

**МИНИСТЕРСТВО НА  
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

# **ПРЕПОРЪКИ**

**за добра клинична  
практика при заболявания на  
паращитовидните жлези**



**БЪЛГАРСКО  
ДРУЖЕСТВО  
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

СОФИЯ, 2019 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2019  
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2019

## Съдържание:

### **Първичен хиперпаратиреозидизъм**

Резюме на препоръките – 6

1. Определение – 7
  2. Етиология и патогенеза – 7
  4. Клинична изява – 8
  5. Диагноза и диференциална диагноза – 9
  6. Лечение – 12
  7. Проследяване – 14
- ПХПТ по време на бременност – 15

### **Вторичен хиперпаратиреозидизъм**

Резюме на препоръките – 16

1. Определение – 18
2. Етиология и патогенеза – 18
3. Диагноза – 19
4. Лечение – 21

### **Хипопаратиреозидизъм**

Резюме на препоръките – 25

1. Определение – 26
2. Етиология и честота – 26
3. Клинична изява – 27
4. Диагноза – 28
5. Лечение на хроничен хипопаратиреозидизъм – 29
6. Проследяване – 33

### **Псевдохипопаратиреозидизъм**

1. Определение, етиология и патогенеза – 34
  2. Диагноза – 34
  3. Лечение – 35
- Книгопис – 36

## Съкращения:

- ПХПТ – първичен хиперпаратиреозидизъм
- ПТХ – паратхормон
- ПЩЖ – паращитовидна/и жлеза/и
- НРТ-ЈТ синдром – хиперпаратиреозидизъм с тумори на челюстта
- ФХХ – фамилна хипокалциурична хиперкалциемия
- МЕН – множествена ендокринна неоплазия
- СПЕСТ-СТ(СПЕКТ-КТ) – еднофотонна компютърна томография
- МІВІ – метокси изобутил изонитрил
- ВХПТ – вторичен хиперпаратиреозидизъм
- FGF23 – фибробластен растежен фактор 23
- KDIGO – **Kidney Disease: Improving Global Outcomes**, Подобряване на глобалните резултати при бъбречни заболявания
- CKD-MBD – **Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder**, Минерални костни нарушения при хронично бъбречно заболяване
- ХБЗ – хронично бъбречно заболяване
- CKD-G3, G4, G5, G5D – хронично бъбречно заболяване степен 3, 4, 5, 5D с диализа
- КМП – костна минерална плътност
- ДХА – двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия
- 25(OH)D – 25-хидроксид витамин Д
- 1,25(OH)2D – 1,25 дихидроксид витамин Д, калцитриол
- ПХП – псевдохипопаратиреозидизъм
- ФИХПТ – фамилен изолиран първичен хиперпаратиреозидизъм
- АНО – Олбрайтова хередитарна остеодистрофия

\* Клас на препоръките

<b>Класове на препоръките</b>		
<b>Клас I</b>	<b>Препоръчва се</b>	Ползи >>> потенциален риск и недостатъци
<b>Клас IIa</b>	<b>Трябва да се вземе предвид</b>	Ползи >> потенциален риск и недостатъци
<b>Клас IIb</b>	<b>Може да се вземе предвид</b>	Ползи >= потенциален риск и недостатъци
<b>Клас III</b>	<b>Не се препоръчва</b>	Липса на полза/потенциална увреда

\*\* Ниво на достоверност

<b>Нива на достоверност</b>		
<b>Ниво А</b>	<b>Високо ниво на достоверност</b>	Данни, получени от множество рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи
<b>Ниво В</b>	<b>Умерено/Ниско ниво на достоверност</b>	Данни, получени от единично рандомизирано клинично проучване или нерандомизирани проучвания
<b>Ниво С</b>	<b>Много ниско ниво на достоверност</b>	Данни, получени от малки проучвания, консенсуси или експертни мнения

## Първичен хиперпаратиреозидизъм

### Резюме на препоръките

1. Първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ) е вероятен при повишено серумно калциево ниво и неадекватно висок паратхормон. Налице са и нормокалциемични форми на ПХПТ.	-	-
2. Най-честата причина е аденом на паратиреоидна жлеза. Диференциалната диагноза включва хиперплазия на повече от една ПЩЖ, паратиреоиден карцином, фамилна хипокалциурична хиперкалциемия. Диагностицирането на заболяването при млади лица изисква допълнителни изследвания за изключване на фамилна форма на заболяването.	-	-
3. През последните десетилетия нараства честотата на безсимптомен ПХПТ	-	-
4. Диагнозата изисква двукратно измерен серумен калций над 2,62 mmol/l и високо нормален или повишен ПТХ. Загължително е изследване на неорганични фосфати, бъбречна функция, калциурия и ниво на витамин Д. Прилагат се образни изследвания – ехография на шийна област, СПЕКТ-КТ с <sup>99</sup> Tc-MIBI, при необходимост тънкоиглена пункционна биопсия с изследване на ниво на ПТХ в смив от иглата.	II	B
5. Метод за лечение на първи избор е паратиреоидектомия след приключване на локализационната диагностика. Операция се препоръчва при: Серумен калций с 0,25 mmol/l над горна референтна граница; КМП при DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур или дистална 1/3 на radius T-score ≤ -2,5; Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, СТ, MRI или VFA; Креатининов клирънс <60 ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> ; 24-часова калциурия >10 mmol; Нефролитиаза или нефрокалциноза; или възраст <50 години. Паратиреоидектомия може да се предприеме и при пациенти, които не отговарят на горепосочените критерии, при условие, че липсват контраиндикации за хирургична интервенция. Случаите, при които не е предприето оперативно лечение, подлежат на проследяване.	II	B
6. Критерий за излекуване е нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна към шестия месец след операцията.	II	B

## 1. Определение

Първичният хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ) е ендокринно нарушение, което се характеризира с повишено серумно ниво на калций, понижено ниво на неорганични фосфати и неадекватно висок на нивото на калция паратхормон (ПТХ). Засяга по-често жени, като отношението между двата пола е 3:1. Зачестява с напредване на възрастта с пик през пето-шесто десетилетие.

## 2. Етиология и патогенеза

Най-честата причина за ПХПТ е единичен доброкачествен паратиреоген аденом (80-90% от случаите). По-рядко се среща засягане на повече от една паращитовидна жлеза (ПЩЖ) – хиперплазия или множествени аденоми, което е характерно за фамилните форми на ПХПТ (10% от случаите). Паратиреогеният карцином е отговорен за по-малко от 1% от всички случаи на ПХПТ.

Фамилният ПХПТ е част от различни синдроми, в това число множествена ендокринна неоплазия (MEN) тип 1, MEN тип 2А, хиперпаратиреозидизъм с тумори на челюстта (НРТ-ЈТ синдром), фамилен изолиран хиперпаратиреозидизъм (ФИХПТ) фамилна хипокалциурична хиперкалциемия (ФХХ), тежък неонатален хиперпаратиреозидизъм.

При повечето пациенти заболяването протича спорадично, без фамилна обремененост за ПХПТ или други ендокринни заболявания. Познати са малко рискови фактори, като външно облъчване в шийната област, особено в детската възраст. Паратиреогияните тумори възникват в резултат на генетични дефекти на различни растежни фактори, протоонкогени или тумор супресорни гени.

ПХПТ се развива в резултат на автономно разрастване на ПЩЖ, което води до повишена секреция на ПТХ, или вследствие на клетъчна пролиферация при нормална секреция. При паратиреогияния аденом, паратиреогияните клетки показват по-малка чувствителност към инхибиращото действие на калция с последващо развитие на хиперкалциемия, за разлика от хиперплазиалите ПЩЖ, където увеличеният брой паратиреогияни клетки запазват нормалната си чувствителност.

