

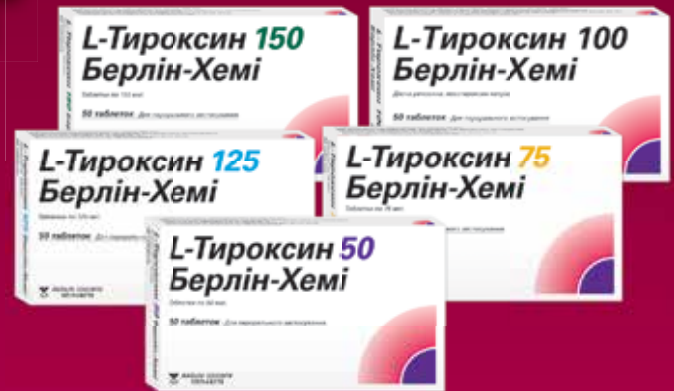
L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ



**Широкий вибір дози
таблеток левотироксину
без лактози¹**



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгіколат (тип А), гліцериди довголанцетові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТС Н03А А01.

Противпоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження (наприклад нелікований тиреотоксикоз). Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність. Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреоїдного засобу протипоказане.

Побічні реакції. З боку нервової системи. Тремор, псевдопухлина головного мозку, відчуття внутрішнього неспокою, безсоння, головний біль. З боку серця. Тахікардія, прискорене серцевиття, аритмія, розвиток стенокардії, миготлива аритмія, екстрасистолія. З боку травного тракту. Блювання, понос. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк. З боку репродуктивної системи. Порушення менструального циклу. Загальні порушення. Гіпергідроз, відчуття жару, підвищення температури тіла, втрата маси тіла, слабкість і судоми м'язів. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. За рецептом.

Клінічні характеристики.

Показання¹.

Назва препарату	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Показання					
Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози	так	так	ні	ні	ні
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Гіпотиреоз	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреоїдальної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	ні	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	ні
Еутиреоїдний зоб	ні	ні	так	так	так

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 09.04.2013 № 282

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glennicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282.

UA_L-Thyro_01-2017_V1_Print, Затверджено до друку 25.01.2017.



Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво в Україні – «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

С.М. Черенько, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів; віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів; завідувач відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Новини ендокринної хірургії: за матеріалами симпозиуму Європейського товариства ендокринних хірургів

6-8 квітня 2017 року, м. Оксфорд, Велика Британія



С.М. Черенько

Навесні цього року відбулася довгоочікувана подія – з 6 по 8 квітня в м. Оксфорд, Велика Британія, тривав черговий 8-й симпозиум Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES-2017). Попередній конгрес ESES, проведення якого планувалося в Стамбулі в 2016 році, було скасовано через можливість вчинення терористичних атак і загрозу для життя його делегатів. Тож найдосвідченіші ендокринні хірурги Європи – фахівці найвищого рівня – не збиралися на свій конгрес два роки. Утім, це позитивно позначилося на рівні наукових доповідей: у ході конференції було порушено чимало гострих проблем галузі. На відміну від попередніх симпозиумів на нинішньому заході було оприлюднено цілу низку нових здобутків і розробок, які викликали жваві дискусії у сесійній залі та в кулуарах.

Лейтмотивом конференції було хірургічне лікування субклінічних варіантів ендокринних захворювань, але практично всі ключові напрями ендокринної хірургії знайшли відображення в доповідях провідних лідерів галузі та в усіх повідомленнях делегатів – від мікрокарцином щитоподібної залози (ЩЗ) й нормокальцемічного первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ) до прихованого синдрому Кушинга та первинного гіперальдостеронізму. Не залишилися без уваги питання технічного забезпечення операцій на ендокринних органах, а також основи патогенезу первинного гіперальдостеронізму.

Наразі хочемо спинитися саме на новітніх оригінальних розробках в галузі ендокринології та ендокринної хірургії, про які ще не чули наші лікарі.

