



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>М. Боянов.</i> Инсулинолечение при захарен диабет тип 2 – практически аспекти при инициране и титриране на инсулина.....	3
---	---

КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ

Препоръки на Европейската група за изучаване на тиреоид-асоциираната офталмопатия (EUGOGO) – новости в лечението от 2021 г.....	13
Препоръки за диагностициране и лечение на Х-свързаната хипофосфатемия в Белгия (част 1).....	28

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 opinions and statements expressed in their publications, as well as for the accuracy and sources of data, to which authors refer in their publications. Authors retain all the intellectual property rights on their own publications, except the publishing and commercial rights.

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 1/2022

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р *М. Боянова*

Стилова редакция и корекция *И. Митева, В. Цъклева*

Страниране *Д. Големанова*

Корица и фотография *Д. Големанова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

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

e-mail: m.vankova@cml.mu-sofia.bg

ИНСУЛИНОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 – ПРАКТИЧЕСКИ АСПЕКТИ ПРИ ИНИЦИИРАНЕ И ТИТРИРАНЕ НА ИНСУЛИНА

М. Боянов

*Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, София
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София*

INSULIN TREATMENT IN TYPE 2 DIABETES – PRACTICAL CONSIDERATIONS CONCERNING INITIATION AND TITRATION OF INSULIN

M. Boyanov

*Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska, Sofia
Department Internal Medicine, Medical Faculty, Medical University, Sofia*

Резюме: Продължителността и качеството на живота на лицата със захарен диабет тип 2 (ЗД2) нарасна значително в последните десетилетия. Делът на възрастните с това заболяване непрекъснато нараства. ЗД2 е еволютивна болест и преминаването към инсулинолечение е неотменна част от естественото развитие на диабета и става наложително средно около 10-ата година след поставяне на диагнозата. Настоящият обзор е фокусиран върху съвременните концепции за приложение на инсулин при ЗД2. Представени са наличните към момента инсулинови препарати. Обсъдени са възможностите за инициация на инсулиново лечение. Коментирани са различни схеми за приложение, както и необходимите корекции на дозовите режими (титриране на инсулиновите дози). В заключение, ендокринологът трябва да поддържа добра информираност и ясни представи за инсулинолечението при ЗД2, за да може да ръководи успешно лечението на болестта захарен диабет.

Ключови думи: захарен диабет тип 2, видове инсулини, схеми на инсулинолечение, титриране на инсулиновите дози

Abstract: The life expectancy and quality of life of people with type 2 diabetes has been substantially increasing in the last decades. The proportion of adults with type 2 diabetes has been steadily increasing. Type 2 diabetes is prone to a natural disease course and insulin treatment is a turning point in its evolution, becoming absolutely indicated at around 10th year after diagnosis of diabetes. This review is focused on the up-to-date concepts for insulin treatment in type 2 diabetes. The available insulin formulations are presented. Different insulin regimens are discussed in detail, as well as the needed dose corrections (insulin titration). In conclusion, the endocrinologists must be well informed on insulin treatment in type 2 diabetes, which is essential for the proper disease management.

Key words: type 2 diabetes, types of insulin, insulin regimen, insulin titration

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарен диабет тип 2 е еволютивна болест. Континуумът на болестта включва преграждане на предиабета в захарен диабет тип 2 (ЗД2), който отговаря оптимално на лечението с перорални и неинсулинови средства. С напредване на времето се задълбочава бе-

та-клетъчният дефект и се стига до нужда от лечение с инсулин. Преминаването към инсулинолечение е неотменна част от естествената еволюция на диабета и става наложително средно около 10-ата година след поставяне на диагнозата. Кога ще се наложи включване на инсулин зависи и от наследственото предразположение, водещия пато-

физиологичен механизъм (инсулинова резистентност или бета-клетъчен дефект/ дефицит), стила на живот на пациента (хранене, физическа активност) и календарната му възраст. Редица медикаменти (например глюкокортикоиди) и добавени заболявания (хиперкортицизъм, акромегалия и много други) могат да доведат до декомпенсация на иначе стабилен ЗД2 и нужда от включване на инсулин. В предложения обзор се разглежда общият случай на преминаване към инсулинолечение в хода на естествената еволюция на заболяването, без да се коментират случаите на остра хипергликемия, диабетна кетоацидоза или хиперосмоларна кома, както и временното инсулинолечение, наложено от вметнати, но потенциално обратими заболявания.

Целта на титрирането на инсулиновите дози, тоест количественото им „донагласяване“, е **постигането на предварително зададени (цели) нива на гликемичен контрол в близък план и евентуално на гликиран хемоглобин – в по-далечен план**. Крайната цел е превенция на микро- и макросъдовите усложнения на ЗД чрез поддържане на оптимална гликемия. Самата същност на титрирането предполага дозите на инсулина да се съобразят с актуалните стойности на кръвната захар, тоест да е налице информация за тях от самоконтрол с тест-лентички или непрекъснато глюкозно мониториране. Нивата на гликемията са целевият параметър и едновременно – сигналът за обратна връзка и промяна в инсулиновите дози и евентуално вид и режим.

Две важни предпоставки предопределят успеха при титрирането на инсулина. От една страна, това е компетентността, търпението и настойчивостта на *лекуващия лекар*, който трябва да отдели достатъчно време за обяснение на цялостната концепция в най-малките детайли. Усилието да убедиш пациента е доста изморително, а реално се поема и сериозна отговорност. Втората важна предпоставка е готовността и способността на *пациента да участва* в описания процес. Като се има предвид, че голяма част от пациентите със ЗД2 са по-възрастни, с придружаващи заболявания и евентуално с различна степен на деменция, онова, което изглежда

лесно на теория, е доста трудно за претворяване в практиката.

При титрирането на инсулина е желателно наличието на *подробна информация за хранителния прием и физическата активност*. Важно е спазването на дисциплина и определен стил на живот.

Титрирането на инсулиновите дози предполага едновременно наличие на *интервенция и проследяван параметър* (КЗ), както и едновременно участие на лекаря и пациента, като пациентът играе решаващата роля.

Особена трудност се корени в липсата на универсални утвърдени алгоритми за титриране на инсулина. Различните национални диабетни дружества предлагат свои схеми. Много от лекарите прилагат емпирично натрупания клиничен опит. В глобален план с най-голяма тежест са указанията на Международната диабетна федерация (IDF), на двете американски дружества ADA (Американска диабетна асоциация) и AACE/ACE (Американска асоциация на клиничните ендокринолози/Американска колегия по ендокринология), както и на Европейската група за изучаване на диабета (EASD) [1-4]. За България изброените препоръки намират отражение и в Правилата за добра клинична практика за захарен диабет на Българското дружество по ендокринология от 2019 год. [5].

СТАРТИРАНЕ И ТИТРИРАНЕ НА БАЗАЛЕН ИНСУЛИН ПРИ ЗД2

Лечението с базален инсулин е една от най-мощните и все пак прости възможности за повлияване на хипергликемията. То може да се съчетае с различни перорални средства. По принцип е показано при пациенти, които не постигат прицелния гликиран хемоглобин въпреки провежданото лечение с поне 3 неинсулинови средства, както и за такива, които приемат твърде голям брой лекарства и трудно сътрудничат в лечението. Понякога се налага директно стартиране на инсулинолечение при откриване на диабета. По принцип при гликиран хемоглобин над 10.0% се препоръчва стартиране на инсулинолечение, а при стойности между 9.0% и 10.0% то следва да се обмисли [2, 3]. Емпиричният

опит е показал, че при изходен гликиран хемоглобин над 11.0% най-удачният първоначален подход е базално-болусният режим.

Трябва да се отчита, за съжаление, наличието на **огромна клинична инерция при стартиране на инсулинолечение в хода на ЗД2**. Като един от примерите в тази област може да се разгледа проучването на J. V. Brown и сътр., които установяват, че пациенти на лечение с метформин и СУП прекарват средно 5 години с гликиран хемоглобин > 8.0% или средно 10 години с гликиран хемоглобин > 7.0%, докато се започне инсулинолечение [6]. Авторите въвеждат понятието „усреднен гликемичен товар“ и препоръчват навременно стартиране на инсулинолечение [6]. Два вида са основните бариери пред навременния старт на инсулинолечението:

От страна на лекаря: страх да не се навреди на пациента (риск за хипогликемия или наддаване на телесно тегло), нужда от цялостна промяна в начина на живот, нужда от детайлни разяснения и т.н.

От страна на пациентите: усещане за провал и достигане на крайния стадий на болестта, неудобства за спазване на режим, страх от убождания, невъзможност или нежелание (страх) за самостоятелно коригиране на дозите и много други.

Предложенията на трите най-значими международни диабетни дружества за стартиране на лечение с базален инсулин са обобщени в **табл. 1**.

Таблица 1. Предложения на трите най-значими международни диабетни дружества за стартиране на лечение с базален инсулин при непостигане на поставените цели с провежданото до момента неинсулиново лечение – по [7]

Дружество	Цел за HbA1c в общия случай	Начална доза базален инсулин	Цел за КЗ на гладно	Дозова стъпка
ADA/EASD – 2018	7.0%	10 IU или 0.1-0.2 IU/kg тегло	< 7.2 mmol/l	2-4 IU 1-2 пъти седмично
IDF – 2017	<7.0%	-	< 6.4 mmol/l	2 IU на всеки 3 дни
AACE/ACE – 2020	≤ 6.5%	Ако HbA1c <8.0% – 0.1-0.2 IU/kg тегло; Ако е >8.0% – 0.2-0.3 IU/kg	< 6.1 mmol/l	2 IU на всеки 3 дни

Указанията на **ADA от 2020 год.** са общо взето сходни, но за разлика от предходното указание в сътрудничество с EASD от 2018 год. се споменават и *NPН инсулините* (а не само базалните) [2].

В консенсуса на ADA и EASD от 2018 год. като инжекционно средство на първи избор, при неуспех на прилаганата двойна или тройна перорална терапия да постигне прицелния гликиран хемоглобин, се предлагат GLP-1 рецепторните агонисти, GLP-1 RA [4]. Инжекционната терапия се предлага и като начално лечение, ако HbA1c > 10% (> 86 mmol/mol) или е с поне 2% (> 23 mmol/mol) над поставената цел. Инсулинът се препоръчва като средство на първи избор (пред GLP-1 RA) в случаите, когато HbA1c е много висок – > 11% (> 97 mmol/mol), когато са налице симптоми или белези на катаболизъм – загуба на тегло, полиурия, полидипсия, които предполагат инсулинов дефицит; както и когато може да е налице автоимунен диабет. Базалният инсулин се започва в дневна доза 10 IU или 0.1-0.2 IU/kg телесно тегло. Самостоятелното титриране от страна на пациентите се препоръчва като по-успешно от това с помощта на медицинските специалисти (основно поради невъзможността за контакт на всеки 3 дни). Поставя се прицелна стойност на плазмената глюкоза на гладно (КЗГ), която да кореспондира на желаната стойност на гликирания хемоглобин. Предпочитат се доказали ефективността си алгоритми за титриране, например увеличаване на инсулиновата доза с 2 IU на всеки 3 дни, докато се постигне целевата КЗГ, но без поява на хипогликемии. Хипогликемиите налагат намаляване на дозата с 10-20% [4].

Алгоритмът на AACE от 2020 год. предлага стартиране на дългодействащ инсулин в доза 0.1-0.2 IU/kg тегло при гликиран хемоглобин < 8%, и в доза 0.2-0.3 IU/kg тегло при HbA1c > 8% [3]. Титриране на дозата се

предлага на всеки 2-3 дни, като се предлага фиксирана схема с увеличение с 2 IU (подобно на предложението на ADA) или гъвкава схема в зависимост от стойностите на КЗГ:

- Повишаване на дневната инсулинова доза с 20%, ако КЗГ > 10 mmol/l (180 mg/dl)
- Повишаване на дневната инсулинова доза с 10%, ако КЗГ е между 7.8 и 10 mmol/l (140-180 mg/dl)
- Повишаване на дневната инсулинова доза с 1 IU, ако КЗГ е между 6.1 и 7.8 mmol/l (110-139 mg/dl)
- В случай на хипогликемия с КЗ между 2.2 и 3.9 mmol/l (40-70 mg/dl) дозата се намалява с 10-20%, а при КЗ < 2.2 mmol/l (40 mg/dl) – с 20-40%.

Алгоритмът на ААСЕ от 2020 год. предлага и ясна цел на лечението с 3 компонента, които могат да се адаптират съгласно възрастта на пациента, давността на диабета, общото състояние и коморбидностите [3]:

- гликиран хемоглобин < 7% в общия случай;
- КЗГ (сутрешна и в хода на денонощието) < 6.1 mmol/l;
- липса на хипогликемии.

В Препоръките на БДЕ от 2019 год. също се посочва, че лечение с инсулин се включва, когато HbA1c се повиши над 7.0% след максимално полагане на грижи за хранителен режим и изчерпване на ефекта на пероралните и инжекционните неинсулинови хипогликемизиращи средства [5]. Започва се с ниска доза на базален инсулин – 0.1-0.2 Е/кг тегло или 10 Е/дневно, и дозата се титрира до постигане на целевата кръвна захар на гладно без хипогликемия – например с 2 Е на всеки 3 дни. При хипогликемия, ако не може да се определи причината, се препоръчва редуциране на дозата на базалния инсулин с 10-20% [5].

Необходими са две уточнения. Първо, сутрешната КЗГ, спрямо която се нагласява базалната инсулинова доза, следва да се измери в 2-3 последователни дни. Ако са налице 3 измервания, най-простото е да се изчисли средната стойност. Някои автори обаче спорят по въпроса и предлагат други методи на изчисление. В споменатите водещи консенсуси този въпрос не е ясно уточнен. На

второ място, публикувани са *най-различни алгоритми за титриране*, главно от клинични проучвания. Съществуват алгоритми с промяна на дозата на базалния инсулин с 2 или 3 единици 1 път седмично, както и по-агресивни – с 2 единици на всеки 3 дни или с 1 единица ежедневно. При това са прилагани и различни целеви стойности за сутрешната КЗГ: 4-4-5.6 mmol/l; 4.4-7.2 mmol/l; 5.0-7.2 mmol/l. За разрешаване на тази дилема спомога формулировката на ADA от 2020 год.: „да се ползват инсулинови алгоритми с голяма доказателствена сила“ (evidence-based) [2].