### 3. Честота

През последните десетилетия е установено нарастване в честотата на ПХПТ, дължащо се основно на въведените биохимични скринингови програми, включващи рутинно измерване на серумния калций. Като резултат се увеличава броят на диагностицираните асимптоматични форми на заболяването. Така например честотата на ПХПТ в САЩ преди започването на рутинно калциево проследяване е била 17,4/100 000 население, а след това – 84,1/100 000. В Европа асимптоматичният ПХПТ показва честота между 3,6% и 13,9% (Норвегия) сред постменопаузални жени в зависимост от използваните биохимични критерии. Редица други проучвания също показват значимо увеличаване на честотата на заболяването след въвеждане на биохимичния скрининг. В развитите страни над 80% от пациентите са с асимптоматична форма на заболяването, а 20% – с бъбречни увреждания, скелетни усложнения или симптоматична хиперкалциемия. В развиващите се страни, където рутинното изследване на серумен калций е слабо застъпено, по-голямата част от пациентите имат симптоматичен ПХПТ.

### 4. Клинична изява

Клиничните прояви на ПХПТ се дължат на хроничната хиперкалциемия и включват полиурия, полидипсия, астено-агинамия, проксимална мускулна слабост, констипация, анорексия, гагене, дехидратация. Основните органи и системи, които се засягат, са бъбреци, кости, стомашно-чревен тракт и ЦНС. Типична проява е остеопороза със субпериостална костна резорбция и нарушена минерализацията на скелета, като се засяга предимно кортикалната кост. На места се разраства фиброзна тъкан в медуларните пространства и се развива на т.нар. *osteitis fibrosa cystica* с характерните костни кисти и кафяви костни тумори. Костните лезии се изявяват клинично с болки, скелетни деформации и патологични фрактури. Хиперкалциемията уврежда бъбреците и води до развитие на нефролитиаза (двустранна, с отливъчни конкременти) и нефрокалциноза, с намаляване на бъбречната функция. Налице са и прояви от стомашно-чревния тракт – пептични язви



и панкреатит, в резултат на стимулираната секреция на гастрин. Други характерни прояви на симптоматичния ПХПТ са нервнопсихични нарушения – лесна уморяемост, тревожност, намалена концентрация, нарушена когниция, депресия, както и кардиологични усложнения (скъсен QT интервал, риск от ритъмни нарушения).

При тежки форми на заболяването съществува опасност от развитие на хиперкалциемични кризи, характеризиращи се със засилване на нервнопсихичните прояви до сомнолентност и кома, загълбочаване на дехидратацията и развитие на остра бъбречна недостатъчност с олиго/анурия. Високостепенната хиперкалциемия увеличава и риска от ритъмни нарушения.

Асимптоматичният ПХПТ протича без наличие на клинични прояви на хиперкалциемия, при типична биохимична констелация за ПХПТ. Друга форма на ПХПТ е т.н. нормокалциемичен ПХПТ. Описан за първи път през 60-те години на миналия век, той се характеризира с нормални стойности на общия и йонизиран калций и повишени нива на ПТХ при липса на вторични причини за това (витамин Д дефицит, малабсорбционен синдром, бъбречна недостатъчност, метаболитни костни заболявания, антирезорбтивни препарати – бифосфонати, деносумаб, литий, бримков диуретици и други). Може да протича както симптоматично, така и асимптоматично.

## **5. Диагноза и диференциална диагноза**

Диагнозата се основава на съчетанието на хиперкалциемия с ниво на коригиран общ серумен калций над 2,62 mmol/l или йонизиран калций над 1,3 mmol/l и висок или високо нормален серумен ПТХ при най-малко две изследвания през интервал от 3 месеца. Препоръчително е да се използват второ и трето поколение методи за измерване на ПТХ.

За оценка на пациенти с ПХПТ е задължително изследването на неорганични фосфати, които са ниски или долногранични, бъбречна функция с гломерулна филтрация, ниво на 25(OH)D и 24-часова калциева екскреция. Допълнително могат да се изследват

маркери на костен обмен и измерване на костна минерална плътност на дистален радиус или бегрена шийка за оценка състоянието на кортикалната кост. При анамнеза за нефролитиаза е уместно ехографско изследване на бъбреци с оглед наличието на нефролитиаза или нефрокалциноза, които са индикация за хирургично лечение.

Образни изследвания за локализиране на абнормни ПЩЖ са необходими както за потвърждение на биохимичната диагноза, така и за насочване на евентуално хирургично лечение. Най-висока чувствителност има ехографското изследване на шийна област,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI сцинтиграфия с компютърна томография (SPECT-CT), четириизмерна компютърна томография на шийна област и медиастинум.

При визуализиране на формация, суспектна за патологично променена ПЩЖ, е възможно извършване на тънкоиглена биопсия под ехографски контрол с цитологично изследване и/или биохимично изследване ниво на ПТХ. При млади пациенти с ПХПТ (<30 г.), при мултигангуларни форми, фамилен анамнез за ПХПТ или случаи с паратиреоиден карцином е необходимо да се направят и генетични изследвания за изключване наследствени и фамилни форми на заболяването.

## Диференциална диагноза на хиперкалциемията

При *паратиреоиден карцином* се срещат по-високи нива на серумния калций (>3 mmol/l), ПТХ (>40 pmol/l), алкална фосфатаза и креатинин, което е предпоставка за клинична изява на хиперкалциемични кризи. По-честа е костната форма (кафяви тумори), или едновременно засягане на кости и бъбреци, с прояви на бъбречна недостатъчност. Характерни за злокачествен процес са големи размери на туморната формация, локални лимфни метастази, инвазия в околните меки тъкани и щитовидната жлеза, съдова инвазия и данни за далечни метастази.

*Свързана с витамин Д хиперкалциемия* – наблюдава се при преозирание с витамин Д или негови метаболити, саркоидоза, туберкулоза, някои лимфоми.

*Малигнена хиперкалциемия* – характеризира се с повишени фосфати, алкална фосфатаза, нисък ПТХ. Налице е анамнеза за онкологично заболяване, данни за костни метастази при образните изследвания.

*Интоксикация с витамин А* – най-често се среща при лечение на акне с високи дози ретинол.

*При други ендокринни заболявания*, свързани с повишен костен метаболизъм – хипертиреоидизъм, хиперкортицизъм, акромегалия, феохромоцитом.

*ФХХ* – характеризира се с хиперкалциемия, умерено повишен ПТХ и ниски нива на калций в 24-часова диуреза, съотношение на калций към креатининов клирънс  $<0,01$ , млада възраст и фамиленост.

## Диференциална диагноза на повишения ПТХ

Вторичен ХГПТ

- ХБН – креатининов клирънс  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Медикаменти (нормален или повишен калций) – тиазидни и бримков диуретици, литий
- Медикаменти (нормален или понижен калций) – Foscarnet (Foscavir), цитрам (кръвопреливане), EDTA, бифосфонати, denosumab, cisplatin
- Ренална хиперкалциурия – вследствие повишена загуба на калций през бъбреците
- Синдроми на малабсорбция – глютенова ентеропатия, възпалителни чревни заболявания, резекция на стомаха, кистична фиброза
- Дефицит на Витамин Д
- Нормокалциемичен ПХГПТ – трябва да се изключат всички причини за ВХГПТ, най-вече дефицит на витамин Д. Има тенденция да еволюира в хиперкалциемичен ПХГПТ. Нормокалциемичните форми също дават усложнения от страна на бъбреците и костите и налагат проследяване.

## 6. Лечение

Целта на лечението е постигане на нормални показатели на калциево-фосфорната обмяна, отстраняване на симптомите и предотвратяване на късните усложнения на заболяването.

• **Хирургическо лечение:** Паратиреоидектомията е най-ефективният метод за радикално лечение с 95% вероятност за пълно нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна и подобряване на костната минерална плътност (КМП). Показана е при всички случаи на симптоматичен ПХПТ и паратиреоиден карцином. При асимптоматичния ПХПТ се препоръчват следните критерии за оперативно лечение на Американската асоциация на ендокринните хирурзи:

- Серумен калций  $\geq 0,25$  mmol/l над горна референтна граница
- КМП при измерване на DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур или дистална 1/3 на радиус T score  $\leq -2,5$
- Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, СТ, MRI или VFA
- Креатининов клирънс  $< 60$  ml/min; 24-часова калциурия  $> 10$  mmol
- Нефролитиаза или нефрокалциноза
- Възраст  $< 50$  години

Паратиреоидектомията не е противопоказана при пациенти, които не отговарят на горепосочените критерии, при условие, че липсват контраиндикации за хирургична интервенция. Случаите, при които не е предприето оперативно лечение, подлежат на проследяване.

