полза при пациентите с атеросклеротично ССЗ. Нашето разбиране за ползата от тази група медикаменти продължава да се развива и все още се трупат опит, който към момента оправдава големите очаквания към този клас. Тези медикаменти са инжекционни (с изключение на semaglutide за перорално приложение). Това предполага пациентът да има добро зрение, двигателни и умствени способности, за да прилага инжекцията правилно. Страничните ефекти за ГИТ включват гадене, повръщане и диария. Желан ефект е намаленият апетит и отслабването на тегло. **Обаче при по-възрастните пациенти, особено ако те съобщават за необяснима загуба на тегло, тези препарати може да не са много подходящи.** Друг клас медикаменти, инхибиторите на натри-

ево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT-2), са лесни за употреба поради пероралното им приложение, доказали са сърдечно-съдови ползи и може да се прилагат при възрастни пациенти. Те са особено показани при налична сърдечна недостатъчност, тъй като имат благоприятен ефект върху нея. Също така те забавят прогресията на хроничното бъбречно заболяване. Ползите от този клас медикаменти все още се откриват. **При възрастните хора обаче, трябва да се има предвид, че глюкозурията може да причини обемно изчерпване, хипотония, а оттам – по-чести падания.** Затова трябва добре да се подбират възрастните пациенти, на които се предписват тези медикаменти.

Лечението с инсулин предполага запазено зрение, двигателни умения и когнициия, за да може инсулинът да се инжектира правилно и в посочената доза. Налага се дозата на инсулина да се титрира, често от самия пациент, за да не се допускат хипогликемии, за което той предварително е обучен. *Еднократното обучение може да не е достатъчно.* **Прилагането на базален инсулин веднъж дневно е доказано безопасно и при възрастните хора.** Всички останали инсулинови схеми/режими са по-сложни. Затова Американската диабетна асоциация предлага схема за деинтензифициране на инсулиновото лечение и опростяване на инсулиновата схема (виж по-горе).

Друга особеност на лечението при възрастни пациенти е, че трябва да се поставят, макар и ориентировъчно, в една от следните три групи – „зdravi“ възрастни – хора в добро общо здраве и с малко придружаващи заболявания, умерено тежко болни и тежко болни/болни с терминално заболяване (виж по-горе). Каква е очакваната продължителност на живот, много ли са придружаващите заболявания и каква е тяхната тежест, в дом за гледане на стари хора ли ще се наблюдава пациентът, палиативни грижи ли предстоят? Ето това са въпросите, на които лекарят трябва да си отговори, преди да назначи лечението. В случаите на много тежко болни и болни с терминално заболяване, целта е да не се допускат остри метаболитни декомпенсации и предразположение към инфекции и дехидратация, което една хронична неконтролирана хипергликемия би направила; целта е кръвната захар да се поддържа в горната граница на прицелните стойности за пациента (т.е. около 10-12 ммол/л), а не да се цели оптимален гликемичен контрол. В края на живота се спират всички перорални медикаменти. При пациентите със захарен диабет тип 1, макар да няма ясен консенсус по въпроса, се продължава лечението с ниска доза базален инсулин до края на живота. При пациентите със захарен

диабет тип 1 базалният инсулин се продължава дори когато пациентът не се храни. При налично оскъдно и непредсказуемо хранене, може да се прилага бързодействащ инсулинов аналог, но непосредствено след като храненето е приключило, за да се избегне рискът от това да е направен инсулинът, а пациентът да не пожелае да се храни. В домовете за продължителни грижи (тип хоспис) може да е по-безопасно пациентите да са на перорални медикаменти, без риск от хипогликемия. При част от тези пациенти е възможно базалният инсулин да се замени с перорална антидиабетна терапия. При стойности на кръвната

захар трайно над 14-16 ммол/л, в няколко поредни дни, се налага оптимизиране на терапевтичната схема, като към пероралната терапия може да се добави ниска доза базален инсулин само сутрин. Лечението, провеждано по повод захарен диабет, трябва да се прецизира на по-чести интервали от време, сравнено с това при по-млади и здрави пациенти, тъй като състоянието на възрастните по-тежко болни хора непрекъснато се променя и част от медикаментите стават противопоказани.

М. Боянова



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

<http://cml.mu-sofia.bg>

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2021

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	4	40
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	20
Ендокринни заболявания	2	20
Медицински мениджмънт и здравна политика	3	21
Медицински преглед	6	60
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	6	60
Сестринско дело	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакт: Д. Андреева – d_viki@cml.mu-sofia.bg, ☎ 02 952-59-20, 02 92-30-500

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ (сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА, бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ –

IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ,

BIC код: BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.