Титрирането на дозата на базалния инсулин е част от **концепцията „treat-to-target“** – „лекувай до постигане на целта“ [8]. В хода на проучванията с различни цели и алгоритми е станало ясно, че е много по-лесно да се контролира КЗГ, отколкото постпрандиалната КЗГ [8]. При сравнение на *различни алгоритми за „treat-to-target“* още преди повече от едно десетилетие е станало ясно, че рискът за хипогликемия е сходен при прицел на КЗГ от 100 до 120 mg/dL (5.6-6.7 mmol/l), докато при стойности под 5.0 mmol/l и особено под 4.4 mmol/l честотата на хипогликемия може да се удвои [9]. За КЗГ в диапазона от 4.4 до 6.7 mmol/l HbA1c се е редуцирал само 0.25%. Дозата на инсулина в началото на титрирането за постигане на средна КЗГ от 5.6 mmol/l обикновено е била 10 до 20 IU [9].

Съществува и *формула на Holman и Turner за изчисление на началната инсулинова доза* въз основа на сутрешната КЗГ [10]:

Доза на базалния инсулин в IU = [(КЗГ в mg/dL – 50) / 10] – по [10].

ИЗБОР НА БАЗАЛЕН ИНСУЛИН

При стартиране на лечение с базален инсулин е възможен **избор между класическите NPH инсулини, базални инсулинови аналози от първо поколение (например инсулин Glargine U100, инсулин Detemir) и базални аналози от второ поколение** (инсулин Degludec U100 или U200, инсулин Glargine U300). Налични са и генерични производни на инсулин Glargine U100. При избора на вид инсулин би трябвало да се вземат предвид 2 важни съображения:

- *Рискът от хипогликемия*: препоръките на ADA и ADA/EASD са да се предпочитат

базалните инсулини с най-малка вариабилност и риск от хипогликемия, както следва: инсулин Degludec / Glargine U300 > инсулин Detemir / Glargine U100 > NPH инсулини;

– *Цената на лечението* – най-евтини са NPH инсулините, а най-скъпи – инсулин Degludec / Glargine U300 (макар и фармакоикономически изгодни).

Когато се избира **видът на бавнодействащия инсулин**, част от ръководствата [3, 4] ползват термина „базален (дългодействащ)“ инсулин, оставяйки NPH инсулините на заден план. В последния алгоритъм на ADA от 2020 год. се уточнява добавянето на „базален аналог или NPH инсулин преди лягане вечер“ [2]. Всички ръководства предпочитат базалните аналози пред NPH инсулините [1-4, 11], докато предпочитанията между различните генерации базални аналози (първа генерация – Glargine 100, Detemir; втора генерация – Degludec, Glargine U300) не са така ясно формулирани. Втората генерация е препоръчвана основно при риск за хипогликемия. Голямо предимство на този вид инсулини е гъвкавостта на приложение – не е необходимо то да става в точно фиксиран час на деня; достатъчен е времеви интервал над 8 часа между две поредни апликации. Обратно, NPH инсулините се препоръчват основно, ако цената е решаващият фактор при вземане на решение [2, 4].

При **преминаване от първа към втора генерация** базални инсулинови аналози трябва да се имат предвид някои особености. Дозата остава същата при смяна на Glargine 100 с Glargine 300, но по-нататък може да е

нужна с 10-20% по-висока доза, тъй като двата инсулина не са напълно биоеквивалентни. Обратно, при връщане от Glargine 300 към Glargine 100 е нужно известно намаляване на дозата (със същите %) за минимизиране на риска от хипогликемия. Освен общоприетия алгоритъм за титриране на инсулин Glargine U300 на всеки 3-4 дни, добър резултат е дало ежедневното самотитриране от страна на пациента с по 1 IU [14]. Такъв режим обаче би бил извън кратката характеристика на продукта, тоест “off label”.

Инсулин Degludec по принцип се предлага в 2 концентрации – U100 и U200, тоест 100 и 200 IU в 1 ml. Така писалката с инсулин Degludec U100 съдържа общо 300 единици и позволява максимална еднократна доза от 80 единици, докато писалката Degludec U200 съдържа 600 единици и максималната еднократна доза е 160 единици. Двата инсулина са напълно биоеквивалентни, като при по-високата концентрация се инжектира двойно по-малко количество разтвор (особено удобно за хора, прилагащи много високи дози). Особеност на инсулин Degludec е постигането на равновесна концентрация след поне 3 апликации, както и че в хода на времето е възможно инсулиновите дози да имат нужда от известно намаление – с 10-15% [12].

Титрирането на базалните аналози от втора генерация не бива да става на по-малък интервал от 3-4 дни. L. Perreault и сътр. предлагат обобщение на началните дози и фактора на превръщане на различните базални инсулини в лечението на ЗД2 (**табл. 2** [7]).

Таблица 2. Предлагани от производителя начални дози и фактор на превръщане за различните дългодействащи базални инсулини при ЗД2 – по [7]

	Glargine 100 IU/ml	Glargine 300 IU/ml	Detemir	Degludec 100 или 200 IU/ml
Начална доза за започване на инсулинолечение	10 IU или 0.2 IU/kg тегло 1 път дневно	0.2 IU/kg тегло 1 път дневно	10 IU или 0.2 IU/kg тегло 1-2 пъти дневно	10 IU 1 път дневно
Фактор за преминаване от други базални инсулини	1:1 от NPH инсулин; 80% от двукратен NPH инсулин	1:1 от NPH инсулин и базални аналози	1:1 от NPH инсулин или Glargine 100	1:1 от базални аналози; 80% от дозата на NPH инсулин
Титриране	В зависимост от КЗ	Корекция на 3-4 дни; обичайно с 2 IU	В зависимост от КЗ	Корекция на 3-4 дни; индивидуална

За успешното приложение на посочените алгоритми на титриране не трябва да има огромни разлики в количеството и вида на храната в различните дни, както и във физи-

ческата активност. Голямо предимство на терапията с базален инсулин е **възможността за запазване на някои от пероралните антидиабетни средства**. Най-често се реду-

цират или спират инсулиновите секретагози (СУП, глиниди) заради риска от акумулиране и хипогликемия. Пиоглитазонът би повишил риска от задръжка на течности. Акарбозата не е удачен избор, тъй като в случай на хипогликемия не може да се прилага обикновената захар (захароза), нужна е чиста глюкоза. При лечение със SGLT2 инхибитори следва да се има предвид възможността за еугликемична кетоза в случай на инсулинов дефицит. Обикновено се запазва лечението с метформин, силно препоръчвано е и съчетанието с GLP-1 аналози, може да се запази и DPP4 инхибиторът [2-4].

И най-накрая, не бива да се забравя, че съществува възможност за **хиперинсулинизация с базалните инсулини** (т.нар. „свърх-базализация = overbasalization“). За такъв клиничен сценарий трябва да се мисли, когато:

- дозата на базалния инсулин надхвърли 0.5 IU/kg тегло или
- разликата между КЗ при лягане вечер и тази при събуждане сутрин е над 3.0 mmol/l, или
- сутрешната КЗГ е < 3.9 mmol/l.

Тези критерии показват, че е дошло време за интензифициране на инсулиновото лечение. Упоритото увеличаване на базалния инсулин в този случай няма да понижи съществено HbA1c, но ще увеличи значимо риска за нощни и сутрешни хипогликемии.

АЛГОРИТЪМ ЗА ДОБАВЯНЕ НА БАЗАЛЕН ИНСУЛИН КЪМ GLP-1 RA – ПО [13]

Ако GLP-1 рецепторните агонисти са били част от неинсулиновото лечение, то при добавянето на базален инсулин е възможно да се ползват фиксираните комбинации („две в едно“) на базален аналог и GLP-1 рецепторен агонист. Прилагат се 2 съчетания: IDegLira (съдържа инсулин Degludec 100 и Liraglutide) и iGlarLixi (инсулин Glargine 100 и Lixisenatide). Тези съчетания са показали подобрен гликемичен контрол в сравнение с отделните им компоненти, без нарастване на риска от хипогликемия или наддаване на телесно тегло.

IDegLira осигурява дози, еквивалентни на 16 до 50 IU инсулин плюс 0.58 до 1.8 mg Lira-

glutide. Обичайната стартова доза се базира на 16 IU инсулин с титриране на всеки 3-4 дни с по 2 IU. Възможно е и приложение на по-ниски дози (до 10 IU инсулин Degludec плюс 0.36 mg Liraglutide); те се прилагат основно при намалени нужди и обикновено подсказват, че е възможно преминаване към по-опростен или олекотен режим на лечение.

iGlarLixi осигурява дози, еквивалентни на 16 до 50 IU инсулин плюс 5 до 20 µg Lixisenatide. Ако пациентът е приемал вече Lixisenatide или базален инсулин в доза под 30 IU дневно, то стартовата доза на iGlarLixi е 15 единици (съдържа и 5 µg Lixisenatide). Ако предходната инсулинова доза е била между 30 и 60 IU дневно, стартовата доза е 30 IU (с 10 µg Lixisenatide). Титрирането на дозата се извършва 1 път седмично със стъпка от 2-4 IU в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

В консенсуса на ADA/EASD от 2018 год. са препоръчани начални дози 10-16 за IDegLira и 10-15 за iGlarLixi [4].

АЛГОРИТЪМ ЗА ИНТЕНЗИФИЦИРАНЕ НА ИНСУЛИНОВОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕУСПЕХ НА БАЗАЛНИЯ ИНСУЛИН ДА КОНТРОЛИРА ГЛИКЕМИЯТА

Неуспех за базалния инсулин да контролира гликемията означава, че гликираният хемоглобин HbA1c е над поставената цел, независимо от оптималната КЗ сутрин на гладно, правилно титрираната доза базален инсулин, както и при твърде високи нужди от базален инсулин – > 0.7-1.0 IU/kg телесно тегло според консенсуса на ADA/EASD от 2018 год. [4] или > 0.5 IU/kg телесно тегло според ADA – 2020 год. [2]. В практиката реално ситуацията, които налагат преминаване към по-комплексен режим на лечение, са 3: висок гликиран хемоглобин, твърде висока доза базален инсулин или висока постпрандиална гликемия.

Ако вече е бил ползван NPH инсулин, в указанията на ADA от 2020 год. се предлага възможност за преминаване към двукратно-то му приложение [2]. Общата дневна доза се редуцира с 20% и се разделя на: 2/3 – прилагана сутрин, и 1/3 – вечер преди сън. Титри-

рането се провежда индивидуализирано [2]. Клиничната практика доста често налага разделяне на дневната доза NPH инсулин 50:50, а не 2:1. Освен това възниква въпросът дали да не се използва двукратното приложение на инсулин с цел добавка на прандиален компонент под формата на инсулинова смес.

Ако до момента не е прилаган GLP-1 RA, той е средство на първи избор за интензифициране на терапията с базален инсулин, тъй като е еднакво ефективен с прандиалния инсулин, но при много по-нисък риск за хипогликемия или наддаване на телесно тегло. В такъв случай може да се ползват и фиксираните комбинации базален аналог + GLP-1 RA, които са коментирани по-горе.

Ако вече е прилаган базален инсулин в съчетание с GLP-1 RA, остават само 2 възможности за по-нататъшно интензифициране:

- Добавяне на прандиален инсулин – 1, 2 или 3 апликации;
- Инсулинови смеси.

ИНСУЛИНОВИ СМЕСИ – МЯСТО В ТЕРАПИЯТА

Съвременните тенденции постепенно изместват инсулиновите смеси все по-назад в алгоритмите. Така например те отсъстват напълно от алгоритъма на AACE/ACE от 2020 год. [3] и присъстват като алтернативна (а не основна) възможност в препоръките на ADA/EASD 2018 и ADA 2020 год. [2, 4]. В миналото инсулиновите смеси бяха разглеждани като **алтернатива на базалния инсулин при стартиране на инсулинолечение** и редица проучвания доказаха тяхната *сходна или по-голяма ефективност, но за сметка на повече хипогликемии и наддаване на телесно тегло* [15, 16]. Други проучвания пък са ги сравнявали с базално-болусния режим [17]. Днес инсулиновите смеси могат да се прилагат главно ако терапията с базален инсулин не е достатъчна, и то – като резервна/алтернативна възможност. В препоръките на ADA/EASD от 2018 год. инсулиновите смеси влизат в съображение, ако еднократното приложение на прандиален инсулин не е достатъчно; тоест те се явяват алтернатива на базално-болусния режим. При това те са отбелязани с прекъсната линия, тоест като ре-

зервна възможност. Отчетен е и по-високият риск от хипогликемия и наддаване на тегло [4], а добре известен техен недостатък е и фиксираното съотношение бързо-/бавно-действащ инсулин. В препоръките на ADA от 2020 год. инсулиновите смеси се предлагат след неуспех на терапията с базален инсулин с една апликация на прандиален инсулин, и то като равностойна алтернатива на базално-болусния режим в случай на отказ от гъвкаво титриране [2]. Инсулиновата смес се започва в същата доза като базалния инсулин, като по-нататъшното титриране се основава на индивидуален подход [2].

Клиничната практика е утвърдила обичайно двукратно дневно приложение на смесите от човешки инсулини и двукратно или трикратно (за предпочитане) – на аналоговите смеси. Важно условие за тяхното приложение е пациентът да консумира равномерно калории през различните дни, както и да няма тежки преяждания при отделни хранения. Налага се и поне двукратен самоконтрол на КЗГ (обичайно преди закуска и преди вечеря) и евентуално трикратен – при прилагане на аналогови смеси (КЗГ преди обяд при трикратен режим). Няма универсални утвърдени алгоритми за титрирането на инсулиновите смеси, но в практиката своето място са доказали различни режими на приложение и корекции.

В указанията на ADA/EASD от 2018 год. при започване на инсулинова смес при инсулин-наивни (нелекувани дотогава с инсулин) пациенти, началната доза може да бъде и 0.2-0.3 IU/kg тегло, вместо посочените вече 10-12 IU [4]. Ако преди това е провеждано лечение с базален инсулин, се прилага същата обща дневна доза. Ако се касае за преминаване от интензивен режим към двукратно приложение, е уместна обща дозова редукция с 15-20%, тъй като смесите осигуряват по-голям дял интермедиерен инсулин.