• **Медикаментозно лечение:** Прилага се при противопоказания за хирургично лечение, неуспешна паратиреоидектомия, персистиращо или рецидивиращо заболяване при паратиреоиден карцином. Целта е потискане на повишената секреция на ПТХ и нормализиране на нивата на калция и неорганичните фосфати. Медикаментите, които се използват са:

- *Бифосфонати* (Алендронат, Золедронат, Ризедронат) - постигат задържане или повишаване на КМП, като не

повлияват нивата на серумния ПТХ. При по-високи дози могат да понижат серумните нива на калция. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава около 5 години, като след този период се прави преоценка на съотношението полза/риск и се обсъжда по-нататъшното поведение.

- *Калцимитетици* (синакалцет) – намаляват или нормализират нивата на серумния калций, намаляват нивата на серумния ПТХ и повишават нивата на серумните фосфати. Синакалцет не повлиява костната минерална плътност при ПХПТ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава до поява на възможност за радикално лечение или неограничено.
- *Витамин Д* – дефицитът на витамин Д е често срещан при ПХПТ и води до задълбочаване на риска от костно увреждане и сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Редица проучвания доказват, че заместителното лечение с витамин Д при ПХПТ води до намаляване на серумния ПТХ и подобряване на костната маса, без да повишава нивото на калция в кръвта и урината. За целта е препоръчително достигане на концентрация 30 ng/ml (75 pmol/l) 25(OH)D.
- *Калций* – не е необходимо ограничаване на приема на калций при пациенти с ПХПТ. Препоръчва се общ дневен прием около 1000-1200 mg.

• **Алтернативни методи:** Целта е разрушаване на хиперфункциониращата паратиреоидна тъкан.

- Перкутанно склерозирание с абсолютен алкохол под ехографски контрол;
- Перкутанна радиофреквентна, лазерна или микровълнова термоаблация;
- Перкутанна термоаблация с високоенергиен фокусиран ултразвук.

• **Лечение на остра хиперкалциемия:** Високостепенната остра хиперкалциемия (серумен калций  $>3,5$  mmol/l) е животозастрашаващо състояние и налага спешни терапевтични мерки, включващи:

- Бърза рехидратация с венозни инфузии на физиологичен разтвор (200-300 ml на час), последвана от приложение на бримкови диуретици – Furosemid (20-40 mg) за усилване на калциевата екскреция;
- Антирезорбтивни препарати – Калцитонин (4-8 UI/kg на всеки 6 часа i.v) и венозни бифосфонати – Золедронат (4 mg i.v. за 15 мин.) или Памидронат (60-90 mg за 2 часа);
- Спешна паратиреоидектомия

## 7. Проследяване

Проследяването се базира на откриване на промени в концентрацията на серумен калций, значимо понижаване на костната минерална плътност, поява на патологични фрактури или бъбречни изменения. При пациенти с ПХПТ на консервативно лечение се препоръчва:

- Изследване на нивото на общия серумен калций 1-2 пъти годишно;
- Измерване на КМП чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) веднъж на 1-2 години (трите точки – гръбнак, бедро, предмишница). При съмнение за вертебрална фрактура (намаляване на ръста, болки в гърба) се препоръчва рентгенографско изследване;
- Изследване на серумен креатинин и бъбречна функция чрез определяне на размера на гломерулна филтрация веднъж годишно. При съмнение за нефролитиаза се препоръчва 24-часов уринен анализ, абдоминална ехография, рентгенография или КТ.

### **Критерии за определяне на постоперативния терапевтичен ефект:**

- Пълно излекуване е постигнато при нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна до 6 месеца след паратиреоидектомията;
- При пациентите с нормокалциемичен ПХПТ, при които персистират повишени нива на ПТХ след паратиреоидектомия, трябва да се търсят и лекуват причини за вторичен хиперпара-

тиреоидизъм. При липса на такива – да се преоцени възможността за персистиране на заболяването.

- Нормокалциемичният ПХПТ се смята за напълно излекуван при запазване на калций и ПТХ в референтни граници повече от 6 месеца след операция.

## **ПХПТ по време на бременност**

ПХПТ е много рядко срещан при жени в детородна възраст – 8 / 100 000 жени. Хиперкалциемия по време на бременност може да бъде маскирана от няколко фактора:

- повишен обем на извънклетъчната течност
- нисък серумен албумин
- повишен транспорт на калций към плода

ПХПТ по време на бременност се проявява с:

- хиперемезис
  - спонтанен аборт
  - нефролитиаза
  - животозастрашаваща хиперкалциемична криза и панкреатит
- ПХПТ може да доведе до вътрематочно забавяне на растежа и фетална смърт, преждевременно раждане, неонатална хипокалциемична тетания или припадъци.

Най-честата причина за ПХПТ по време на бременност е единичен паратиреоиден аденом.

Ехографското изследване на шийната област е предпочитаната форма за локализиране на паратиреоидната лезия.

ПХПТ по време на бременност изисква внимателно наблюдение на майката и плода.

Лечението на ПХПТ по време на бременност се препоръчва, ако серумният Са е  $>3$  mmol/L и интервенцията се определя от:

- етапа на бременност
- тежест и симптоми на хиперкалциемия
- предпочитания на пациента

Операция се предпочита през втория триместър. Трябва да се осигури адекватна хидратация.

## Вторичен хиперпаратиреоидизъм

### Резюме на препоръките

1. Вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) представлява реактивно повишена продукцията и циркулиращи нива на паратхормон (ПТХ) в резултат на спадане на серумното ниво на калция	-	-
2. Причините за ВХПТ са различни. Диагностичните процедури включват измерване на серумни калций, неорганични фосфати, гломерулна филтрация, ниво на 25(ОН)D, 24-часова уринна калциева екскреция.	-	-
3. Поведението при ВХПТ включва установяване и елиминиране на причиняващия фактор и цели нормализиране на ПТХ. При ВХПТ в резултат на хронично бъбречно заболяване поведението и целите са по-различни.	-	-
4. При пациенти с СКД G3a – G5 се препоръчва периодично проследяване на серумни калций, неорганични фосфати, ПТХ, алкална фосфатаза според степенята на ХБЗ и скоростта на влошаване на бъбречната функция.	II	B
5. При пациенти с СКД G3a – G5 се препоръчва изследване на 25(ОН)D и при наличие на дефицит на витамин Д, корекция съгласно препоръките за общото население.	-	-
6. При пациенти с СКД G3a – G5 се препоръчва системно проследяване на костна минерална плътност (КМП).	II	C
7. Все още не е известно оптималното ниво на ПТХ за пациентите с СКД G3a - G5, които не са на диализа. Поради това, според настоящите препоръки, пациентите с прогресивно увеличаващи се или постоянно над горната нормална референтна граница на измерването нива на интактния ПТХ, е необходимо да се оценят за модифицируемите фактори, включващи хиперфосфатемия, хипокалциемия, висок прием на фосфати и дефицит на витамин Д. Следователно лечението не трябва да се базира само на една повишена стойност.	II	C
8. При пациенти в зряла възраст с СКД G3a – G5, които не са на диализа не се препоръчва рутинно използване на калцитриол и витамин Д аналози. Логично е да се запази	II	C



използването на калцитриол и витамин Д аналози за пациентите с СКD G4-G5 с тежък и прогресиращ хиперпаратиреозизъм.		
9. При пациенти с СКD-G5D, нуждаещи се от ПТХ-понижаваща терапия, се препоръчват калцимитетици, калцитриол или витамин Д аналози, или комбинация от калцимитетици с калцитриол или витамин Д аналози.	II	B
10. При персистиране на нива на ПТХ над препоръчителните би следвало да се премине към паратиреоидектомия.	II	B