По-перше, здивувала швидкість, з якою винахід флуоресценції прищитоподібних залоз перейшов із лабораторних досліджень до практичного застосування та серійного виробництва обладнання. Йдеться про ефект спонтанної флуоресценції (випромінювання в інфрачервоному діапазоні хвиль), яка притаманна паратиреоїдній тканині після опромінення ультрафіолетовим спектром світлових хвиль під час операції на щитоподібній та прищитоподібних залозах. Незважаючи на те що перше повідомлення про це з'явилося усього лише кілька років тому, вже сьогодні французька компанія пропонує серійне обладнання для операційних в ендокринній хірургії, яке дає змогу в реальному часі інтраопераційно візуалізувати прищитоподібні залози. Це полегшить фахівцям пошук атипично розташованих залоз, виявлення додаткової залози, що особливо актуально в хірургії первинного та вторинного гіперпаратиреозу, надто у випадках повторних втручань. До обмежень цієї технології належить можливість хибного випромінювання (меншої інтенсивності) від бурого жиру та вікрилових хірургічних ниток. Цікаво, що навіть видалена прищитоподібна залоза (на препараті ЩЗ або окремо) зберігає здатність до індукованого ультрафіолетом випромінювання іще протягом 1 год, що дає змогу хірургу переконатися, що випадково не були видалені прищитоподібні залози під час тиреоїдної операції чи дисекції лімфатичних вузлів ший. Іще одним обмеженням є необхідність досить поверхневого розташування прищитоподібних залоз для сприймання ультрафіолетових хвиль – не глибше 3 мм від поверхні опромінення.

Та найбільш «вузьким» місцем технології індукції автофлуоресценції прищитоподібних залоз ультрафіолетовим опроміненням є неможливість оцінити життєздатність цих маленьких ендокринних залоз у процесі маніпуляцій із ними під час операції. Адже причиною післяопераційного гіпопаратиреозу та стійкої гіпокальцемії найчастіше стає саме ішемія залоз, а не їх випадкове видалення.

Подолати цю проблему здатна інша технологія, пов'язана з флуоресценцією ендокринних залоз, а саме індукція флуоресценції після

внутрішньовенного введення індоціаніну зеленого (indocyanine green), який дає змогу візуалізувати прищитоподібні залози, їхні пухлини, а також інші ендокринні й неендокринні органи за специфічним сяянням в умовах ультрафіолетового опромінення, яке відбувається лише в добре васкуляризованих ділянках паренхіми. Тобто на екрані монітора, який сприймає сигнали з інфрачервоної камери, після введення флуоресцентної речовини та ультрафіолетового опромінення

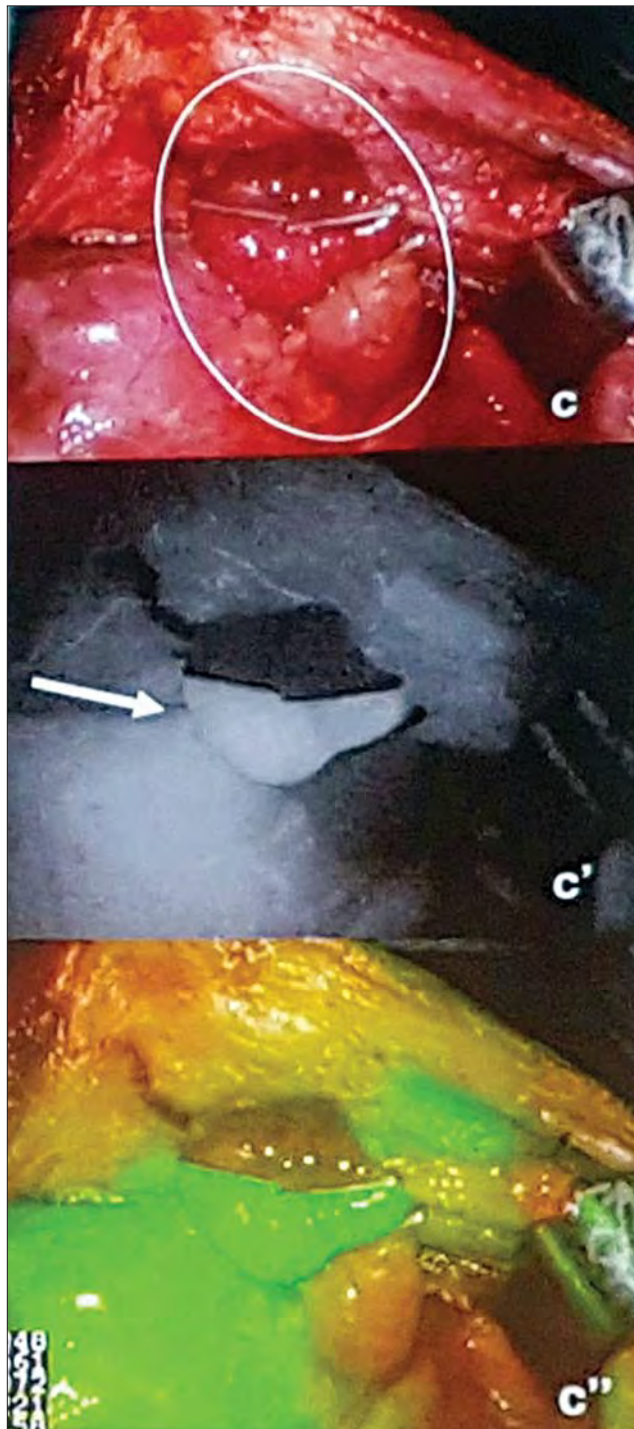


Рис. 1. Візуалізація прищитоподібної залози в межах операційної рани після введення флуоресцентної речовини (жива частина прищитоподібної залози позначена стрілкою)