Новост в сферата на инсулиновите смеси представлява комбинацията от два инсулина – Aspart и Degludec, в която двете съставки действат поотделно и не си влияят взаимно. Смята се, че тази комбинация ще бъде в състояние да замести голяма част от по-старите смесени инсулини, и по-специално човешките микстури [18].

ДОБАВЯНЕ И ТИТРИРАНЕ НА ПРАНДИАЛЕН ИНСУЛИН ПРИ НЕУСПЕХ НА БАЗАЛНАТА ИНСУЛИНОВА ТЕРАПИЯ

Добавянето на прандиален към базалния инсулин е средство на първи избор, ако в терапията вече присъства GLP-1 RA или такъв няма да се прилага поради други съображения.

И в двата консенсуса на ADA – от 2018 год. и 2020 год., се предлага **начало с еднократно дневно приложение на бързодействащ (прандиален) инсулин преди най-обилното хранене** [2, 4]. Идеята на този подход е да се покрие най-голямата гликемична екскурзия. От друга страна, следващата стъпка при изчерпване на тази възможност е добавяне на втора и трета препрандиална доза и така пациентът неусетно за самия него е преминал на интензифициран инсулинов режим.

В указанията на ADA от 2020 год. се предлага **начало със стандартизирана доза от 4 IU или гъвкав подход – с 10% от дозата на базалния инсулин** [2]. Ако гликираният хемоглобин е < 8%, то е уместно намаляване на дозата на базалния инсулин в същата пропорция. Титрирането се извършва 2 пъти седмично с по 1-2 единици, като при хипогликемия без ясна причина дозата може да се намали с 10-20% [2, 4]. Добавянето на следващата препрандиална доза е разгледано с известни нюанси в двете становища на ADA. В общия консенсус с EASD от 2018 год. се предлага това да става, ако след 3 месеца HbA1c е над поставената цел и няма свързан риск за хипогликемия [4]. Целта е да се поддържа задоволството на пациента от лечението, ако той не желае преминаване направо към базално-болусен режим [4]. В указанията от 2020 год. се предлага добавяне на втора и евентуална трета прандиална инжекция без повече подробности [2]. В по-новата версия се обръща внимание на съчетанието прандиален инсулин с NPH инсулин: на нуждата от намаление на дозата на NPH инсулина с 20%, на разделянето му в две приложения (2/3 сутрин преди закуска и 1/3 преди вечеря) и добавянето на 4 IU или 10% от общата дневна доза към този NPH инсулин под формата на

прандиален инсулин. По отношение на титрирането се предлага индивидуално титриране на двете съставки, съобразено с нуждите [2].

Интензифицирането на лечението с базален инсулин **според AACE/ACE 2020** може да стане или с **добавяне на GLP-1 RA (предпочитано)**, но се предлага и **опция с добавяне на SGLT2 или DPP4 инхибитор** (в намаляващ ред на предпочитание) [3]. Двата подхода за добавяне на прандиален инсулин – стъпаловиден (плюс 1, плюс 2, плюс 3 приложения) или базално-болусен – са равнопоставени. При добавяне на една приложение се предлага тя да покрива 10% от общата дневна доза или фиксирано 5 IU. Ако се предпочете базално-болусен режим, се предлагат 50% от дневната доза под формата на базален инсулин и 50% – под формата на прандиален инсулин (евентуално 3 пъти дневно общо 0.3-0.5 IU/kg тегло). AACE/ACE предлагат и **по-конкретна схема на титриране на прандиалния инсулин** – на всеки 2-3 дни с промяна от 10% или 1-2 IU, ако постпрандиалната КЗ или КЗГ преди следващото хранене е постоянно > 7.8 mmol/l. В случай на хипогликемия или КЗ < 4.0 mmol/l се предлага понижаване на дневната доза на базалния инсулин и/или на прандиалния инсулин с 10-20%, а при спад на КЗ < 2.2 mmol/l или изява на тежка хипогликемия – с 20-40% [3].

Добавянето на една прандиална приложение дневно може да стане и на фона на лечение с базален инсулин и неинсулинова терапия (т.нар. лечение „базал плюс“). Интересна опция е **въвеждането на една инжекция прандиален инсулин на фона на съчетание от базален аналог и GLP-1 RA** [19].

Стъпковото добавяне на една до три приложения на прандиален инсулин дневно редуцира и риска от хипогликемия в сравнение с директното преминаване към базално-болусен режим [20]. Допълнително предимство представлява и възможността за самотитриране на дозите от страна на пациента. У нас, за съжаление, това постъпково въвеждане на прандиалния инсулин практически не се прилага.

В сходен дух са и **препоръките за Добра клинична практика при захарен диабет**

на БДЕ от 2019 год. [5]. В тях дословно е записано:

„При пациенти, които не постигат целите на гликемичен контрол на фона на терапия с базален инсулин в комбинация с перорални средства, терапията може да се интенфицира с включване на GLP-1 рецепторни агонисти, SGLT2 инхибитори или прандиален инсулин. Когато базалният инсулин е титриран добре и е постигнато прицелното ниво на кръвната захар на гладно, или дозата на базалния инсулин е $>0,7-1,0$ Е/кг тегло, а HbA1c е над прицелното ниво, трябва да се има предвид добавяне на инсулин преди хранене. Най-точно и гъвкаво покритие на прандиалните инсулинови нужди се постига с базално-болусен режим, включващ добавяне на бързодействащ инсулин/аналог към базалния инсулин. Може да се приложи стъпаловиден подход, при който първоначално се добавя само една инжекция прандиален инсулин преди храненето, което води до най-голямо покачване на постпрандиалната кръвна захар, а впоследствие се добавят съответно втора и трета инжекция на бързодействащ инсулин/аналог. Може да се обсъди приложение на две или три апликации на инсулинова смес дневно. При пациенти, които не са лекувани преди това с инсулин, обичайно се започва с доза 10-12 Е дневно или 0,3 Е/кг тегло. Предварително смесените инсулинови аналози (30/70 аспарт микс, 25/75 и 50/50 лизпро микс) имат редица предимства – осигуряват по-добър контрол на постпрандиалната кръвна захар, предизвикват по-малко нощни и тежки хипогликемии и са свързани с по-нисък риск от увеличаване на телесното тегло в сравнение с конвенционалните инсулинови смеси.“ [5].

ДЕИНТЕНЗИФИЦИРАНЕ НА ИНСУЛИНОВОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ И ТАКИВА С ПЛУРИМОРБИДНОСТ И МАЛКА ОЧАКВАНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЖИВОТ – ПО [2]

Указанията на ADA от 2020 год. поставят като разумна гликемична цел при тези много увредени или възрастни пациенти HbA1c от $< 7.5\%$ до $< 8.5\%$, като за пациенти с твърде кратка очаквана продължителност на живот

основната задача е избягване на хипогликемиите и на острите хипергликемични усложнения [2].

Предлага се **приложението на базалния инсулин да става сутрин**, а не вечер преди сън. Възможна е *замяна на инсулиновата смес с базален инсулин*, като дозата му остава 70% от предходната дневна доза и той се прилага сутрин. Базално-болусният режим е най-труден за спазване от възрастните хора.

Ориентировъчна цел за *гликемията на гладно* е $4.9-8.3$ mmol/l. Повишаване на дозата на базалния инсулин с 2 IU се предлага, ако поне 50% от стойностите на КЗГ по време на самоконтрола с тест-лентички са над горната граница, а понижаване с 2 IU се налага, ако 2 стойности са под 4.4 mmol/l. Предлага се намаляване с до 50% на прандиалния инсулин (ако дозата му е над 10 IU) и добавяне на неинсулинови средства. Ако препрандиалната доза е < 10 IU, се предлага спиране на този инсулин и добавяне на неинсулинови средства. Увеличаване на дозата на прандиалния инсулин с 2 IU се предлага в случай, че КЗГ надхвърли 13.9 mmol/l, ако тя надхвърли 19.4 mmol/l – и с 4 IU [2].

В обобщение, при възрастните хора по принцип трябва да се избягват твърде сложните (комплексни) режими. Следва да се отчитат възможността за субклинична деменция, както и намаленият усет за хипогликемии. Амбициозният гликемичен контрол е безмислен – ползата от него би станала видна след 10-15 години.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулинолечението при ЗД2 поставя редица предизвикателства пред лекаря и пациента. В съвременната диабетологична практика са налице различни инсулинови препарати и подходи за оптималното им приложение. Ендокринологът трябва да поддържа добра информираност и ясни представи за инсулинолечението при ЗД2, за да може да ръководи успешно лечението на болестта захарен диабет.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care – 2017.

2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1):S98-S110.
3. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. Endocr Pract. 2020; 26(1):107-139.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018; 41(12):2669-2701.
5. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Българско дружество по ендокринология, 2019 год.
6. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(7):1535-40.
7. Perreault L, Vincent L, Neumiller JJ, Santos-Cavaiola T. Initiation and Titration of Basal Insulin in Primary Care: Barriers and Practical Solutions. J Am Board Fam Med. 2019; 32(3):431-447.
8. Wangnoo SK, Sethi B, Sahay RK, et al. Treat-to-target trials in diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2014; 18(2):166-74.
9. Strange P. Treat-to-target insulin titration algorithms when initiating long or intermediate acting insulin in type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2007; 1:540-8.
10. Holman RR, Turner RC. A practical guide to basal and prandial insulin therapy. Diabet Med. 1985; 2(1):45-53.
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. Can J Diabetes. 2018; 42 Suppl 1:S88-S103.
12. Komuro M, Inoue G, Tabata M, et al. Insulin degludec requires lower bolus insulin doses than does insulin glargine in Japanese diabetic patients with insulin-dependent state. J Diabetes Sci Technol. 2015; 9(3):632-8.
13. Chun J, Strong J, Urquhart S. Insulin Initiation and Titration in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Spectr. 2019; 32(2):104-111.
14. Yale JF, Berard L, Groleau M, et al. TITRATION: A Randomized Study to Assess 2 Treatment Algorithms with New Insulin Glargine 300 units/mL. Can J Diabetes. 2017; 41(5):478-484.
15. Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. Curr Med Res Opin. 2009; 25(12):2887-94.
16. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007; 357(17):1716-30.
17. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2011; 34(2):510-7.
18. Havelund S, Ribel U, Hubálek F, et al. Investigation of the Physico-Chemical Properties that Enable Co-Formulation of Basal Insulin Degludec with Fast-Acting Insulin Aspart. Pharm Res. 2015; 32(7):2250-8.
19. Seufert J, Borck A, Bramlage P. Addition of a single short-acting insulin bolus to basal insulin-supported oral therapy: a systematic review of data on the basal-plus regimen. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019; 7(1):e000679.
20. Helena WR, Karolicki B. Management of Type 2 Diabetes – Methods for Addition of Prandial to Basal Insulin. Eur Endocrinol. 2014; 10(2):124-130.

✉ Адрес за кореспонденция:
 Проф. Михаил Боянов
 Клиника по ендокринология и болести
 на обмяната, УМБАЛ „Александровска“,
 Катедра вътрешни болести,
 Медицински университет
 ул. Св. Г. Софийски 1
 Вд – 1431 София
 e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКАТА ГРУПА ЗА ИЗУЧАВАНЕ НА ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНАТА ОФТАЛМОПАТИЯ (EUGOGO) – НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО ОТ 2021 Г.

Bartalena L. et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. European Journal of Endocrinology (2021) 185, G43-G67.

ПРЕПОРЪКИТЕ В РЕЗЮМЕ

Тиреоид-асоциираната офталмопатия, наричана още офталмопатия на Грейвс, е по правило проява на базедовата болест (болестта на Грейвс). Тя е и най-честата „извън-тиреоидна“ проява на болестта. Лечението се определя от тежестта и клиничната активност на тиреоид-асоциираната офталмопатия (ТАО). Ранното насочване на пациентите към специализиран център за лечение на ТАО е решаващо за изхода от лечението. Рисковите фактори за изява на ТАО са: тютюнопушене, тиреоидна дисфункция, високо серумно ниво на ТСХ-рецепторните антитела, провеждане на лечение с радиоактивен йод и хиперхолестеролемията.

Пациентите с лека, но активна форма на ТАО се лекуват с общи мерки, локални средства и прием на селен (по-конкретно в регионите, бедни на селен). Тези мерки обичайно са достатъчни, за да контролират болестта. Ако при тези пациенти се налага провеждане на радиоiodтерапия, се прави едновременно и профилактика с орални глюкокортикостероиди – prednisone в ниска доза.

При пациенти с умерено тежка и тежка, заплашваща зрението ТАО лечението на тиреоидното заболяване се провежда с анти-тиреоидни медикаменти. Тук радиоактивен йод не бива да се прилага поради опасност от допълнително влошаване на ТАО. Умерено тежки и тежки форми на ТАО се лекуват с прилагане на венозни кортикостероиди. Новото в препоръките от 2021 г. е, че като средство на първи избор се препоръчва комбинацията между интравенозни кортикостероиди и ту-

sophenolate sodium. Най-оптималният терапевтичен режим за преобладаващата част от пациентите с умерено тежка форма на ТАО е прилагането на methylprednisolone 4.5 g i.v. (обща кумулативна доза), като тя се разделя на 12-седмични инфузии. С това първият лечебен курс приключва. Така, за около 3 месеца пациентът завършва лечението си. По-висока кумулативна доза до 8 g methylprednisolone като монотерапия се използва в най-тежките случаи на ТАО и в случаите на постоянна/непостоянна диплопия.

При проследяване на пациентите с умерено тежка и активна ТАО може да се окаже, че те са се повлияли слабо от курса с кортикостероиди. Тогава има няколко възможности: 1) или да се проведе втори курс с венозни кортикостероиди – с нова кумулативна доза от 7,5 g methylprednisolone; 2) или да се започне комбинирана перорална терапия на prednisone/prednisolone с cyclosporine или с azathioprine; 3) или пациентът да се насочи за телегаматерапия, като се подготви с перорални или венозни кортикостероиди; 4) или да се приложи имунотерапия – teprotumumab, rituximab или tocilizumab.

Заплашващата зрението ТАО се лекува по спешност с много високи дози венозни кортикостероиди, приложени болусно в няколко дни от седмицата, след което се прави преценка на ефективността им и при липса на достатъчен ефект пациентът се насочва за оперативна декомпресия по спешност.