### Препоръки относно някои специфични минерални нарушения при ВХПТ и ХБЗ

1. При пациенти с хиперкалциемия се препоръчва дозата на калцитриол или друг витамин Д метаболит да се редуцира или да се преустанови използването му	II	B
2. При пациенти с хиперфосфатемия се предлага дозата на калцитриол или друг витамин Д метаболит да се редуцира или да се преустанови използването му	II	C
3. При пациенти с хипокалциемия, се предлага дозата на калцимитетиците да се намали или да се преустанови използването им в зависимост от тежестта, придружаващите медикаменти и клиничните белези и симптоми	II	C
4. При пациенти СКD-G5D се препоръчва поддържане на нивата на ПТХ между 2 и 9 пъти над горна референтна граница на използвания метод.	II	B
5. Ако нивата на интактния ПТХ спаднат до под два пъти спрямо горната граница на нормата за съответния метод на изследване, то дозата на калцитриол, витамин Д аналози и/или калцимитетици е необходимо да се намали или да се преустанови използването им.	II	C

## 1. Определение

Вторичният хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) включва разнообразни състояния, общото между които е реактивното нарастване на секрецията на ПТХ в резултат на понижаване на серумното ниво на калция с или без допълнителни патогенетични фактори.

## 2. Етиология и патогенеза

Най-честата причина за вторичен хиперпаратиреоидизъм е недостигът на витамин Д. ВХПТ се наблюдава също при малабсорбционни синдроми, хронична хиперкалциурия, приложение на медикаменти, които намаляват серумното ниво на калция.

Недостигът на витамин Д предизвиква спадане на калциемията и намаляване на нивото на активните метаболити на витамин Д. В резултат реактивно нараства нивото на ПТХ. Близък е механизъмът на възникване на ВХПТ при малабсорбционни синдроми.

Високото ниво на ПТХ при хиперпаратиреоидизъм с не-ренален произход увеличава бъбречната екскреция на фосфати и води до хронична хипофосфатемия. В резултат настъпва нарушаване на костната минерализация и на клетъчната енергийна обмяна.

Най-важен от клинична гледна точка е ВХПТ при хронично бъбречно заболяване, тъй като е свързан с тежки метаболитни отклонения, инвалидизиращо увреждане на костите и повишена смъртност. ВХПТ при ХБЗ се провокира от няколко фактора, включващи хипокалциемия и хиперфосфатемия. Повишените нива на FGF23 задълбочават ВХПТ чрез допълнителна редукция на нивата на 1,25(OH)<sub>2</sub>D (калцитриол). Дефицитът на калцитриол води до намалена чревна абсорбция на калций и спадане на калциемията. Загубата на инхибиращото въздействие на калция и калцитриол предизвиква пролиферация на паратиреоидните клетки, допринасяща за прогресия на ВХПТ. Настъпва хиперплазия на една или повече ПЩЖ при запазена отрицателна обратна връзка със серумните калциеви нива. В по-късен етап възникват генетични дефекти в делящите се паратиреоидни клетки, моноклонална пролиферация и автономизация на продукцията на ПТХ, което състояние се описва като третичен хиперпаратиреоидизъм.

Нерядко заболяването се съпътства и усложнява от дефицит на витамин Д. Честотата и тежестта на ВХПТ се увеличава с отпадането на бъбречната функция и води до прогресираща минерална костна болест – усилена костна загуба, нарушена минерализация, повишен фрактурен риск.

ВХПТ при ХБЗ е само една от проявите на метаболитните костни нарушения при СКД-МВД. ВХПТ е сериозен здравен проблем и през 2009 г. KDIGO издава препоръки за ХБЗ с метаболитна костна болест (СКД-МВД). Препоръките са обновени през 2017 г, следват строг процес на преглед и оценка на доказателствата, на базата на систематични обзори на резултатите от клинични проучвания. Познаването, превенцията и лечението на ВХПТ при ХБЗ са важни поради това, че нарушеното равновесие в минералния метаболизъм се свързва с повишен фрактурен риск, инвалидизация и смъртност при тази група пациенти. Но много по-важното е, че всички компоненти на ВХПТ (хиперфосфатемия, висок ПТХ, FGF23, уремия, ацидоза) са пряка причина за повишение на сърдечносъдовите събития и смъртността.

### 3. Диагноза

Измерването на повишен ПТХ на фона на нисконормално или понижено серумно калциево ниво е достатъчно за поставяне на диагнозата ВХПТ. В диференциалнодиагностичен план обаче трябва да се има предвид псевдохипопаратиреоидизъм, който е рядък, но може да се наблюдава в клиничната практика.

*Задължително се изследват:*

- бъбречна функция
- серумни неорганични фосфати
- 24-часова калциева екскреция
- серумно ниво на витамин Д

*Етиологично ВХПТ се изяснява при намиране на:*

- ниско ниво на витамин Д
- анамнеза за хроничен диаричен синдром
- немотивирана редукция на тегло

- прием на хелатиращи препарати
- висока калциурия
- намалена гломерулна филтрация

При леки форми и кратка продължителност на ВХПТ липсва клинична симптоматика. При по-тежко и продължително заболяване клиничната картина се доминира от проявите на остеомаляция.

При ХБЗ умереното повишение на ПТХ може да отразява адаптивен отговор към отпадащата бъбречна функция поради неговия фосфатуричен ефект и увеличаващата се костна резистентност към ПТХ. Оптималният прицелен интервал, в който да се поддържа нивото на ПТХ обаче все още не е ясен.

Проучвания, публикувани през последните години демонстрират асоциация между абсолютната костната минерална плътност (КМП) и годишното спадане на КМП на проксимален фемур и фрактурния риск при пациенти с ХБЗ G3a – G5. Това дава основание при пациентите с ХБЗ да се препоръчва остеодензитометрия – двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) веднъж годишно. За предпочитане е измерване на бедро, защото калцираната аорта (очаквано при тези болни) би попречила за точната оценка на резултата при измерване на гръбначен стълб. Не се препоръчва рутинно изследване на маркери на костния обмен (костно формиране или костна резорбция).

**Таблица 1.** Интервали за лабораторно проследяване на серумните показатели (месеци)

Степен на ХБЗ	Са	PO4	PTH	Алкална фосфатаза
G3a-3b	6-12 м	6-12 м	Според изходните нива и прогресията на ХБЗ	-
G4	3-6 м	3-6 м	6-12 м	12 (по-често при с повишен ПТХ)
G5 и G5D	1-3 м	1-3 м	3-6 м	12 (по-често при повишен ПТХ)

Важна цел на изследването при пациенти с ХБЗ G3a – G5D е оценката на сърдечносъдовия риск. Препоръчва се да се приемат образни изследвания (латерална рентгенография на корем и ехокардиография) за изключване на съдови или клапни калцификати. Откриването на такива, категоризира пациентите в група с най-висок риск.

#### 4. Лечение

**Лечението при пациенти с ВХПТ, които не се дължи на ХБЗ, изисква отстраняване на причината:**

- Коригиране на недостига на витамин Д – препарати, съдържащи холекалциферол (витамин  $D_3$ ) в доза според недостига. Добра ориентация дава следната формула:  
Дневна доза холекалциферол (международни единици) =  $(30 - \text{актуално ниво в ng/ml}) \times 100$ . При пациенти със затлъстяване, съпътстваща малабсорбция дозата се увеличава 1,5-2 пъти. Да се има предвид и възрастта на болния, като нуждите са по-големи при по-възрастните. Проследяването на ефекта става след 3-4 месеца. Изследват се серумни калций, неорганични фосфати, ПТХ, 25(ОН)D, 24-часова калциева екскреция.
- Намаляване на калциурията. Използва се хидрохлоротиазид – най-често в доза 12,5-25 mg дневно.
- Корекция на малабсорбционния синдром – безглутенова диета при глютеносензитивна непоносимост, лечение на хроничната диария, регулиране на чревната микрофлора. Същевременно се увеличава приемът на калций и при недостиг на витамин Д се добавя, както е описано по-горе.