в межах операційної рани буде видно лише життєздатний орган або його частину з чіткою межею між «живою» та «мертвою» тканиною (рис. 1). Це відкриває широкі можливості не тільки для оцінки життєздатності прищитоподібних залоз під час тиреоїдних та паратиреоїдних втручань, а й для візуалізації дрібних аденом у надниркових залозах (НЗ), визначення достатності кровопостачання залишку кори НЗ за її резекції. Цю технологію також використовують у пластичній та онкохірургії для оцінки життєздатності пересаженого шкірного клаптя, у пластиці молочних залоз тощо.

Іще одним із перспективних напрямів медичної радіології, який практично не розвинений в Україні, є розроблення нових радіофармацевтичних препаратів та ізотопів для функціональної скінтиграфії та позитронно-емісійної томографії (PET). Нові сполуки на основі аналогів соматостатину, мічених радіоактивними ізотопами лютецію та гацію, дають змогу не тільки візуалізувати з більшою ефективністю всі нейроендокринні пухлини та їхні метастази, а й доносити до осередків пухлини адекватну дозу радіоактивного випромінювання. Це дає змогу покращувати прогноз виживання пацієнтів із гастриномами, феохромобластомами, медулярним раком ЩЗ та іншими злоякісними новоутвореннями.

Докорінно має змінити підходи в діагностиці та лікуванні первинного гіперальдостеронізму технологія радіоізотопної PET-візуалізації функціонально активних пухлин (вузлів) НЗ за допомогою нової речовини ¹¹C-метомідату (¹¹C-metomidate).

Відомо, що в 60-70% випадків гіперальдостеронізм спричиняє не поодинокі пухлини однієї з НЗ (відома як синдром Кона, або аденома Кона), а двобічна вузликова гіперплазія обох залоз. При цьому для значної частини пацієнтів існує виражена асиметрія секреції альдостерону, яка дає змогу отримувати гарний лікувальний ефект після односторонньої адреналектомії (за умов видалення гіперсекретуючої залози). Необхідно лише визначити, який наднирник є джерелом виділення надлишку альдостерону. Це може бути навіть візуально незмінена НЗ за наявності пухлини (гормонально неактивної) в протилежній залозі (!), хоча зазвичай певна кореляція між структурними змінами в НЗ та її функціональною активністю притаманна для більшості пацієнтів.

Варіабельності патогенетичних форм первинного гіперальдостеронізму на підставі аналізу одного з найбільших у світі масивів клінічних спостережень був присвячений виступ професора С.М. Черенька, який укотре наголосив на важливості передопераційної верифікації патологічно гіперсекретуючого наднирника та ретельної латералізації процесу шляхом роздільного відбору крові з надниркових вен.

До сьогодні в арсеналі методів функціональної латералізації НЗ були відомі лише скінтиграфія з холестеролом, міченим I-131, і методика роздільного відбору крові з надниркових вен для порівняльного визначення концентрації альдостерону та кортизолу з обох боків та з нижньої порожнистої вени. Обидва методи мають певні недоліки. Перший метод – не вельми чутливий та високовартісний, другий (донедавна вважався золотим стандартом у латералізації НЗ за первинного гіперальдостеронізму) потребує дуже високої кваліфікації та досвіду лікаря-ангіографіста, забезпечення низки технічних умов та наявності сучасного обладнання. При цьому



частка хибних результатів може сягати 55%. До того ж це інвазивна методика з певним ризиком судинних ускладнень та розриву НЗ.

Докорінно новою технологією візуалізації вузла (аденоми) НЗ, що надмірно секретує альдостерон, є позитронно-емісійна томографія з накладанням на комп'ютерно-томографічне (КТ-) зображення (PET-СТ) із використанням ¹¹C-метомідату, за якої джерело надлишку альдостерону виявляється за інтенсивним світінням у межах збільшеної або навіть візуально нормальної НЗ (рис. 2). Порівняльні дослідження останніх років довели перевагу цього методу над роздільним відбором крові з надниркових вен, не кажучи вже про звичайну КТ. Методика дає змогу навіть розрізнити біологічно активні й неактивні «вузлики» в межах однієї НЗ. Міжнародні клінічні випробування методики наразі тривають.