При пациенти с неактивна ТАО, при които има остатъчни прояви на болестта, може да се приложат някои оперативни техники като орбитална декомпресия.

ПРЕПОРЪКИТЕ В ПЪЛЕН ТЕКСТ

При огромната част от пациентите ТАО е проява на базедова болест (болест на Грейвс). По-рядко тиреоидната офталмопатия може да е проява на хроничен аутоимунен тиреоидит (тиреоидит на Хашимото). Болестта е по-скоро рядка – от ТАО са засегнати 0.54-0.9/100 000 годишно мъже и 2.67-3.3/100 000 годишно жени. По правило най-често случаите са леки и не прогресират. Умерено тежките форми са само 5,6% от всички случаи. Тези 5,6% от пациентите създават и терапевтично предизвикателство, тъй като умерено тежките форми на болестта не отговарят винаги на утвърдените през годините терапевтични схеми, което провокира и търсенето на нови лекарства. От последния консенсус, създаден през 2016 г., са завършени няколко рандомизирани клинични проучвания, изучаващи ефекта на нови биологични агенти върху пациенти с умерено тежка и активна ТАО. Това налага и създаването на новите препоръки през 2021 година, обобщени тук:

Препоръки на EUGOGO

за поведение при пациенти с ТАО

1. *Оценка* – Определят се клиничната активност и тежестта на ТАО, като се ползват стандартизирани критерии. ТАО се определя като активна или неактивна; като лека, умерено тежка и заплашваща зрението. Определят се и качеството на живот на пациентите по въпросник.

2. *Насочване на пациенти* – Пациентите с ТАО трябва да се насочат към специализирани центрове за лечение. Това е особено важно в случаите на:

- явно изразена клиника на ТАО;
- леки случаи на ТАО, но с риск от влошаване – клинично активна ТАО, пушачи, пациенти с тежък или нестабилно контролиран хипертиреоидизъм, пациенти с високи серумни нива на ТСХ-рецепторните антитела (TSHR-Ab). В оптималния случай става въпрос за специализирани центрове, където се предоставя експертна оценка от офталмолози и ендокринолози, работещи съвместно.

3. *Спиране на тютюнопушенето* – Всички пациенти с базедова болест трябва да спрат тютюнопушенето, независимо от това дали имат, или не ТАО.

4. *Възстановяване и поддържане на еутиреоидно състояние* – Това е основна част от лечението при всички пациенти с ТАО. Всички пациенти с ТАО трябва да постигнат нормализиране на щитовидната функция възможно най-бързо и да останат трайно в еутиреоидно състояние.

5. *Профилактика с перорални кортикостероиди* – Препоръчва се да се проведе профилактика с prednisone/prednisolone пер ос при всички пациенти, насочени за лечение на хипертиреоидизма с радиоактивен йод, ако при тях съществува риск от влошаване на съществуваща ТАО или за изявата ѝ de novo. Тук се имат предвид рискови фактори като тютюнопушене, тежък/нестабилен хипертиреоидизъм и високи серумни нива на ТСХ-рецепторните антитела. Препоръчват се следните терапевтични режими: при високорискови пациенти начална доза 0.3-0.5 mg/kg телесно тегло, с постепенно намаляване и спиране за 3 месеца; при пациенти с понисък риск – начална доза 0.1-0.2 mg/kg тел. тегло, която се намалява и спира по-бързо за около 6 седмици. Има и пациенти с ТАО, които **не подлежат** на такава профилактика, въпреки наличната офталмопатия – това са пациенти с голяма давност на заболяването, което отдавна е стабилизирано и клинично неактивно, а ТСХ-рецепторните антитела са негативни. Още едно важно условие е пациентите да са непущачи. Така два са определящите най-висок риск за прогресия на ТАО рискови фактори: тютюнопушене и висок титър на ТСХ-рецепторните антитела (TRAK, TRAB). След радиойодтерапията се налага бързо овладяване на постпроцедурния хипотиреоидизъм.

6. *Локална терапия* – Всички пациенти с ТАО в хода на лечението на болестта трябва непрекъснато да използват изкуствени слъзи. При данни за лагофталм се използват допълнителни мерки, подsigуряващи по-висока защита на роговицата, особено през нощта.

7. *Лека ТАО* – Лечението включва контрол на рисковите фактори и използване на локални средства. **При пациенти с лека и активна ТАО се препоръчва лечение със**

селен за 6 месеца. Ако изявата на ТАО е скорошна, селенът е ефективен в подобряване на очната симптоматика, качеството на живот и също предотвратява прогресията на ТАО към по-тежки форми.

8. *Лека ТАО* – При пациенти с лека, но активна ТАО, които определят качеството си на живот като влошено, *може* да се проведе курс с имуномодулираща терапия, като се използват най-ниските терапевтични дози. При неактивна ТАО може да се обсъдят хирургични решения. При всеки пациент се съблюдава съотношението полза/риск, като се имат предвид и наличните придружаващи заболявания.

9. Избор на терапия при умерено тежка и активна ТАО – Изборът зависи от лекарствената наличност и реимбурсация в конкретната страна; вземат се под внимание ползите и възможните странични ефекти на всяко лекарство.

10. *Кумулативна доза интравенозни кортикостероиди* – Кумулативната доза на венозните глюкокортикоиди не бива да превишава 8 g за всеки лечебен цикъл. Противопоказани за прилагане на интравенозни глюкокортикоиди са пациенти с активен вирусен хепатит, чернодробна недостатъчност, тежки придружаващи сърдечно-съдови заболявания, недобре контролирана артериална хипертония и недобре контролиран захарен диабет. Пациентите със захарен диабет с добър гликемичен контрол могат да проведат курс с i.v. глюкокортикоиди. Пулс-терапията с кортикостероиди трябва да се прилага във високоспециализирани центрове.

11. *Кумулативна и единична доза i.v. кортикостероиди при умерено тежка ТАО* – В общия случай при повечето пациенти с умерено тежка и активна ТАО се препоръчва прилагането на умерени дози интравенозни кортикостероиди по следната схема – стартираща доза 0.5 g i.v. methylprednisolone един път седмично за 6 седмици, последвано от 0.25 g седмично за още 6 седмици. Това се равнява на 4.5 g обща кумулативна доза за пълния 12-седмичен курс. Така, **преобладаващата част** от пациентите, постъпили за лечение на умерено тежка, активна ТАО,

следва да се лекуват по тази утвърдена схема.

12. *Кумулативна и единична доза i.v. кортикостероиди при умерено тежка, активна ТАО* – Високодозовите режими трябва да се прилагат при тези пациенти с умерено тежка и активна ТАО, при които има значително засягане на периорбиталните меки тъкани, тежка проптоза или постоянна/непостоянна диплопия, т.е. за най-тежките случаи. Високодозовият режим представлява вливане i.v. на 0.75 g methylprednisolone един път седмично за 6 седмици, последвано от 0.5 g седмично за още 6 седмици или обща кумулативна доза от 7.5 g.

13. *Прекратяване на лечението с глюкокортикоиди* – Лекарят трябва да мониторира стриктно пациентите, лекувани с пулс-терапия. При поява на странични ефекти, свързани с пулс-терапията с глюкокортикоиди, лечението може да се прекрати, ако се сметне, че ползите от него вече не надхвърлят рисковете. Тогава се преминава към следващата терапевтична възможност или пациентът се проследява внимателно.

14. *Локални кортикостероиди* – Когато пациентът е абсолютно противопоказан за интравенозно приложение на кортикостероиди, алтернатива е локалната терапия – субконюнктивални или околоочни инжекции triamcinolone acetate.

15. *Mycophenolate* – има добро съотношение ефикасност/безопасност **и се препоръчва за лечение на пациенти с умерено тежка и активна ТАО както като монотерапия, така и в комбинация с i.v. глюкокортикоиди.**

16. *Телегаматерапия* – Използва се в комбинация с глюкокортикоиди като ефективно лечение от *втори ред* при умерено тежка и активна ТАО. Конкретно наличието на диплопия и/или очедвигателни нарушения правят пациентите особено подходящи кандидати за провеждане на телегаматерапия.

17. *Cyclosporine* – Ефективно лечение от *втори ред* при умерено тежка и активна ТАО е комбинацията cyclosporine+перорални глюкокортикоиди.

18. *Azathioprine* – Azathioprine влиза в съображение като медикамент на втори избор в комбинация с перорални глюкокортикостероиди; използва се и в комбинирани режими, като добавянето му цели да се намали дозата на глюкокортикостероидите.

19. *Teprotumumab* – Това е много обещаващо и много скъпо лекарство, демонстрирало изключителна ефективност в намаляването на екзофталма, повлияване на диплопията и подобряване качеството на живот. В момента обаче попада в графата „лекарства от втори ред“, тъй като около него все още има много неизвестни. Изчакват се резултатите от дългосрочните проучвания, които да изпратят медикамента на по-предна позиция.

20. *Rituximab* – Лекарство от втори ред в лечението на умерено тежка и активна ТАО **със скорошно начало на болестта (< 12 месеца)**. Показано е след демонстриран неуспех от курса с венозни глюкокортикостероиди (ТАО, рефрактерна на глюкокортикостероиди). Важно условие е да е отхвърлена дистиреоидна оптична невропатия (ДОН).

21. *Tocilizumab* – Tocilizumab влиза в съображение като лекарство от втори ред при пациенти с умерено тежка и активна ТАО, рефрактерна на лечение с интравенозни глюкокортикостероиди.

22. *Лечение на първи избор при умерено тежка и активна ТАО* – Пулс-терапията с интравенозни глюкокортикостероиди в комбинация с *mucophenolate sodium* (или *mofetil*) пер ос представлява настоящото лечение на първи избор при умерено тежка и активна ТАО.

23. *Друго валидирано лечение при умерено тежка и активна ТАО* остава монотерапията с интравенозни кортикостероиди. В най-тежките форми на умерено тежка, активна ТАО с постоянна или непостоянна диплопия, тежки признаци на възпаление и екзофталм > 25 mm, прилагането на високодозовия режим с кумулативна доза на кортикостероидите 7.5 g на цикъл остава допълнително добре валидирано във времето средство на първи избор. Високодозовият режим представлява вливане i.v. на 0.75 g methylprednisolone един път седмично за 6 седмици, последвано от 0.5 g седмично за още 6 седмици (виж препоръка 12).

24. *Лечение на втори избор при умерено тежка и активна ТАО* – При слаб отговор към средствата на първи избор и все още данни за умерено тежка и активна ТАО, вариантите са няколко:

- втори курс с i.v. methylprednisolone като *монотерапия* с високи начални дози – 0.75 g methylprednisolone един път седмично за 6 седмици, последвано от 0.5 g седмично за още 6 седмици (максимална кумулативна доза 8 g на цикъл). Преди втория курс i.v. кортикостероиди се преоценява очният статус от офталмолог и се измерват чернодробните ензими.

- перорални глюкокортикостероиди prednisone/prednisolone в комбинация с Cyclosporine или Azathioprine.

- телегаматерапия на орбитите в комбинация с перорални или i.v. глюкокортикостероиди;

- Teprotumumab
- Rituximab
- Tocilizumab.

25. *Комбинация между телегаматерапия и i.v. глюкокортикостероиди* – На базата само на експертни становища (защото липсват рандомизирани проучвания) експертите от EUGOGO предлагат комбинираното лечение с телегаматерапия и i.v. глюкокортикостероиди като средство на втори избор при умерено тежка и активна ТАО.

26. *Лечение на заплашваща зрението ТАО* – Другото име на тази най-тежка форма на ТАО е оптична невропатия. Лечението трябва да започне незабавно с **много високи единични дози i.v. methylprednisolone** – между 0.5 и 1 g на вливане. Прилага се по 0.5-1 g i.v. в три или повече последователни дни, или, най-добре – всеки втори ден по 0.5-1 g i.v. Отговорът се изчаква не повече от 1-2 седмици. Ако повлияване липсва или е твърде слабо, пациентът незабавно **по спешни индикации** се насочва за орбитална декомпресия. Пациенти със скорошна сублуксация на очната ябълка също трябва да се насочат възможно най-бързо за орбитална декомпресия.

27. *Лечение на заплашваща зрението ТАО* – Тежкото засягане на роговицата налага спешно консервативно или оперативно лечение.

28. Лечение на тиреоидното заболяване при пациенти с ТАО – това се определя спрямо тежестта на ТАО:

– лека и неактивна ТАО – при тези пациенти може да се избере всеки наличен метод за лечение на хипертиреозидизма и да се вземе решение спрямо препоръките за добра клинична практика и избора на пациента.

– лека и активна ТАО – предпочитат се две терапевтични опции – лечение с анти-тиреоидни медикаменти или тиреоидектомия; ако все пак пациентът се наложи да проведе радиоiodтерапия, тя се провежда под кортизонова защита (обикновено с перорални глюкокортикоиди prednisone/prednisolone).

– умерено тежка, неактивна ТАО с голяма давност на болестта – препоръките са същите като при лека и неактивна ТАО, но в случая може да се вземе под внимание възможността за провеждане на профилактичен курс с перорални глюкокортикоиди, ако пациентът се насочи към радиоiodтерапия, а са налице рискови фактори за влошаване на ТАО като тютюнопушене и високи нива на TRAb.

– умерено тежка и активна ТАО – при умерено тежка и активна ТАО хипертиреозидизмът трябва да се лекува медикаментозно, с тиреостатици, до завършване на лечението на ТАО.

– заплашваща зрението ТАО – в този случай лечението на ТАО е абсолютен приоритет. Хипертиреозидизмът се лекува с тиреостатици до завършване на лечението на ТАО.

(Бел. реф. Препоръки 8, 13, 14, 25 и 27 са с по-ниско ниво на доказателственост.)

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ТАО

Класификацията е от ключово значение, защото лечението е базирано на нея – т.е. то е различно при различно тежките форми, и се различава според това активна ли е болестта и каква е давността на заболяването. Така три са нещата, които трябва да определим, преди да вземем решение за лечение – тежестта на ТАО, активността на болестта и давността ѝ. Причината за последното е, че противовъзпалителните и имуносупресивните медикаменти не дават особени резултати, ако от изявата на ТАО са изминали над

18 месеца (отминала е активната фаза на заболяването, когато те са ефективни) (Препоръка 1).