**Целта на лечението на ВХПТ при пациенти с ХБЗ е комплексно и включва:**

- поддържане на нормални серумни нива на калций
- коригиране на хиперфосфатемията
- поддържане на нивата на ПТХ в прицелните граници според тежестта на ХБЗ.

Към момента няма категорично консенсусно становище относно нивата на ПТХ при СКД G3a - G5. Приема се, че при СКД G3a/b нивото на ПТХ би следвало да е в референтни граници за обща популация, при СКД G4-5 – до 2 пъти над горна референтна граница, а при СКД G5D – до 9 пъти над горна референтна граница.

## Калцитриол и аналози на витамин Д

Калцитриол и аналозите на витамин Д (paricalcitol, doxercalciferol – липсва в България, alfacalcidol) са в основата на лечението на ВХПТ при лица с ХБЗ от много години. Множество проучвания показват, че прилагането на калцитриол или аналози на витамин Д при пациенти с СКД-G3a-G5 води до супресия в нивата на ПТХ, предотвратяване на паратиреоидната хиперплазия и нейните скелетни последици.

Скорошни рандомизирани контролирани проучвания с витамин Д аналози не успяха да покажат подобрения в клинично-свързаните крайни цели, но показаха повишен риск от хиперкалциемия, като са възможни и допълнителни нежелани ефекти, свързани с увеличаване в серумните фосфати и нивата на FGF23. Съответно на това, към момента не се препоръчва рутинно използване на калцитриол или негови аналози при пациенти с СКД-G3a-G5. Трябва да се отбележи, че нива на ПТХ при участниците в публикуваните проучвания са умерено повишени и следователно терапия с калцитриол и аналози на витамин Д може да се обмисля при пациенти с прогресиращ и тежък ВХПТ. Калцитриол и активни метаболити на витамин Д са показани при пациенти с СКД G5 на хронично диализно лечение (СКД-G5D).

Лечението с калцитриол или витамин Д аналози трябва да се започва в ниска доза, независимо от изходните нива на ПТХ. Впоследствие дозата може да се увеличава постепенно съобразно отговора на ПТХ. Трябва да се избягва хиперкалциемия като прицелните нива на серумния калций са в долната половина на референтния интервал. При неконтролирана хиперфосфатемия дозата на тези препарати се намалява или приемът им се спира временно.

При наличие на съпътстващ дефицит на витамин Д, последният би следвало да се коригира според препоръките за общото население.

## Калцимитетици

Post hoc анализът на проучването EVOLVE показва, че въпреки че посоченото проучване не постига първичната си цел (намаляване на риска от смърт или клинично важни съдоби събития с cinacalcet спрямо плацебо при пациенти с СКD-G5D), при тези пациенти не може да се изключат потенциалните ползи на калцимитетите.

Калцимитетите са равностойни на калцитриола и аналозите на витамин Д и в KDIGO са изброени по азбучен ред.

Лечение с калцимитетици не е показано при нива на ПТХ пог 300 pg/ml или при хипокалциемия. Настъпване на хипокалциемия в хода на лечението е показание за прекратяване на приема на калцимитетика.

При липса на ефект от медикаментозната терапия и трайни нива на ПТХ над 600 pg/ml се обсъжда паратиреоидектомия. Обемът на операцията се определя от броя и обема на увеличените ПЩЖ.

## Фосфат-понижаваща терапия

Лечението на пациенти с СКD G3a - G5D и хиперфосфатемия цели достигане на нормални серумни нива на неорганични фосфати. Хиперфосфатемията се асоциира с повишен риск от сърдечносъдоби събития и по-висока смъртност. Няма доказателства за полза от фосфат-понижаващо лечение при пациенти с СКD G3a-G4, чиито серумни фосфатни нива са в референтния интервал. Към момента се препоръчва лечение само при тези, при които се установява трайна или прогресираща хиперфосфатемия, в по-голяма степен при СКD-G5D.

### **Лечението на хиперфосфатемията включва:**

– Спазване на нискофосфатна диета. Нискофосфатната диета е нискобелтъчната диета и се прилага при ХБЗ до стадии G5. При стадий G5D се препоръчва високобелтъчна диета, която по принцип е и с високо съдържание на фосфати. Болните трябва да получат точна информация за съдържанието на белтъци и фосфати в храната, за да формират диета с високо белтъчно съдържание и намалено фосфатно. За предпочитане е хранителен режим с по-голямо количество растителна храна и по-малко животинска. Основание за тази препоръка е фактът, че фосфатите, свързани с фитати, са по-трудно усвоими. В този случай трябва да се контролира калиевото съдържание.

– При пациенти СКD-G5D – при незадоволителен ефект се прилагат фосфатни уловители (препарати, свързващи фосфатите).

### *Използват се два вида*

#### *Съдържащи калций:*

- Калциев карбонат – 600 mg. Калциев карбонат, обичайно по 500 mg с трите основни хранения. Към момента се прием, че е възможно по-високият калциев прием да се асоциира с повишен сърдечносъдов риск. По тази причина се препоръчва ограничаване на приложението на калций-съдържащи фосфатни уловители.
- Калциев ацетат

#### *Не-съдържащи калций:*

- Йонообменни фосфатни уловители: Себеламер по 800-1600 mg с всяко основно хранене (според нивото на фосфатемията).
- Себеламер хидрохлорид (странични явления)
- Себеламер карбонат (по-съвременен)
- Лантаниев карбонат – 400 mg при хранителен прием, съдържащ фосфати



## Хипопаратиреоидизъм

### Резюме на препоръките

Препоръка	Клас	Ниво
1. Диагноза хипопаратиреоидизъм е вероятна при понижено серумно ниво на калций, повишено ниво на неорганични фосфати и неадекватно нисък за нивото на серумния калций паратхормон (ПТХ).	-	-
2. Хроничен следоперативен хипопаратиреоидизъм е налице при задържане на хипокалциемията след шестия месец от операцията.	-	-
3. Изследване на семейството и генетични изследвания са обосновани при хипопаратиреоидизъм с неясна етиология.	-	-
4. Лечението цели поддържане на калциеви нива около или малко под долна референтна граница, нормална 24-часова калциева екскреция, нормални нива на неорганични фосфати, калциево-фосфорно производство до $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ и нормални нива на 25(OH)D.	II	C
5. На лечение подлежат всички пациенти с хроничен хипопаратиреоидизъм и изявена клиника със серумен калций под $2 \text{ mmol/l}$ . При безсимптомни пациенти със серумен калций между $2$ и $2,12 \text{ mmol/l}$ може да се предложи лечение с оглед на възможно подобрение в качеството на живот.	II	C
6. Лечението включва калциеви препарати и активни метаболити на витамин D.	II	C
7. Персистиращата хиперфосфатемия налага нискофосфатна диета или фосфатен уловител.	II	C
8. При хиперкалциурия може да се препоръча тиазиден диуретик.	II	C
9. Бременни и кърмещи жени с хипопаратиреоидизъм се лекуват по същия начин като останалите пациенти. Препоръчва се проследяване на йонизиран калций на 2-3 седмици.	II	C
10. Проследяването на показателите на калциево-фосфорната обмяна се прави на 1-2 седмици след включване или промяна на лечението и на 3-6 месеца след постигане на стабилни гози.	II	C
11. Лечението при псевдохипопаратиреоидизъм има сходни цели и се провежда както това при хипопаратиреоидизъм.		

## 1. Определение

Хроничният хипопаратиреоидизъм е състояние, което се характеризира с понижено серумно ниво на калций, повишено ниво на неорганични фосфати и неадекватно нисък за нивото на калция серумен паратхормон (ПТХ). Хипопаратиреоидизмът е рядко заболяване и е регистриран като таква от Европейската комисия през 2014 г. Синдромите на нечувствителност към ПТХ (псевдохипопаратиреоидизъм) имат сходна лабораторна и клинична изява, но нивото на ПТХ е повишено.

## 2. Етиология и честота

- Най-честата причина за хроничен хипопаратиреоидизъм е операция на щитовидната жлеза или паращитовидните жлези. Хипопаратиреоидизъм се описва след 0,12-4,6% от операциите на предната част на шията. Между 2% и 10% от преживелите тиреоидектомия развиват хроничен хипопаратиреоидизъм. Тези широки граници се определят в известна степен от обема на хирургическата интервенция и от опита и броя операции от даден тип, извършвани в съответния център за единица време. Състоянието се изявява с хипокалциемия, настъпваща в първите часове или дни след операцията. До 36% от повторните хоспитализации до един месец след операция на щитовидната жлеза се дължат на минерални нарушения и хипокалциемия. При 40-60% от случаите хипокалциемията е преходна и отзвучава за 4-6 седмици. Хипопаратиреоидизмът е протрахиран при останалите пациенти и при 15-25% би могъл да остане траен (хроничен). Вероятността за траен хипопаратиреоидизъм зависи от броя на останалите след операцията интактни ПЩЖ – 16% при останали една или две, 6% при три и 2,5% при четири. Вероятността за постоперативен (преходен или траен) хипопаратиреоидизъм зависи от наличието на предоперативен дефицит на витамин Д, от типа и обема на операцията.
- Автоимунен хипопаратиреоидизъм – изолиран или в рамките на комплексен автоимунен синдром, например автоимунен полигландуларен синдром тип 1.

- Съществуват и вродени форми в резултат на мутации в гените за ПТХ, калциевия рецептор, G-протеин 11 и други.
- Редки причини за хипопаратиреоидизъм са увреждане от инфилтративни заболявания (туморни метастази, фиброзиращ тиреоидит, саркоидоза), отлагане на метални йони (болест на Уилсън, хемохроматоза), високи дози йонизиращо лъчение.
- Преходен хипопаратиреоидизъм, несвързан с операция, се описва при масивни изгаряния и тежки остри заболявания. Състояния на хипомагнезиемия и хипермагнезиемия се асоциират с функционален хипопаратиреоидизъм.

Честотата на хипопаратиреоидизъм в популацията зависи от броя на операциите на щитовидна жлеза и други структури на шията и варира в широки граници. За САЩ например се съобщава болестност от 37/100 000, за Дания – 25,3/100 000 население, за Италия – 27/100 000, Шотландия – 40/100 000. Постоперативният хипопаратиреоидизъм съставлява между 60% (Шотландия) и 90% (Дания) от всички регистрирани случаи. През последните десетилетия се описва значимо намаляване на честотата на заболяването.

### 3. Клинична изява

Хипопаратиреоидизмът е състояние, което води до понижено качество на живот и двукратно повишен риск от сърдечно-съдови заболявания и смърт. Причините за увеличената смъртност не са напълно ясни, но вероятно са свързани поне отчасти с високите фосфати и в някои проучвания се изявяват само при пациентите с неоперативен хипопаратиреоидизъм.

Хипокалциемията предизвиква намаляване на прага на деполяризация на аксона и нервно-мускулна хипервъзбудимост. Клиничните проявления на хипопаратиреоидизма се изразяват в мускулни потрепвания, спазми, гърчове, ангажиращи скелетната и висцералната мускулатура, нервнопсихични симптоми – отпадналост, замаяност, разгрознителност, тревожност, депресия,

епилепсия и кардиологични усложнения – удължен QT интервал и риск от камерни аритмии. Високото серумно ниво на неорганични фосфати увеличава риска от нефролитиаза и нефрокалциноза, както и хронично бъбречно заболяване.

Тежестта на симптомите зависи от скоростта на настъпване на хипокалциемията, абсолютното ниво на калция и индивидуални особености на пациента. Остра хипокалциемия се наблюдава в ранния следоперативен период или при спиране на лечението при доказан и лекуван хипопаратиреоидизъм. Остро настъпилата хипокалциемия е спешно състояние, което носи риск от генерализирани гърчове, ларинго- и бронхоспазъм, нарушение в съзнанието и остра сърдечна недостатъчност.

#### 4. Диагноза

*Клиничната оценка включва:*

- анамнеза за операция в областта на шията
- тръпненя, мравучканния, мускулни спазми
- оглед за спонтанни и провокирани мускулни потрепвания
- тестове на Хвостек и Трусо за латентна тетания
- рентгенография на глава за търсене на калцификати в базалните ганглии
- ехография на бъбреци за изключване на нефрокалциноза, нефролитиаза и структурни промени в паренхима
- При несигурна диагноза е показана електромиография (EMG)

*Диагнозата се основава на съчетанието на:*

- хипокалциемия с ниво на коригиран общ серумен калций пог  $2,0 \text{ mmol/l}$  или йонизиран калций пог  $1,0 \text{ mmol/l}$  и
- серумен ПТХ пог  $15 \text{ pg/ml}$  при най-малко две изследвания през поне двуседмичен интервал. Поради различия в използваните методики за измерване на ПТХ, нисконормални нива в съчетание с хипокалциемия също са показателни за хипопаратиреоидизъм и позволяват ясно разграничаване от псевдохипо-

паратиреоидизъм или вторичен хиперпаратиреоидизъм.  
Препоръчително е да се използват второ и трето поколение методи за измерване на ПТХ.

Задължително е да се изследват бъбречна функция чрез определена размера на гломерулна филтрация, ниво на 25(OH)D и 24-часова калциева екскреция. Допълнителни изследвания като нива на 1,25(OH)2D, маркери на костен обмен и измерване на костна минерална плътност допълват картината, но не са нужни за поставяне на диагнозата.

При неоперирани пациенти, при които се установява за първи път хипопаратиреоидизъм, би следвало да се изключи аутоимунна увреда на груга ендокринна жлеза, да се снесе фамилна анамнеза и да се изследват роднините от първа линия за изключване на генетични форми на заболяването.

## 5. Лечение на хроничен хипопаратиреоидизъм

*Целите на лечението на хипопаратиреоидизма са:*

1. Елиминиране на клиничните прояви на заболяването
2. Поддържане на серумните калциевы нива до и около голяна референтна граница – типично малко над 2,0 mmol/l.
3. Поддържане на калциево-фосфорното произведение до 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>
4. Избягване на хиперкалциурия
5. Избягване на хиперкалциемия
6. Предотвратяване на отлагането на калциевы соли в бъбреците и други тъкани и органи извън скелета.

Към момента няма клинично приложимо хормон-заместващо лечение за широка употреба, което отличава хипопаратиреоидизма от практически всички груги състояния на хормонален дефицит в ендокринологията. Рекомбинантен човешки ПТХ (1-84) е одобрен за употреба при пациенти с хроничен хипопаратиреоидизъм, които не могат да постигнат прицелните нива на серумен и уринен калций с конвенционална терапия. Има данни,

че приложението на ПТХ (1-84) е свързано с подобро качество на живот, намаляване на нуждите от прием на калций и добър профил на безопасност. Понастоящем обаче няма достатъчно данни за дългосрочно предимство от приложението на ПТХ и то не се препоръчва като стандарт на лечение.

Лечението на хроничния хипопаратиреоидизъм, независимо от етиологията, включва приложение на калциеви препарати, активни метаболити на витамин Д и други средства.

## **Лечение на хипокалциемията**

### ***Приложение на калциеви препарати/висококалциева диета***

Лечението на хроничната хипокалциемия включва непрекъснат прием на калций-съдържащ препарат. Най-подходящ и често използван е калциевият карбонат. Съдържанието на елементарен калций в калциевия карбонат е 40% (теглолни). Недостатък на препаратите, съдържащи калциев карбонат е нуждата от кисела среда за дисоциация на солта и усвояване на калция. Приложението на калциев карбонат не се препоръчва при пациенти с хипо/ахлорхидрия, такива, които приемат инхибитори на протонната помпа или съобщават за провокирана от медикамента констипация. В такива случаи карбонатът може да се замени с калциев цитрат. Съдържанието на калций в молекулата на калциевия цитрат е 21%. Не се препоръчва използване на препарати на основата на калциев фосфат.