Скала за клинична активност (CAS)

Оценъчната скала е добре валидирана и съдържа 7 компонента. ТАО се смята за активна, ако са налице поне 3 от 7 компонента при нашата първа среща с пациента. Ако го оценяваме за втори път в рамките на 1-3 месеца, се използва 10-точкова скала. В нея се вземат под внимание допълнително: 1) има ли увеличаване на екзофталма с ≥ 2 mm, 2) има ли влошаване на офталмоплегията – нарушено движение на очната ябълка във всяка посока с повече от 8° , и 3) има ли допълнително влошаване в зрителната острота с ≥ 1 линия по скалата на Snellen (табл. 1).

Тежест

Според тежестта си ТАО се разделя на лека, умерено тежка и заплашваща зрението (табл. 2). Може допълнително да се използва и класификацията NOSPECS. Образните изследвания – МРТ и КТ на орбити, дават ясна представа за степента на засягане на меките тъкани – задебеляване на околоочните мускули, нарастване на обема на мастната тъкан и т.н. МРТ на орбитите е показана при: 1) твърде голяма разлика между двете очи – **изразена асиметрия между екзофталма** на двете очи или едностранен екзофталм; 2) **при еутиреоидни пациенти с нормална тиреоидна серология**; 3) при съмнение за **оптична невропатия**. Преди оперативна декомпресия на пациент с ТАО се предпочита провеждане на КТ на орбитите.

Таблица 1. Оценка на клиничната активност (CAS)

Спонтанна ретробулбарна болка
Болка при опит за поглеждане нагоре или надолу
Зачервяване на клепачите
Зачервяване на конюнктивата (инекция)
Оток на карункула или пликата
Оток на клепачите
Оток на конюнктивата (хемоза)

Бел.: CAS < 3 – неактивна ТАО; CAS ≥ 3 – активна ТАО.

Оценка на ефекта от лечението

Как да решим дали да преминем към следващата терапевтична възможност? Ко-

га? Как да разберем, че ефектът от пулс-терапията с кортикостероиди е недостатъчен? Би трябвало да се използват стандартизирани критерии, тъй като самооценката на пациента е субективна. Така, за оценка на ефекта от лечението се използва информацията, която получаваме от самия пациент (той съобщава за значително подобрение, намаляване на спонтанната болка например или болката при поглед нагоре или надолу), но се ползват и обективни критерии, които се оценяват в точно определен времеви интервал от лекаря. Използват се различни оценъчни системи и изборът по коя точно ще се определи ефективно ли е лечението зависи и от самата интервенция (медикаментозно или оперативно лечение).

Таблица 2. Класификация на тежестта на ТАО

Класификация	Признаци
Лека ТАО	Тези пациенти нямат влошено качество на живот или симптоматика, която да оправдае лечение с имуносупресивна терапия или операция. Най-честите признаци са: - ретракция на клепачите под 2 mm; - леко ангажиране на меките тъкани; - екзофталм < 3 mm за съответната раса и пол; - липсва диплопия или тя е интермитентна (появява се периодично) - непокритата роговица отговаря на лечението с локални овлажняващи средства
Умерено тежка ТАО	Това са пациенти без заплашваща зрението ТАО с много изразена симптоматика, оправдаваща рисковете от имуносупресивната терапия (при активна ТАО) и от оперативна декомпресия (при неактивна ТАО). Най-честите признаци са: - ретракция на клепачите ≥ 2 mm; - умерено или тежко ангажиране на меките тъкани; - екзофталм ≥ 3 mm за съответната раса и пол; - постоянна или непостоянна диплопия
Заплашваща зрението ТАО	Пациенти с дистироидна оптична невропатия (ДОН) и/или дефект в роговицата

При умерено тежка и активна ТАО се използват следните обективни критерии за ефективност на лечението:

- 1) Намаление с > 2 mm в ретракцията на клепачите;
- 2) Намаление с ≥ 1 точка от 5-точковата CAS (без двата критерия за оценка на болката, които са субективни);
- 3) Намаление на екзофталма с ≥ 2 mm;
- 4) Увеличение на движението на очната ябълка във всяка посока с повече от 8°.

Подобрието само на едното око с ≥ 2 признака, без да има влошаване в другото око, също може да се сметне за добър ефект от лечението.

Това са *първичните* критерии за ефективност на лечението. Могат да се прилагат и *вторични* критерии – индивидуални критерии от офталмологичния преглед при конкретния пациент, серологични критерии, образни данни за подобрение например при проследяване с МРТ (специални срезове от МРТ могат да се ползват за количествено определяне на активността на болестта и проследяване на отговора към имуносупресивната терапия, но това е скъпа методика за проследяване).

Може да се проследяват и други признаци – има ли стесняване на очната апертура, подобрение в зрителната острота, намаляване на екзофталма, намаляване на вътреочното налягане.

Проследяват се и ТСХ-рецепторните антитела.

В оптималния случай ефектът от лечението се преоценява 3 месеца след последната инфузия на медикамент, но понякога се вижда допълнителен ефект и на 6-ия месец.

Така, лекарят не бива да изчаква повече от 3-6 месеца, за да обмисли започване на следващ терапевтичен курс (като се има предвид и по принцип тесният времеви прозорец за провеждане на ефективно медикаментозно лечение при ТАО – в общия случай то е ефективно само по време на активната фаза на болестта).

КОНТРОЛ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ

(Препоръки # 3-6)

При всички пациенти с базедова болест трябва да се премахнат рисковите фактори за

изява на ТАО или за прогресията на налична ТАО, независимо какъв е клиничният ѝ фенотип. **Постигането на еутиреоидно състояние и поддържането му е от първостепенно значение за постигане на успех и в лечението на ТАО.** Както хипотиреоидизмът, така и хипертиреоидизмът оказват негативен ефект върху орбитопатията на Грейвс. ТСХ-рецепторните антитела се експресират върху таргетни клетки в орбитата (в периорбиталните меки тъкани) и служат като автоантиген при пациентите с ТАО. Високите серумни нива на TRAb > 5 пъти над референтната граница се асоциират с наличие на ТАО както при деца, така и при възрастни пациенти с базедова болест и тиреоидит на Хашимото.

Съществува връзка между титъра на TRAb и риска от изява на ТАО, както и има зависимост между титъра на TRAb и възможността за успешно излекуване на хипертиреоидизма с тиреостатици (тази вероятност намалява с нарастване на титъра на TRAb).

Всички пациенти с базедова болест трябва да спрат тютюнопушенето. Зависимостта между табакизма и риска от изява на ТАО е доказана в проучвания. Тютюнопушенето увеличава риска от поява на ТАО. Пациентите, които пушат, са засегнати от много по-тежка форма на ТАО. Ако се наложи провеждане на радиойодтерапия за контрол на хипертиреоидизма, тези пациенти имат по-голям риск от влошаване на ТАО след това. Лечението на ТАО при пушачи е много затруднено, заради по-слабия и късен отговор към имunosупресивната терапия при тях. Спирането на тютюнопушенето може да подобри изхода от лечението.

Радиойодтерапията е друг известен рисков фактор за прогресиране на вече налична ТАО и за изявата ѝ de novo. В голямо рандомизирано проучване 15% от пациентите с ТАО имали влошаване на очната симптоматика след радиойодтерапия. **Пациенти с относително малка давност на базедовата болест под 5 години, които пушат, имат най-висок риск за de novo изява на ТАО или за прогресията му след радиойодтерапия.** При пациенти с голяма давност на тиреоидната офталмопатия, болестта обикновено е неактивна и рискът очната симптоматика

тепърва да се влоши след лечение с радиоактивен йод е значително по-малък.

Прогресията на ТАО след радиойодтерапия може да се предотврати с кратък курс prednisone – начална доза 0.3-0.5 mg/kg телесно тегло, която постепенно се намалява за 3 месеца. Сходен ефект може да се постигне и с по-ниска начална доза 0.1-0.2 mg/kg т.тегло, намалена по-бързо в рамките на 6 седмици.

Препоръчват се по-високи начални дози prednisone 0.3-0.5 mg/kg телесно тегло, когато се планира радиойодтерапия, а пациентът: 1) има много високи серумни нива на TSHR-Ab, 2) е пушач; 3) има известна ТАО; 4) има тежък хипертиреоидизъм.

Може профилактиката да се проведе и с ниски дози i.v. кортикостероиди – за целта пациентът трябва да се хоспитализира веднъж седмично в продължение на 4 седмици.

Профилактиката с кортикостероиди е не само ефективна, но и напълно безопасна.

Новост от последните няколко години е познанието за ефекта на хиперхолестеролемията върху ТАО. Високото ниво на холестерола е отскоро разпознат рисков фактор за изява на ТАО. В голямо ретроспективно проучване приемът на статини е довел до намалена честота на ТАО. Високите нива на общия холестерол и на LDL холестерола се асоциират с наличието на ТАО. В едно ретроспективно проучване дори се докладва, че пулс-терапията с i.v. глюкокортикоиди е по-слабо ефективна при пациенти с **дислипидемия**. Не е ясно дали всички тези наблюдения могат да се обяснят с проинфламаторния ефект на холестерола, или са свързани с противовъзпалителния ефект на статините.

Локално лечение при ТАО

Пациентите с базедова болест обичайно имат оплаквания от сухота в очите независимо дали имат ТАО, или не. Причините са по-широката очна цепка, рядкото мигане и другите **типични симптоми при хипертиреоидизъм**; при данни за ТАО екзофталмът и лагофталмът задълбочават този проблем. Препоръчва се поставяне на изкуствени слъзи през деня и овлажняващи гелове през нощта, а при лагофталм – залепване на клепачите през нощта с тиксо или поставяне на очила за плуване, с които пациентът да спи.

Лечение при лека форма на ТАО

При повечето пациенти с лека форма на ТАО симптомите отшумяват спонтанно. Препоръчва се само локално лечение. Пациентите, които живеят в райони, бедни на селен, могат да имат значителна полза от приема на селен. В рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с лека ТАО, проведено в Европа, приемът на sodium selenite 200 µg (91.2 µg selenium) на ден за 6 месеца е довел до значително подобрение в очната симптоматика и е намалил честотата на прогресиране към по-тежки форми на ТАО. Този ефект е бил видим до 6 месеца след спиране на терапията. При липса на sodium selenite 200 µg, може да се ползва selenio-methionine 100 µg на ден. Приема се на гладно.

Липсват проучвания дали приемът на селен има същия положителен ефект при лека форма на ТАО и в районите без селенов дефицит.

Във въпросник, разпространен в Европа, преобладаващата част от отговорилите лекари споделят, че ползват селен при всички пациенти с ТАО както при лека, така и при умерено тежка форма, но на практика няма доказателства за ползата от прием на селен при умерено тежка и активна ТАО.

Както авторите на препоръките отбелязват, много малко пациенти с лека форма на ТАО ще имат нужда от имуномодулираща терапия в ниски терапевтични дози (при активна форма) или от оперативно лечение (при неактивна) (Препоръки # 7-8).

ПРЕПОРЪКИ ПРИ ЛЕКА ФОРМА НА ТАО

Общи мерки:

- Спиране на тютюнопушенето
- Постигане на еутиреоидно състояние, най-добре с тиреостатици – особено ако има рискови фактори за прогресия на ТАО;
- Избягване на ятрогенния хипотиреоидизъм;
- Насочете пациента към специализирана клиника, ако са налице рискови фактори за влошаване на ТАО, като тютюнопушене, висок титър на TRAb, тежък/нестабил хипертиреоидизъм;
- Търсете синдрома на сухото око.

Поведение:

- Използвайте локални средства: изкуствени слъзи, гелове за протекция на очите през нощта;
- Селен за 6 месеца – sodium selenite 200 µg (91.2 µg selenium) на ден за 6 месеца, приет на гладно.
- При влошено качество на живот – обсъдете с пациента възможността за нискодозирана имуномодулираща терапия (при активна ТАО) или за хирургични интервенции (при неактивна ТАО).

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УМЕРЕНО ТЕЖКА И АКТИВНА ТАО

Естественият ход на ТАО е до известна степен добре проучен – след първоначална активна фаза на болестта, в която възпалението и неговите прояви очертават типичната симптоматика, следва фаза на стабилизиране (плато) и бавна продължителна фаза на отшумяване на симптомите (неактивна фаза), оставяща зад себе си типичните остатъчни признаци на ТАО. **Общо за трите фази заедно се смята, че продължават 18-24 месеца при нелекувани пациенти.**

При пациенти с умерено тежка и активна ТАО целта е да се скъси активната фаза на болестта и да се подобрят обективните и субективните очни прояви. **Резултатите по правило са най-добри, ако болестта се лекува през първата година след изявата на първите симптоми.** Ефикасността на имуносупресивната терапия (и в частност на пулс-терапията с глюкокортикоиди) варира между 50 и 80% в различните проучвания. Тя много рядко води до пълно оздравяване, т.е. по правило отговорът към лечението е най-често непълен и незадоволителен. При неуспех на първия терапевтичен курс може да се пристъпи към втори курс, този път с други лекарства (като монотерапия или като комбинирано лечение). Малка част от пациентите няма да отговорят и на това лечение. По-късно, в неактивната фаза, пациентите могат да имат полза от допълнително лечение, но то вече е оперативно.

На пациента трябва да бъде разяснено, че му предстои дълго „пътуване“ с непредвидим краен резултат – *отговорът към лечени-*

ето не може да бъде предсказан. Трябва да се разясни и че в някакъв момент все пак може да се наложи и оперативна намеса с цел да се възстановят нормалната анатомия и нормалната функция на очите отпреди болестта.

Изборът на лекарство за лечение на ТАО зависи и от достъпа до скъпоструващи медикаменти в здравната система (Препоръка #9).

ПУЛС-ТЕРАПИЯ

С ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДИ

(Препоръки # 10-14)

Високите дози системни глюкокортикостероиди имат противовъзпалителен и имunosупресивен ефект, използван успешно в лечението на умерено тежка и активна ТАО. Те са средство на първи избор при тези пациенти. В рандомизирано проучване при 83% от лекуваните с i.v. глюкокортикоиди пациенти се отчита подобрене срещу 11% в плацебо-групата. Венозното приложение е по-ефективно и по-добре толерирано и се предпочита пред пероралните глюкокортикоиди. При най-често използвания протокол се достига обща кумулативна доза от 4.5 g, разпределена в 12-седмични инфузии – първо по 0.5 g methylprednisolone седмично за 6 седмици, последвано от 0.25 g methylprednisolone седмично за още 6 седмици.