Дозата на калциевия препарат се разпределя по време на основните хранения и обичайно е по 500-1000 mg три пъти дневно като в редки случаи се налага увеличаване до 9 g дневно. Паралелно се препоръчва богат на калций хранителен режим – мляко и млечни продукти, листни зеленчуци (спанак), ядки, семена, варива. Потенциален недостатък на висококалциевата диета е съпътстващото високо съдържание на фосфати.

## **Активни метаболити на витамин Д**

Липсата или ниското ниво на ПТХ и високите серумни фосфати водят до намалена активност на 1-алфа хидроксилазата

в бъбрека и намалена синтеза на калцитриол. По тази причина предпочитаната форма на витамин Д за лечение при пациентите с хипопаратиреоидизъм е калцитриол. Плазменият полуживот на калцитриол е 5-8 часа, максимална плазмена концентрация се достига 3-6 часа след приложението му и калциемията нараства 1-3 дни по-късно. Дозата на калцитриол при лечение на хипопаратиреоидизъм обичайно е между 0,5 и 2 mcg дневно, но понякога са нужни и по-високи дози. Като алтернатива може да се използва алфакалцидол в доза 0,5-4 mcg, който се метаболизира в черния гроб до калцитриол. Началото на действието му е 1-3 дни след започване на лечението като калциемията нараства по-бавно, отколкото с калцитриол. Използва се също дихидротахистерол в доза 0,3-1 mcg. Дихидротахистеролът е с по-дълъг полуживот и има описани случаи на тежка хиперкалциемия с развитие на бъбречна недостатъчност.

В случай на невъзможност за приложение на активен метаболит може да се използва холекалциферол в доза 25000-200000 единици дневно. Ефектът настъпва по-бавно,

## Контрол на хиперфосфатемията

Хиперфосфатемията при хипопаратиреоидизъм изисква спазване на нискофосфатна диета. При персистиране на високи фосфатни нива би могло да се увеличи дозата на калциев карбонат, който служи като фосфатен уловител. При неуспех към терапията може да се добави себеламер – по 800 mg с всяко основно хранене.

## Други

- Високата калциева екскреция увеличава риска от нефролитиаза и нефрокалциноза, както и от мекотъканни калциеви отлагания, ако се съпътства от нарастване на калциево-фосфорното производство.
- При висока калциева екскреция е уместно да се намали калциевият прием и да се препоръча ниско-натриева диета. Може да се добави и тиазиден диуретик, например хидрохлоротиа-

зиг в доза 25-100 mg дневно в един или два приема. Възможно е нарастване на калциемията и нужда от корекция на калциевия прием. Приложението на тиазиден диуретик налага следене на серумните нива на калий и магнезий поради риск от хипокалиемия и хипомагнезиемия. При регистриране на хипомагнезиемия, се препоръчват перорални магнезиеви препарати. При персистиращо ниски магнезиеви нива би могло да се добави амилорид.

- Витамин Д – при пациенти с недостиг на витамин Д би следвало да се прилага холекалциферол (витамин  $D_3$ ) в доза, която да осигури нива, препоръчителни за здрави лица – над 30 ng/ml.

### Лечение на остра хипокалциемия

Показания за лечение на остра хипокалциемия при хипопаратиреоидизъм са изразени тетанични феномени, ларинго- и бронхоспазъм, удължен QT интервал, нарушено съзнание.

- Лечението се осъществява с разтвор на калциев глюконат (90 mg елементарен калций в 10 ml). Две ампули, разреждени с физиологичен разтвор до 50 ml могат да се вляят за 10-20 минути. За поддържане на калциемията се прилага по-бавна инфузия. Ампулите се разреждат с физиологичен разтвор или 5% глюкозен разтвор за постигане на концентрация 1 g елементарен калций в 1000 ml разтвор. Скоростта на вливане е 50-100 ml/h, което би следвало да отговаря на 0,5-1,5 mg/kg тегло калций на час. Целта е овладяване на клиничната симптоматика и достигане на калциемия около 2 mmol/l.

- Същевременно се започва перорално приложение на калций като калциев карбонат или цитрат и калцитриол по 0,25-0,5 mcg два-три пъти дневно.

При остро настъпила хипокалциемия, особено без предхождащи данни за хипопаратиреоидизъм, е необходимо да се изключи хипомагнезиемия като причина за неадекватната секреция на ПТХ. След овладяване на остроото състояние и преминаване на перорално лечение пациентът подлежи на проследяване в следващите седмици поради риск от рецидив на тетанията.



## Бременност и кърмене

Лечението на хипопаратиреоидизъм по време на бременност следва да бъде сходно с това при небременни лица – с калциеви препарати и активни метаболити на витамин Д. Препарат на избор е калцитриол поради краткия му полуживот. При част от бременните нуждите нарастват след 20 гестационна седмица, което налага титриране на дозите.

Препоръчва се проследяването при бременни жени се прави с измерване на серумните нива на йониран, а не общ калций поради промените в серумната концентрация на албумина. Като алтернатива може да се използва коригиран калций.

Лактиращата млечна жлеза секретира значителни количества ПТХ-свързан протеин. Този хормон увеличава значимо костната резорбция и постъпването на калций от костта в циркулацията. Това налага проследяване на калциевите нива и намаляване на дозата на приемания калций и калцитриол веднага след раждането за избягване на хиперкалциемия.

## 6. Проследяване

- Серумните нива на калций и неорганични фосфати и уринната калциева екскреция в началото на лечението се следят на 1-2 седмици, а след постигане на трайни дози и стабилни калциеви нива – на 3-6 месеца, заедно с измерване на урея, креатинин, магнезий в серум.
- Клиничното състояние на пациента се оценява на шест месеца за оценка на качеството на живот и настъпили усложнения.
- При персистираща хиперкалциурия, намаляване размера на гломерулната филтрация или анамнеза за бъбречнокаменна болест е уместно ехографско проследяване на бъбреците.
- Не е необходимо рутинно измерване на костна минерална плътност. Костният обмен при хипопаратиреоидизъм е намален, и най-често е налице хиперминерализация. При повечето пациенти КМП е нормална или по-висока от очаквана

- та и има лоша предиктивна стойност за фрактурния риск.
- За момента няма доказателства за полза от приложение на антирезорбтивно лечение при пациенти с хипопаратиреоидизъм и ниска костна минерална плътност, отговаряща на критериите за остеопороза.

## Псевдохипопаратиреоидизъм

### 1. Определение, етиология и патогенеза.

Псевдохипопаратиреоидизъм (ПХП) представлява група от рядки вродени заболявания, които се характеризират със запазена паратиреоидна продукция, нормална бъбречна функция и нарушена чувствителност (резистентност) на прицелните клетки към ПТХ. Разграничават се четири типа псевдохипопаратиреоидизъм (Ia, Ib, Ic и II). Типове Ia и Ib се дължат на мутации в алфа-субединицата на Gs-протеинния комплекс – GNAS (20q13.2-q13.3). Дефектът при Ic не е известен, а за тип II се смята, че е придобит и се асоциира с дефицит на витамин Д. ПХП се среща спорадично или се унаследява по автозомно-доминантен модел с импринтинг, определян от родителя, от който е получен мутантният алел. Честотата на заболяването е около 1/150 000-1:300 000.

### 2. Диагноза

Клиничната картина се различава според типа ПХП и на унаследяването.

- ПХП Тип Ia при унаследяване от майката се наблюдава разгърнатата клинична картина с резистентност към всички хормони, чиито рецептори са свързани с Gs протеини. Състоянието се нарича Олбрайтова херeditарна остеодисстрофия (АНО). Характеризира се с нисък ръст, къса шия, центрипетално затлъстяване, къси IV-V метатарзални и метакарпални кости, умствено изоставане, мекотъканни и интракраниални калцификати. Може да е налице хипотиреоидизъм, късен пубертет. Лабораторната констелация включва хипокалциемия, хиперфосфатемия и висок ПТХ. При унаследяване от бащата се наблюдава АНО, но няма хипокалциемия и състоя-

нието се нарича псевдо-псевдохипопаратиреоидизъм.