В широкия спектър на умерено тежката и активна ТАО може да има и по-тежки случаи, налагащи по-високи единични дози венозни кортикостероиди. В тези случаи се налага прилагането на по-високи единични дози methylprednisolone – 0.75 g methylprednisolone седмично за 6 седмици, последвано от 0.5 g methylprednisolone седмично за още 6 седмици (обща кумулативна доза 7.5 g за един терапевтичен 12-седмичен курс). Тези по-високи единични дози носят и по-голям риск, затова се запазват за наистина тежките случаи на ТАО. *Извън случаите на заплашваща зрението ТАО прилагането на по-високи единични дози от 0.75 g methylprednisolone, както и прилагането на високи единични дози в последователни дни не се препоръчва.* Това крие значителен риск от хепатотоксичност и сърдечно-съдови усложнения. Вливанията трябва да се правят бавно венозно, за 1-2 часа, под стриктно наблюдение от болничния персон

нал. Преди започване на лечението с кортикостероиди минимумът от изследвания включва ПКТ за изключване на активна инфекция, чернодробни ензими, изследване за вирусен хепатит и оценка на сърдечно-съдовия статус и рискови фактори. Чернодробните маркери трябва да се проследят няколко пъти в хода на лечението. Съществуват и **абсолютни противопоказания за прилагане на венозни кортикостероиди** – остър вирусен хепатит, чернодробна недостатъчност, тежки придружаващи сърдечно-съдови заболявания, психиатрични заболявания. Захарният диабет и артериалната хипертония трябва да са отлично контролирани преди започването на такова лечение. Допълнително се предписват калций и витамин D с цел протекция на костта, както и инхибитор на протонната помпа. Ефектът от лечението проличава рано, но в отделни случаи става видим във втората половина на терапевтичния курс (след първите 6 седмици). **Така, при частичен отговор към i.v. глюкокортикоиди лекарят трябва да завърши пълния 12-седмичен курс. Ако в хода на лечението се забележи обаче клинично влошаване на симптоматиката, курсът не се завършва, а се преминава веднага към следващата терапевтична опция** (лечение на втори избор).

В някои части на света достъпът до болнична помощ и чести хоспитализации е силно ограничен. Затова все още по света се среща и прилагането на перорални кортикостероиди за лечение на ТАО. Започва се с фиксирана доза 100 mg prednisone/prednisolone или още по-добре е да се изчисли дозата според телесното тегло – 1 mg/kg телесно тегло, след което постепенно се намалява с по 5-10 mg седмично до спиране на лечението – общо за 4-6 месеца. Може да се направят и комбинации с mусорphenolate или cyclosporine, или с телегаматерапия с цел да се повиши ефективността на кортикостероидите и да се редуцира дозата им („steroid-sparing procedure” – стероид-пестящ режим).

Локалното (субконюнктивално или парабулбарно) инжектиране на кортикостероида triamcinolone acetate 40 mg един път седмично за 4 седмици е изпробвано в плацебо-контролирано рандомизирано проучване. Макар да има малка ефективност, тази алтернативна

терапия далеч не може да се сравни с парентералното приложение на кортикостероиди, а и крие значителни рискове от усложнения. Подобни практики могат да се обсъдят само при пациенти, които са абсолютно противопоказани за i.v. приложение на кортикостероиди.

Мусорphenolate (Препоръка # 15)

Мусорphenolate компетитивно и обратимо инхибира инозин монофосфат дехидрогеназата, което води до намалено производство на антитела от В-клетките и двоен антипролиферативен ефект върху В- и Т-клетките. Мусорphenolate индуцира апоптоза на активирани Т-клетки, инхибира експресията на адхезионни молекули и също така инхибира фибробластната пролиферация. Лекарството е известно под името мусорphenolate mofetil и мусорphenolate sodium. За постигане на по-добра поносимост и по-малко странични ефекти от ГИТ дневната доза се разделя на две и се приема по време на хранене. Неговата ефективност е доказана в един изследователски център при пациенти с умерено тежка и активна ТАО, лекувани първо с три инфузии на i.v. глюкокортикоиди, след което при едната група е продължено с перорални кортикостероиди за 24 седмици, а в другата група – с мусорphenolate mofetil 1 g на ден за 24 седмици. Пациентите са постигнали подобрене в симптоматиката (94% ефективност). Смята се, че лекарството може да намали и риска от рецидиви.

След това изследователите на EUGOGO в многоцентрово проучване сравняват двата режима, отново при пациенти с умерено тежка и активна ТАО. Тук те прилагат класическата схема – едната група е лекувана с i.v. methylprednisolone седмично за 12 седмици, а другата група – с i.v. methylprednisolone седмично за 12 седмици и мусорphenolate sodium 0.72 g дневно (което е еквивалентно на 1 g мусорphenolate mofetil на ден) за 24 седмици. На 12-ата, на 24-тата и на 36-ата седмица пациентите в групата, лекувана с мусорphenolate, показват по-добър краен резултат от лечението и също така – задържане на добрия резултат за по-дълго време (на 24-тата седмица – ефективност 71%, сравнено с 53% при класическата схема само с i.v. КС; на 36-ата седмица – 67% срещу 45,5%).

Така, новите препоръки на EUGOGO, които извеждат мусорphenolate на толкова водеща позиция в лечението на ТАО, са базирани всъщност само на две рандомизирани проучвания (в които участват общо 338 пациенти). За съжаление, липсват данни от по-дългосрочно наблюдение на пациентите, което е сериозно ограничение и на двете проучвания.

В проучването на EUGOGO пациентите са по-възрастни, с по-голяма давност на ТАО, броят на пушачите е по-голям и много от пациентите имат висок титър на TSHR-Ab, с което изследователите си обясняват малко по-слабия отговор към мусорphenolate.

В никое проучване не се описват странични ефекти и лечението с мусорphenolate се понася много добре. В 4-годишно обсервационно проучване „от реалния живот“ също се доказва ефикасността на мусорphenolate. Имайки предвид неговата отлична поносимост, липса на особени странични ефекти, добра ефективност и относително ниска цена, лекарството е вече част от стандарта в лечението на ТАО (както като монотерапия, така и в комбинация с i.v. кортикостероиди).

Телегаматерапия (Препоръка # 16)

Телегаматерапията е ефективна, колкото пероралния prednisone и потенцира ефекта му. Има такъв синергичен ефект и при комбиниране на телегаматерапията с i.v. глюкокортикоиди. Прилага се кумулативна доза 20 Gгау на всяка орбита, като това става фракционирано за 2 седмици. Може да се проведе и по-продължително лечение в по-ниски дози общо за 20 седмици, като този режим е също толкова ефективен и по-добре толериран. По време на самата телегаматерапия пациентите могат да забележат временно влошаване на оплакванията. То се лекува с перорални глюкокортикоиди в ниски дози. Телегаматерапията не е подходяща при пациенти с диабетна ретинопатия, хипертензивни очни промени и при много млади пациенти под 35-годишна възраст, предвид възможния отложен карциногенен риск в бъдеще, свързан с процедурата.

Като цяло, телегаматерапията е безопасна и ефективна основно за подобряване на очедвигателните нарушения. Също така, като цяло не се наблюдават сериозни странични ефекти, свързани с нея.

Cyclosporine (Препоръка #17)

Най-ефективна е комбинираната терапия с кортикостероиди – cyclosporine в начална доза 5-7.5 mg/kg телесно тегло на ден в комбинация с prednisolone в начална доза 50-100 mg/ден. Тази комбинация е много по-ефективна, сравнено с всеки един от медикаментите, приложен поотделно като монотерапия.

Azathioprine (Препоръка #18)

Azathioprine влиза в съображение като медикамент на втори избор в комбинация с перорални глюкокортикостероиди. Действието му е сходно с това на mусcophenolate. Медикаментът е прилаган при различни автоимунни и инфламаторни заболявания с цел да се намали дозата на кортикостероида. *При ТАО azathioprine е неефективен като монотерапия, но в комбинация с перорални кортикостероиди дава по-добри резултати. Страничните ефекти, свързани с медикамента, са основната пречка за използването му в ежедневната практика. Придържането към терапията е трудно за пациентите.* Иначе основното му приложение може би е като завършек на лечението след пероралните или i.v. глюкокортикостероиди, тъй като се смята, че подобно на mусcophenolate, би намалил риска от рецидиви. Това е и основната полза от медикамента. Въпреки че на практика няма проучване, в което се прилага заедно с i.v. глюкокортикостероиди, се предполага, че ефектът ще е сходен.

В рандомизираното проучване CIRTED (проведено във Великобритания), откъдето произлизат данните за azathioprine, пациентите са лекувани 24 седмици с prednisolone (80 mg на ден, намален постепенно до 20 mg на ден до 6-ата седмица, от 6-а до 15-а седмица – 10 mg на ден, и от 15-а седмица – 5 mg на ден. Част от пациентите са рандомизирани да получават azathioprine за 48 седмици (48 седмици в доза 100-200 mg на ден в зависимост от телесното тегло (100 mg за < 50 kg, 150 mg при тегло 50-79 kg, 200 mg за ≥ 80 kg). Друга част от пациентите са рандомизирани да получат и телегаматерапия. Авторите не намират допълнителна полза от провеждането на телегаматерапия след курс с кортикостероиди и освен това не намират полза от azathioprine при първоначалния анализ на данните, тъй като твърде малко

пациенти успяват да завършат пълния курс от 48 седмици поради изява на странични ефекти на медикамента. При post-hoc анализ на данните все пак се доказва полза от приема на azathioprine, като сред най-важните ползи е намаляването на честотата на рецидивите след завършване на курса с кортикостероиди.

Teprotumumab (Препоръка #19)

Рецепторът за инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1R) се експресира в орбиталните фибробласти и лимфоцити. Той сформира комплекс с TSH рецептора. Teprotumumab е моноклонално антитяло, което се свързва с екстрацелуларната залавна част на IGF-1R и блокира активацията му. След това IGF-1R се интернализира и разпада и с това експресията на този рецептор на клетъчната повърхност намалява с 95%.

Безопасността и ефикасността на teprotumumab са доказани в две рандомизирани проучвания при пациенти с умерено тежка и активна ТАО. И в двете проучвания е ползвана следната схема: teprotumumab i.v. веднъж на всеки 3 седмици до достигане на общо 8 дози (за 24 седмици). Лечението е било ефективно при 73% от пациентите, лекувани с teprotumumab, срещу 14% за плацебо-групите. С teprotumumab се постига отчетливо подобрение и клиничната активност на болестта намалява. *Много отчетлив е също ефектът на медикамента върху проптозата.* Тя намалява значително още на 6-ата седмица от лечението (след втората доза). **На 24-тата седмица проптозата намалява средно с 2.9-3.3 mm.** Ефектът от лечението се запазва една година след последната инфузия. Много малко пациенти след такова лечение са имали нужда допълнително и от оперативна корекция на очите. Само при един пациент е наблюдавано влошаване 4 месеца след последната доза teprotumumab с изява на дистиреоидна оптична невропатия. В бъдеще се очакват по-дългосрочни данни.

Противопоказания за провеждане на лечението са възпалително чревно заболяване и бременност. Медикаментът се понася добре и страничните ефекти в хода на двете проучвания са били малко (мускулни спазми – 25%, гадене – 17%, алопеция – 13%, диария –

13%, умора – 10%, хипергликемия – 8%), като при някои пациенти са наблюдавани и по-сериозни странични ефекти като диария и алергична реакция след инфузията. Има един описан случай на teprotumumab-индуцирана амилоидна енцефалопатия, който не се е овладял от високи дози кортикостероиди или имуноглобулин G, но след плазмафереза е настъпило подобрение.

До момента е изпробван само един дозов режим на teprotumumab – описаният по-горе. Липсват проучвания с различни дози на медикамента и различна честота на приложение. Липсва директно сравнение с класическото лечение с i.v. глюкокортикостероиди. Ето защо, въпреки че *teprotumumab* е първото лекарство, одобрено от FDA за лечение на възрастни пациенти с ТАО, то все още не може да бъде препоръчано като средство на първи избор. В ежедневната практика трябва да се прилагат познати лекарства с добре известни дългосрочни последици, проучени при голям брой пациенти. След получаване на повече дългосрочни данни за безопасността на медикамента, той ще може да бъде прилаган и по-уверено от лекаря.

Rituximab (Препоръка #20)

Rituximab е моноклонално антителио срещу повърхностния антиген CD20, експресиран на повърхността на В-клетките. Имуносупресивният му ефект се дължи на пълното изчерпване на В-клетките, което предизвиква. Медикаментът е изследван в две клиники за лечение на умерено тежка и активна ТАО. Двете рандомизирани проучвания се различават по дизайн, а пациентите в тях също много се различават. Съответно резултатите не са еднопосочни. В проучването, проведено в САЩ, 25 пациенти са рандомизирани да получат две инфузии rituximab (всяка инфузия по 1000 mg, приложени през 2 седмици) или плацебо (физиологичен разтвор). Авторите не установяват допълнителна полза на 24-тата седмица. В проучването, проведено в Италия, се прилагат две инфузии rituximab 1000 mg през 2 седмици (обща доза 2 g за 4 седмици) или 500 mg еднократно и ефектът се сравнява с прилагане на класическото лечение с i.v. кортикостероиди (кумулятивна доза 7.5 g). На 24-тата седмица всички пациенти, лекувани с rituximab, демонстрират

неактивност на болестта, сравнено със само 69% в групата, лекувана с венозни кортикостероиди. На 52-рата седмица нито един пациент от rituximab-групата не е имал реактивиране на болестта, докато такава се наблюдава при 31% от пациентите, лекувани с кортикостероиди. Сред основните разлики между двете проучвания, смятани за определящи за крайния резултат, е много по-кратката давност на ТАО в италианското проучване (4.5 срещу 12.2 месеца).

В цитираните проучвания след лечение с rituximab двама пациенти са получили дистириеидна оптична невропатия и един пациент – васкулит. При двама пациенти се наблюдава тежък цитокинов синдром с изразен периферен оток и намаляване на зрението, който е овладян с глюкокортикостероиди.