- ПХП тип Ib се изявява с хипокалциемия, хиперфосфатемия и повишен ПТХ, но няма АНО
- ПХП тип Ic се проявява с АНО, умствено изоставане, хипокалциемия, хиперфосфатемия и повишен ПТХ.
- ПХП тип II се проявява с хипокалциемия, хиперфосфатемия, повишен ПТХ, екстраосални калциеви отлагания, но без описаните при другите форми прояви.

### 3. Лечение

Лечението на ПХП е сходно с това при хипопаратиреоидизъм и цели поддържане на нисконормални серумни калциеви нива, контрол на хиперфосфатемията при периодично следене на калциевата екскреция за поява на хиперкалциурия.

- Активни метаболити на витамин Д (калцитриол, алфакалцидол)
- Калциеви препарати
- Нискофосфатна диета, а при нужда фосфатен уловител – калциев карбонат, себеламер.

При засягане на другите хормонални оси се прилага хормон-заместващо лечение в съответни дози.

1. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005 Jan-Feb;11(1):49-54.
2. **Rao SD.** Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec;32(6):773-780. doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003.
3. **Almqvist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A.** Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018 Sep;105(10):1313-1318. doi: 10.1002/bjs.10843.
4. **Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE.** Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
5. **Bilezikian JP, Brandi M, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, Rubin MR, Winer KK, Liberman UA, Potts JT Jr.** Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2313-24. doi: 10.1210/jc.2015-3910.
6. **Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr.** Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
7. **Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F.** Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 May 19;2:16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33.
8. **Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM;** European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-062.
9. **Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT Jr.** Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2273-83. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
10. **Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Marcucci G, Cipriani C, Pepe J, Raglianti M, Minisola S, Brandi ML.** Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. *Calcif Tissue Int.* 2018 Aug;103(2):144-150. doi: 10.1007/s00223-018-0405-5. Epub 2018 Mar 8. *PubMed PMID:* 29516129.
11. **Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, Cianferotti L, Brandi ML, Minisola S.** The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int.* 2017 Mar;100(3):278-285. doi: 10.1007/s00223-016-0222-7. *Epub 2016 Dec 24. PubMed PMID:* 28012105.
12. **Clarke BL.** Epidemiology and Complications of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Dec;47(4):771-782. doi: 10.1016/j.eccl.2018.07.004. *Epub 2018 Oct 11. Review. PubMed PMID:* 30390812.
13. **Fraser WD.** Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):145-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
14. **Iglesias SG, Dominguez MLM, Herrero EF, Martínez-Pueyo JI, Arroba CM, Diaz-Guerra GM, Hawkins Carranza F.** Trabecular bone score and bone mineral

density in patients with postsurgical hypoparathyroidism after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2019 Apr;165(4):814-819. doi: 10.1016/j.surg.2018.10.034. Epub 2018 Dec 13. PubMed PMID: 30554726.

15. **Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R, D,Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP.** Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-.

16. **Khan AA, Koch C, Van Uum SHM, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, Marcocci C, Rejnmark L, Rizzoli R, Shrayyef MZ, Thakker RV, Yildiz BO, Clarke B.** Standards of Care for Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1. pii: EJE-18-0609.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0609.

17. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009; 76(Suppl 113):S1-S130.

18. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.** 2017 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017; 7 (Suppl): 1-59.

19. **Macfarlane DP, Yu N, Leese GP.** Asymptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 May;76(2):120-7. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.001.

20. **Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML.** Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 May;16(5):617-625. doi: 10.1080/14740338.2017.1311322.

21. **Mihai R, Sitges-Serra A.** Multigland primary hyperparathyroidism—frequently considered, seldom encountered. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Dec;400(8):863-6. doi: 10.1007/s00423-016-1373-8. Epub 2016 Jan 20. PubMed PMID: 26791744.

22. **Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, Snyder SK, Stack BC Jr, Sunwoo JB, Wang MB.** American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309.

23. **Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H.** Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013 Dec;28(12):2570-6. doi: 10.1002/jbmr.2004.

24. Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), *Kidney International Supplements (2017) 7*, 1-59

25. **Rao SD.** Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):773-780. doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003.

26. **Rios-Diaz AJ, Zheng R, Thibault DP, Crispo JAG, Willis AW, Willis AI.** Understanding nationwide readmissions after thyroid surgery. *Surgery*. 2019 Feb; 165(2):423-430. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.007.

27. **Shane E, Berenson J.R, Rosen C.J, Multer J.E.** Treatment of hypercalcemia. 2017 Dec 06. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia>
28. **Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP.** Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):593-607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004.
29. **Syed H, Khan A.** Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med.* 2017 Jun 30;127(6):438-441. doi: 10.20452/pamw.4029.
30. **Tabacco G, Naciu AM, Maggi D, Santonati A, Pedone C, Cesareo R, Bosco D, Gaspa G, Napoli N, Pozzilli P, Manfrini S, Palermo A.** Cardiovascular Autonomic Neuropathy as a New Complication of Postsurgical Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2019 Mar;34(3):475-481. doi: 10.1002/jbmr.3623.
31. **Tachibana S, Yokoi T, Sato S, Yanase T, Yamashita H.** Surgically proven normocalcemic primary hyperparathyroidism: speculation of the possible role of estrogen in the etiology of this disease in premenopausal women. *Intern Med.* 2013;52(7):781-5. Epub 2013 Apr 1. *PubMed PMID:* 23545675.
32. **Teshima M, Otsuki N, Morita N, Furukawa T, Shinomiya H, Shinomiya H, Nibu KI.** Postoperative hypoparathyroidism after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Dec;45(6):1233-1238. doi: 10.1016/j.anl.2018.04.008. Epub 2018 May 7. *PubMed PMID:* 29747960.
33. **Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L.** Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013 Nov;28(11):2277-85.
34. **Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L.** The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Sep;30(9):1738-44.
35. **Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L.** Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Jun;88(6):838-847. doi: 10.1111/cen.13593. Epub 2018 Apr 3. *PubMed PMID:* 29520810.
36. **Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP.** Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Feb;90(2):285-292. doi: 10.1111/cen.13895. Epub 2018 Nov 20. *PubMed PMID:* 30375660.
37. **Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP.** A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2018 Mar;33(3):478-485. doi: 10.1002/jbmr.3329. Epub 2017 Nov 30. *PubMed PMID:* 29087618.
38. **Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasięka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE.** The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.

# ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПАРАЩИТОВИДНИТЕ ЖЛЕЗИ СА РАЗРАБОТЕНИ ОТ:

**Доц. Александър Димитров Шинков**, доктор по медицина  
Клиника по ендокринология, Катедра по ендокринология,  
Факултет по медицина, Медицински Университет, София

**Проф. Русанка Димитрова Ковачева**, доктор по медицина  
Началник Клиника по ендокринология, Катедра по  
ендокринология, Факултет по медицина,  
Медицински Университет София

**Проф. Кирил Христов Христов**, доктор по медицина  
Началник Клиника по ендокринология,  
Втора катедра по вътрешни болести,  
Медицински факултет, Медицински университет, Варна

**Доц. Мила Богданова Бояджиева**, доктор по медицина  
Клиника по ендокринология,  
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет,  
Медицински университет, Варна

**Проф. Анна-Мария Борисова**, доктор на медицинските науки  
Началник Клиника по ендокринология и болести на обмяната,  
Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“ София

**МИНИСТЕРСТВО НА  
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**ПРЕПОРЪКИ**  
за добра клинична  
практика при заболявания на  
паращитовидните жлези



**БЪЛГАРСКО  
ДРУЖЕСТВО  
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР НА РАБОТАТА ПО  
ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПАРАЩИТОВИДНИТЕ ЖЛЕЗИ**

**Проф. Анна-Мария Борисова**, доктор на медицинските науки  
Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,  
Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“  
Председател на Българско дружество по ендокринология (БДЕ)