В скорошно проспективно проучване при 17 пациенти с умерено тежка и активна ТАО (8, които не са лекувани с кортикостероиди, и 9, неотговорили на лечението с кортикостероиди) се намира **добър ефект от прилагането на по-ниски дози rituximab – 100 mg като единична инфузия**. Пациентите са проследени след 12 седмици и 90% показват значително подобрение с преминаване на ТАО в неактивна фаза. Проследени са 76 седмици и при никого не е установена реактивация на болестта. Страничните реакции при прилагане на по-ниска доза rituximab са значително по-малко. Все пак *при един пациент е наблюдаван тежък цитокинов синдром*.

Tocilizumab (Препоръка #21)

Tocilizumab е моноклонално антителио срещу рецептора за интерлевкин-6 (IL-6). Използва се при лечението на ревматоиден артрит. IL-6 оказва ефект директно върху преадипоцитите в орбитата и провокира нарастването на обема им.

Ефектът му е доказан в едно рандомизирано контролирано проучване, където са включени само пациенти, неотговорили на лечението с венозни кортикостероиди. Tocilizumab приложен i.v. като монотерапия (на 0,4-та, 8-а и 12-а седмица) е довел до намаляване на клиничната активност на ТАО. Най-голямо подобрение е имало в мекотъканните прояви.

В друго проучване tocilizumab е прилаган i.v. веднъж месечно или подкожно всяка

седмица с добра поносимост и на тези терапевтични режими.

Страничните ефекти при лечение с tocilizumab са главоболие и чести инфекции.

Тъй като липсват проучвания при пациенти с ТАО, които не са лекувани („глюкокортикоид-наивни“), засега приложението на tocilizumab се препоръчва само при пациенти с умерено тежка и активна ТАО, лекувани с венозни кортикостероиди, при които не е постигнат задоволителен терапевтичен ефект.

Други възможни лекарства при ТАО

Соматостатиновите аналози (octreotide и lanreotide) са неефективни при ТАО. **Лекарствата, насочени срещу TNF-алфа**, също изглеждат неефективни, макар да са изпитани в много малки проучвания.

Ползата от добавянето на **methotrexate** към лечението с i.v. глюкокортикостероиди е, че това позволява намаляване на общата доза на кортикостероидите. Освен това добавянето на methotrexate е безопасно.

ЛЕКАРСТВА НА ПЪРВИ И НА ВТОРИ ИЗБОР ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНО ТЕЖКА И АКТИВНА ТАО

Лекарства на първи избор

При повечето пациенти с умерено тежка и активна ТАО се препоръчва лечение с i.v. глюкокортикостероиди (кумулятивна доза 4.5 g за 12 седмици) в комбинация с muphenolate sodium 0.72 g на ден (или еквивалентна доза muphenolate mofetil – 1 g на ден) за 24 седмици.

При по-тежки форми на ТАО – с постоянна/ непостоянна диплопия и тежки мекотъканни прояви (но незаплашваща зрението ТАО) се прилагат i.v. глюкокортикостероиди в по-високи дози (кумулятивна доза 7.5 g за 12 седмици).

Липсват проучвания за добавяне на микофенолат и при тези пациенти, лекувани с по-високи дози i.v. кортикостероиди, и това е всъщност причината членовете на EUGOGO да не го препоръчват.

Лекарства на втори избор

Препоръките от 2016 година не се различават съществено. Ако 3-4 месеца след последната инфузия methylprednisolone не е постигнат задоволителен отговор към лечението и очният преглед показва активна болест, се започва втори терапевтичен цикъл с

i.v. methylprednisolone с по-високи единични дози – 0.75 g methylprednisolone един път седмично за 6 седмици, последвано от 0.5 g седмично за още 6 седмици, или обща кумулативна доза от 7.5-8 g. Налага се преоценка на чернодробните ензими преди това.

Алтернативно, може да се направи комбинирано лечение – перорални кортикостероиди+cyclosporine.

Друга възможност е добавяне на azathioprine към перорални кортикостероиди (и за да се намали дозата им).

Всъщност най-голям клиничен опит е натрупан при комбинирането на пероралните кортикостероиди с телегаматерапия. Експертното мнение на водещите специалисти е, че е по-добре телегаматерапията да се комбинира с i.v. кортикостероиди, вместо с перорални, но те не могат да дадат точни указания в какви дози поради липса на проучвания. Комбинирането на кортикостероиди с телегаматерапия е подход, прилаган най-вече при пациенти с изразени очедвигателни нарушения (засягане на функцията на очедвигателните мускули).

Rituximab 500 mg еднократна интравенозна инфузия или 100 mg еднократно венозно е друга алтернатива при неуспех от лечението с i.v. кортикостероиди, **но не и при пациенти със заплашваща зрението ДОН или потенциален риск за такава**. Rituximab е единственото лекарство, сравнено с класическата схема с венозни кортикостероиди.

Проблемът при използването на tocilizumab е, че безопасността му е подложена под съмнение от експертите.

Проблемът при използването на teprotumumab, от друга страна, е, че той не е наличен никъде другаде освен в САЩ и е твърде скъп медикамент. След като се натрупат повече данни относно дългосрочната му ефективност и безопасност и в идеалния случай, след като се сравни с класическото лечение с венозни кортикостероиди, teprotumumab се очертава да стане лекарство на първи избор при лечението на пациенти с умерено тежка ТАО. *Цената на медикамента* също е съществен проблем, ограничаващ опита с него.

В заключение, пулс-терапията с венозни кортикостероиди, микофенолат, тоцилизумаб, ритуксимаб и циклоспорин са лекарства, из-

ползвани за намаляване на възпалителните мекотъканни прояви при ТАО, а телегаматерапията – в комбинация с венозни кортикостероиди – за подобряване на подвижността на очедвигателните мускули и намаляване на диплопията. Teprotumumab, от друга страна, е най-ефективен в намаляване на екзофталма.

УМЕРЕНО ТЕЖКА И АКТИВНА ТАО – ЛЕЧЕНИЕ НА ПЪРВИ ИЗБОР

Общи мерки:

- Спиране на тютюнопушенето
- Постигане на еутиреоидно състояние

с тиреостатици

- Избягване на ятрогенния хипотиреоидизъм
- Насочване на пациента към специализирана клиника за лечение на ТАО

Поведение:

Вариант 1:

0.5 g Methylprednisolone един път седмично бавно i.v. за 6 седмици + Мусорphenolate sodium 0.72 g на ден (или еквивалентна доза мусорphenolate mofetil – 1 g на ден) за 6 седмици

↓
Пълен/частичен отговор

↓
0.25 g Methylprednisolone един път седмично бавно i.v./ за 6 седмици + Мусорphenolate sodium 0.72 g на ден за 18 седмици

↓
Отговор

↓
Спиране на лечението

Вариант 2:

0.75 g Methylprednisolone един път седмично бавно i.v. за 6 седмици

↓
Пълен/частичен отговор

↓
0.5 g Methylprednisolone един път седмично i.v. за 6 седмици

↓
Отговор

↓
Спиране на лечението

(Бел. реф. Пациентът се извиква периодически за контролни лабораторни изследвания – АЛАТ, АСАТ, кръвна захар, калий, натрий, измерване на

артериалното налягане и оценка на ефекта от лечението – след 3 и след 6 седмици. Вариант 1 се използва при пациенти с умерено тежка и активна ТАО със/без диплопия. Вариант 2 се прилага при пациенти с постоянна/непостоянна диплопия, тежък екзофталм и тежки възпалителни прояви (засягане на меките тъкани).

Умерено тежка и активна ТАО – лечение на втори избор

1. i.v. Methylprednisolone – втори курс (кумулятивна доза 7.5-8 g);
2. Prednisone/Prednisolone + Cyclosporine или Azathioprine;
3. Телегаматерапия + перорални/венозни кортикостероиди;
4. Teprotumumab;
5. Rituximab;
6. Tocilizumab.

Заплашваща зрението ТАО – поведение

Това е спешно състояние в ендокринологията. Загубата на зрение може да се дължи на дистиреоидна оптична невропатия (ДОН), тежка корнеална увреда и в редки случаи – на сублуксация на очната ябълка, която причинява остра оптична невропатия поради разтягане на оптичния нерв.

В ретроспективно проучване при 24 пациенти с ДОН прилагането на много високи единични дози i.v. methylprednisolone е довело до нормализиране на зрението при 40% от лекуваните. Нещо повече, в друго проучване е доказано, че прилагането на i.v. кортикостероиди, вместо веднага пациентът да бъде опериран, не влошава прогнозата му. Това е ценна информация за клиничния лекар, който се наеме да лекува медикаментозно това спешно състояние.

Лечението при ДОН представлява вливане на високи дози от по 500 или **1000 mg methylprednisolone всеки ден в три последователни дена или през ден за 1 седмица** (по-безопасен вариант). Това лечение може да се повтори и на следващата седмица. **Ако липсва ефект обаче – установи се влошаване на зрителната острота и стесняване на зрителните полета при ежедневната** оценка от офталмолог, **пациентът трябва да бъде опериран по спешност (прави се орбитална декомпресия)**. Същото се отнася и за пациенти без особено подобрение

след първата седмица от лечението – след провеждане на образно изследване се прави орбитална декомпресия по спешност.

Ако лечението дава резултат (ефектът се вижда след първите три вливания), се продължава за още една седмица по същата схема. Отново се отчита ефектът. При добър отговор се продължава с i.v. methylprednisolone 0.5 g седмично (< 8 g на цикъл).

Ако на втората седмица отговорът е непълен, се провежда спешна орбитална декомпресия.

Други състояния при пациенти с ТАО, налагащи оперативно лечение

Тук спадат нарушената цялост на роговицата (кератопатия) и сублуксацията на очния булб. Тежкото разязвяване на роговицата (кератопатия) и пълното разрушаване на целостта ѝ налагат орбитална декомпресия. Като временно решение се прилагат блефарорафия, тарзорафия, лечение с антибиотици и други мерки, целящи защита на роговицата.

Сублуксацията на очната ябълка се лекува с орбитална декомпресия.

Това са събития, които могат да настъпят в активната фаза на ТАО, но търпят оперативно лечение поради спешността на състоянието.

Останалите оперативни интервенции, които са планови, се провеждат по правило в неактивната фаза на ТАО.

ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТАО

Оптималното лечение на пациентите с хипертиреозидизъм и ТАО е нерешена дилема. Радиойодтерапията трябва да се избягва, но при стабилна ТАО в неактивна фаза от години рискът от влошаването на очните прояви тепърва е много нисък. Ако са налице все още рискови фактори като тютюнопушене, може да се направи профилактика с кортикостероиди.

Това все пак е най-рядко използваната терапевтична опция при пациенти с ТАО. Много по-подходящо е лечението с антитиреоидни медикаменти.

Всъщност то е и единственото препоръчвано при пациенти с активна ТАО. Смята се и че е приемливо курсът на лечение да надхвърли обичайните 18-24 месеца по няколко причини. Първо, антитиреоидните медикаменти всъщност могат да намалят нивата на TRAb, които се явяват *биомаркер на ТАО*. Второ, тоталната тиреоидектомия крие риск от постоперативен хипотиреоидизъм, който трябва да се избягва при тези пациенти (макар такъв риск да съществува и с тиреостатичната терапия). Съществуват и данни в подкрепа на ранното насочване на пациентите с умерено тежка и активна ТАО към оперативно лечение на щитовидната жлеза – тотална тиреоидектомия. Авторите на проучването са установили по-добър отговор към имunosupресивната терапия на съпътстващата активна ТАО, след като щитовидната жлеза е била отстранена при тези пациенти. Обаче при умерено тежка и активна ТАО лечението му трябва да излезе на преден план, защото колкото повече се забави пациентът в провеждането му, толкова по-слаб е и терапевтичният ефект. Затова общата препоръка на експертите на EUGOGO клони в посока лечение с антитиреоидни медикаменти на всички пациенти с умерено тежка и активна ТАО поне до завършване на лечебния курс/курсове, както и на всички пациенти със заплашваща зрението ТАО, лечението на която трябва да бъде абсолютен приоритет.

Разбира се, всеки случай се оценява индивидуално. При обем на щитовидната жлеза над 50 ml и данни за притискане на трахеята, пациентът се насочва за тотална тиреоидектомия. Същото би било валидно и при съмнение за тиреоиден карцином.

М. Боянова

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА Х-СВЪРЗАНАТА ХИПОФОСФАТЕМИЯ В БЕЛГИЯ (ЧАСТ 1)

Laurent, M. R. et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. Front. Endocrinol. 12:641543.

Х-свързаната хипофосфатемия е най-честата генетична форма на хипофосфатемичния рахит и остеомалацията. Инактивираща мутация в гена PHEX се свързва с повишаване на нивата на фибробластния растежен фактор 23 (FGF23), което води до по-висока загуба на фосфати през бъбреците и смутена минерализация на костите и зъбите. Неотдавна (2011 и 2019 година) бяха публикувани международни препоръки за поведение при Х-свързаната хипофосфатемия. Последните препоръки са от 2021 г. и са създадени от експерти в Белгия.

Честотата на Х-свързаната хипофосфатемия е 3.9–5 случая на 100 000 деца, като са засегнати еднакво различните етнически групи. Изчислява се, че годишно се установяват 6 такива случая в Белгия. Във Великобритания се цитират и по-ниски цифри – честота едва 1.4 на 100 000 деца. Възможно е някои случаи да не бъдат разпознати, а други – да не преминават от педиатричната към специализираната помощ за възрастни пациенти и да се „изгубят от проследяване“.

От гледна точка на **патофизиологията**, клиничните ѝ аспекти са: 1. повишаване нивата на фибробластния растежен фактор 23 (FGF23), което води до повишена бъбречна загуба на фосфати; 2. нарушена 1-алфа-хидроксилация на 25-хидроксивитамин D [25(OH)D], с което е нарушено образуването на активния метаболит на витамин D-1,25-дихидроксивитамин D [1,25 (OH)2D]. Характерни са **хроничната хипофосфатемия, нарушената скелетна минерализация и появата на рахит**. При деца клиничната картина включва изоставане в растежа, нисък ръст, краниосиностоза, повишено вътречерепно налягане, деформация на долните крайници, мускулна слабост, нарушения в походката, зъбни абсцеси, зъбни кариеси.

След затваряне на епифизарните фуги и спиране на растежа част от подрастващите и

младите възрастни продължават да изпитват мъчителни симптоми. При други може да настъпи спонтанно „меден месец“ (подобно на други метаболитни костни болести) с намаляване на симптомите от страна на опорно-двигателния апарат и персистиране само на зъбните прояви на болестта. В тази фаза на болестта конвенционалната терапия с фосфатни добавки и активен метаболит на витамин D се спира временно. Смята се, че в тази фаза продължаването на лечението не носи скелетни ползи.

По време на пубертета психологическият товар, който пациентите изпитват, нараства. Това допринася за по-слабото им придържане към лечението. В исторически план и самите лекари доскоро не са вярвали в ползата от продължаване на лечението след завършване на растежа. Оттам произтича и късното развитие на програмите за преминаване от педиатричната към специализираната помощ за възрастни индивиди. След третата и четвъртата декада дори възрастните пациенти, които са имали по-лека симптоматика, развиват изявени симптоми: болки по ставите и костите, умора, ентезопатия, засягаща тазобедрените стави и предния гръбначен лигамент (настъпва парадоксално отлагане на калцификати по сухожилията и лигаментите), псевдофрактури, промени по зъбите, ранна поява на остеоартрит. Пациентите изпитват хронична болка, която ограничава движенията им. **Извънскелетните усложнения включват:** намален слух, малформации на Киари, артериална хипертония (последната може да е индуцирана и от конвенционалната терапия с фосфор). Пациентите често са с наднормено тегло или затлъстяване, вероятно поради обездвижването, дължащо се на хроничния болков синдром.

Диагнозата Х-свързана хипофосфатемия се поставя по клинични, рентгенологични,

биохимични и генетични признаци. Типична е констелацията от следните признаци – **съчетание на рахит и/или остеомаляция с хипофосфатемия и повишена загуба на фосфати с урината при липса на дефицит на витамин D**. Когато е възможно, диагнозата следва да се потвърди и с генетичен тест.

Клиничната картина е типичната при хипофосфатемичния рахит – нисък ръст, „патешка походка“, мускулна слабост, изкривяване на краката при деца. Умората и хроничната болка стават по-изразени с напредване на възрастта – при подрастващите и особено при възрастните пациенти. Още от 9-12-месечна възраст се забелязва, че детето изостава на ръст спрямо нормите за възрастта. Ранното поставяне на диагнозата и навременното започване на лечението подобряват прогнозата. Това обаче често не се случва. Дори да се измери нивото на фосфора в кръвта, в този момент той може да е нормален поради флукуирането в нивата му. При възрастни, при които диагнозата още не е поставена, тя се поставя ретроспективно – търсят се признаци на рахит в детска възраст, нисък ръст, изкривяване на краката. Спектърът на клиничната картина при X-свързаната хипофосфатемия е много широк – понякога симптоматиката е лека и липсват типичните признаци като данни за рахит в детска възраст, така че може да е трудно ретроспективното уточняване на диагнозата. При добре провеждано лечение в детска възраст също може да няма никакво засягане на костта. **Типични за X-свързаната хипофосфатемия са зъбните абсцеси и ентезопатията.**

X-свързаната хипофосфатемия има много широка **диференциална диагноза (табл. 1.)**. Въпреки че е най-честата генетична причина за хипофосфатемичен рахит, има и други, по-редки генетични заболявания (наследствени форми), причиняващи хипофосфатемичен рахит. Съществуват и *придобити* форми, при които причината не е генетична. Поставянето на прецизна диагноза е за-

труднено от факта, че нито клиничните, нито образните, нито биохимичните, нито генетичните изследвания поотделно могат да се използват за поставяне на диагнозата. Нужно е да са налице всички посочени изследвания. Не се препоръчва рутинното провеждане на костна биопсия. Нещо повече, дори да се проведе такова изследване, често липсват експерти по костна хистоморфометрия.

Лабораторни изследвания и интерпретация на резултатите

Както винаги, когато се касае за електролитни нарушения, първо и най-важно е да се потвърди, че те са реални. Много често в резултат на дилуция или на лабораторна грешка се установява диселектролитемия, която води до допълнителни (често ненужни) изследвания. След подробно снемане на анамнеза и на физикален статус лекарят често може и само по тези данни да прецени колко обективна е лабораторната находка. При пациенти, провеждащи диализа, плазмафереза и след активна рехидратация, причината в хипофосфатемията е чисто дилуционна и тази находка не би се потвърдила при други условия (при липса на рехидратация например). Възможно е да се касае и за „фалшива“ хипофосфатемия при лечение с *Amphotericin B*. Пациенти, провеждащи хронично хемодиализа, могат да имат ниско ниво на фосфатите и поради приема на фосфат-уловители. Хипофосфатемията при алкохолици е многофакторно обусловена – една от причините е недохранване; другите елементи от патофизиологията още не са проучени напълно. *Алкохолната злоупотреба е пример и за честа причина за вторична остеопороза при мъже.*

Ако се идентифицират някои от горните причини за хипофосфатемия, диагностичният процес **спира до тук**. Ако не се касае за нито една от тях, се продължава към **допълнителни лабораторни изследвания (табл. 2)**.

Таблица 1. Диференциална диагноза на X-свързаната хипофосфатемия

Заболяване (ген)	Биохимия	Рентгенови характеристики	Клинични характеристики
1. X-свързана хипофосфатемия	FGF23 – повишен; 1,25 (ОН)2D – понижен; (Ca↓); PTH – повишен; 24-часова калциурия – намалена	Плътни кости; DEXA – КМП – повишена ; Псевдофрактури, ентезопатия	Рахит + зъбни абсцеси, ентезопатия
2. Витамин D-дефицитен рахит (при недохранване; CYP2R1, CYP 3A4)	25(ОН)D – понижен ; PTH – повишен; (Ca↓); 1,25 (ОН)2D – понижен; FGF23 – ↓ 24-часова калциурия – намалена	Остеопения, фрактури	Рахит (симптоматична хипокалциемия)
3. VDRR1A (CYP27B1)	1,25 (ОН)2D – понижен; PTH – повишен; (Ca↓); 24-часова калциурия – намалена	Остеопения, фрактури	Рахит (симптоматична хипокалциемия)
4. Хронична бъбречна недостатъчност	FGF23 – повишен; PO3-4 – повишени ; 1,25 (ОН)2D – понижен; PTH – повишен; (Ca↓); 24-часова калциурия – намалена	Липсват специфични рентгенологични признаци ; Може да има признаци като при хиперпаратиреоидизъм	Липсва рахит (освен свързан с малнутриция)
5. Синдром на Fanconi, ренална тубулна ацидоза	FGF23 – повишен; 1,25 (ОН)2D – понижен; (Ca↓); PTH – повишен; 24-часова калциурия – намалена + метаболитна ацидоза, ниско ниво на пикочната киселина, глюкозурия, аминокацидурия, леко намалена eGFR	Рахит и/или остеомалация	Доказателство за подлежащи заболявания
6. Тумор-индуциран рахит/остеомалация	FGF23 – повишен; 1,25 (ОН)2D – понижен; (Ca↓); PTH – повишен; 24-часова калциурия – намалена	Рахит и/или остеомалация	Липсва фамилна анамнеза за рахит или остеомалация (биохимично е неразличима от X-свързаната хипофосфатемия)
7. Наследствен хипофосфатемичен рахит с хиперкалциурия – HHRH, NPHLOP1/2 (SLC34A3, SLC34A1, SLC9A3R1)	FGF23 – повишен; 1,25 (ОН)2D – повишен ; (Ca=↑); PTH – понижен ; 24-часова калциурия – повишена	Остеопения, фрактури	Рахит и/или остеопороза, изразена нефрокалциноза/нефролитиаза

Бел. реф. Подчертани са най-типичните прояви, които отличават заболяването от останалите причини за рахит и спомагат за диференциалната диагноза

Таблица 2. Диференциална диагноза на хроничната хипофосфатемия на базата на биохимичните характеристики

Хронична хипофосфатемия
Възможни причини, които трябва да се изключат: - дилуционна; - „лъжлива“ хипофосфатемия – при лечение с противогъбичния медикамент Amphotericin B; - при прием на фосфор-уловители (използвани при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност); - алкохолна злоупотреба
Хронична хипофосфатемия с намалената 24-часова фосфатурия: - поради повишена загуба на фосфор (намалена абсорбция от ГИТ и/или повишена бъбречна екскреция) (типична е намалената 24-часова фосфатурия): - при интестинална загуба/намалено усвояване от ГИТ: - дефицит на витамин D; - диария; стеаторея; - недोхранване; - прием на фосфор-уловители; прием на различни антиацидни медикаменти; - при вътреклетъчно изразходване или навлизане на фосфора в клетката (“intracellular shift”): - лечението с инсулин води до навлизане на фосфор в клетките; освен това хипофосфатемия се среща и при синдром на захранването – когато човек, който е гладувал дълго, се захрани. - при синдром на гладните кости - при респираторна алкалоза
Хронична хипофосфатемия с повишена 24-часова фосфатурия: - загуба от бъбреците - синдром на Фанкони - ренална тубулна ацидоза - хиперпаратиреоидизъм - първичен/вторичен/третичен; - витамин D-резистентен или дефицитен рахит; - повишена чувствителност към паратхормона; FGF23-медиирани форми: - X-свързана хипофосфатемия; - тумор-индуциран рахит/остеомалация и др.

Разграничаване на остра от хронична хипофосфатемия и на придобита от вродена (генетично обусловена) хипофосфатемия

Ако в медицинската документация на пациента от предходни епикризи и скорошни изследвания в други лаборатории се установят нормални нива на фосфора в кръвта, има три варианта: 1) касае се за остра придобита хипофосфатемия; 2) придобита хронична форма на хипофосфатемия; или 3) генетична форма с късно начало. **Не винаги такава документация е налична. Затова следващото логично изследване е за нивото на алкалната фосфатаза** – при хроничен проблем тя ще бъде повишена, и то значително.

Така, типични за хроничната хипофосфатемия са наличието на повишена алкална фосфатаза и клинични/рентгенологични данни за остеомалация, когато се отнася до възрастен пациент или рахит при деца (т.е. става дума за продължително, хронично състояние, довело до тази клинична картина). Вярно е и обратното – хипофосфатемия при пациент без никакви данни за рахит или остеомалация веднага предполага остро настъпил проблем (диселектролитемия) или преходна (също остра/подостра) причина – например вътреклетъчно нахлуване на фосфор при хипервентилация, синдром на захранването, синдром на гладните кости. Хипофосфатемия без остеомалация може да

има и при хронична придобита хипофосфатемия – при алкохолна злоупотреба може фосфатите в кръвта да са ниски, без пациентът да има остеомалация. При тумор-индуцираната хронична хипофосфатемия също може да липсва остеомалация (когато ниските фосфатни нива се установят сравнително рано). Друг такъв пример е **лечението с tenofovir – хроничната хипофосфатемия може да се регистрира още преди да е настъпила клинично изявена остеомалация и още тогава се налага медикаментът да бъде спрян**. Друг пример за придобита хронична хипофосфатемия без остеомалация е често прилагане на железни препарати интравенозно (*Ferric carboxymaltose*, Ferinject).

Трябва да се подчертае, че и някои генетични форми на хипофосфатемия могат да се изявят за първи път в късна възраст, например автозомно-доминантният хипофосфатемичен рахит, и в тези случаи може да липсват клинични признаци на рахит.

Хроничната хипофосфатемия играе централна роля в патогенезата на рахита и остеомалацията почти във всички случаи. След като хроничната хипофосфатемия се потвърди лабораторно, следва измерване на 24-часовата фосфатурия. Така, постепенно диагностиката, стояща зад ниското ниво на фосфора в кръвта, се изяснява (вж. табл. 1 и 2).

Важно е да се определи **има ли загуба на фосфати на ниво бъбрек** (съответно повишена 24-часова фосфатурия). Ако има, причините могат да бъдат следните: 1. дефектен транспорт на фосфора на нивото на бъбрека; 2. РТН-медирана и/или витамин D-медирана хиперфосфатурия; или 3. FGF-23-медираните причини.

Дефектна реабсорбция на фосфора на нивото на бъбречните тубули

Тук се включват всички причини за синдрома на Fanconi – на нивото на проксималните тубули е нарушена реабсорбцията на пикочна киселина, фосфор, глюкоза. Типична е констелацията от ниски нива на пикочната киселина в кръвта, нисък бикарбонат (изследва се алкално-киселинно равновесие, АКР), глюкозурия, аминокиселинурия, протеинурия.

При възрастни индивиди може да се съчетае и с бавнопрогресираща бъбречна недостатъчност. В редки случаи обаче тази находка е възможна и при пациенти с дългогодишна вродена Х-свързана хипофосфатемия, особено в случаите, когато е съчетана с нефрокалциноза. Диференциалната диагноза на синдрома на Fanconi е доста широка и включва мултиплен миелом, лекарства като ifosfamide или tenofovir, генетични форми на ренална тубулна ацидоза и други.

РТН-медирана хиперфосфатурия

Тук се включват всички нарушения, водещи до повишено ниво на паратхормона (РТН) – първичен, вторичен и третичен хиперпаратиреоидизъм, както и всички форми, при които действието на витамин D е компрометирано. При първичен хиперпаратиреоидизъм нивото на FGF23 е повишено. Всъщност първичният хиперпаратиреоидизъм и Х-свързаната хипофосфатемия могат да имат сходна биохимична констелация – повишен паратхормон, повишено ниво на FGF23, нефролитиаза, хипофосфатемия. Първичният хиперпаратиреоидизъм обаче се съчетава с хиперкалциемия и хиперкалциурия и липсват данни за остеомалация или рахит. При първичния хиперпаратиреоидизъм нивото на 1,25 (ОН)2D е високо нормално или повишено.

Макар и рядко, в клиничната практика се срещат и пациенти с нефамилна форма на Х-свързана хипофосфатемия (няма други членове на семейството с тази диагноза). В тези случаи е много трудно да се разграничи това генетично заболяване от рахита при малнурция, водеща до хроничен тежък дефицит на витамин D, както и от витамин D-резистентния рахит. Ниските нива на 25(ОН)D са чести при пациентите с Х-свързана хипофосфатемия. Недостигът на витамин D първо трябва да се коригира и след това – диагностиката да се потвърди. При пациенти, при които нивото на 25(ОН)D не се променя въпреки суплементацията с витамин D, трябва да се отхвърли непридържане към терапията и след това – витамин D-резистентен рахит.

М. Боянова