Відомий британський учений, професор Моріс Браун під час свого виступу зробив порівняльну характеристику функціональної візуалізації та імуногістохімічного фарбування видалених препаратів НЗ у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом (із демонстрацією різної експресії генів CYP11B1 (11 β -гідроксилаза, яка необхідна для синтезу кортизолу) та CYP11B2 (альдостерон-синтаза) в клітинах альдостеронпродукуючих аденом і кортизолпродукуючих аденом, а також показав зв'язок між фенотипом альдостеронсекретуючих аденом і певними варіантами мутацій у генах, що кодують ферменти калієвих та кальцієвих каналів.

Це новий фундаментальний рівень розуміння природи первинного альдостеронізму. Лише через 60 років після відкриття Д. Коном (J. Conn) нового ендокринного синдрому – первинного гіперальдостеронізму – стало зрозуміло, чому одні аденоми

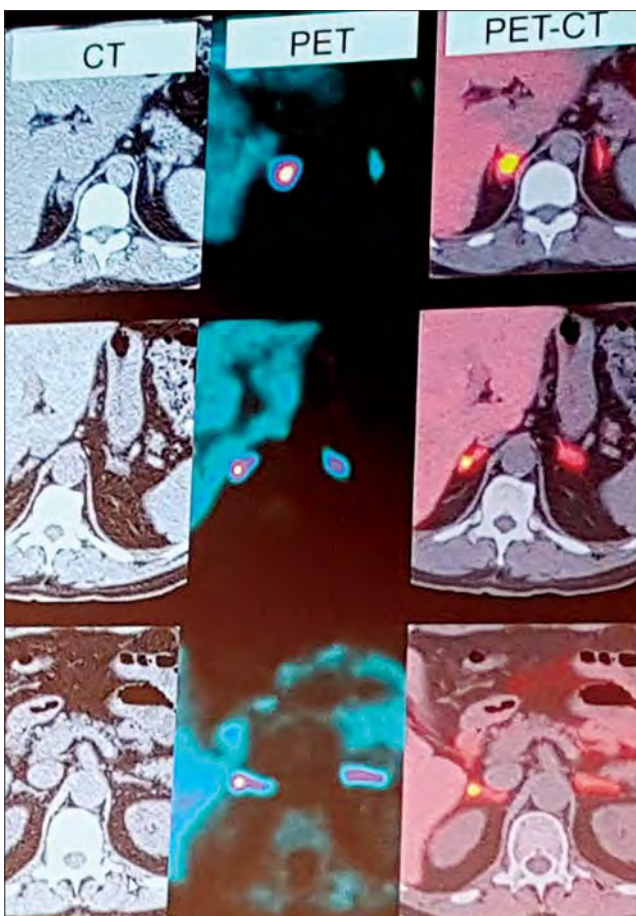


Рис. 2. Візуалізація аденоми НЗ шляхом PET-СТ

(так званий класичний синдром Кона) мають схильність до поєднаної секреції альдостерону та кортизолу, більший (2-3 см) розмір та відносно м'який перебіг, а інші викликають тяжкий гіперальдостеронізм із тяжкою артеріальною гіпертензією з вираженою гіпокаліємією за дуже малого діаметра аденом (0,5-1 см). Як було показано в попередніх роботах 2012-2016 років, для першого варіанта альдостером притаманне походження з клітин пучкової зони (які в нормі виробляють глюкокортикоїди) кори НЗ та специфічна мутація KCNJ5-гена, який кодує G-протеїн калієвих каналів. На відміну від цього більш агресивні та менші за розміром альдостероми походять із клітин клубочкової зони (виробляють мінералокортикоїди) надниркової кори та несуть мутацію гена ATP1A1 (кодує альфа одиницю натрій-калієвої аденозинтрифосфатази) або гена CACNA1D (кодує вольтажзалежний протеїн кальцієвих каналів).

Клінічна оцінка патологічних варіантів первинного гіперальдостеронізму також зазнала суттєвого перегляду. За даними низки клінік ендокринної хірургії, частка гіперплазії (дифузної або вузлової збільшення всієї кори НЗ) сягає 70-100% випадків навіть у разі наявності за результатами КТ або магнітно-резонансної томографії поодинокі аденоми з доведеним однобічним гіперсекреторним процесом. У межах однієї НЗ можуть існувати вузлики (аденоми) з різними мутаціями та секреторним потенціалом. Тому для ефективної операції необхідна не лише процедура роздільного відбору крові з надниркових вен, а й функціональна візуалізація шляхом PET. Водночас найавторитетніший у галузі аденалектомії професор-хірург із Німеччини Мартін Вальц пропонує звернути увагу на більш «прагматичний» підхід до хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму: видаляти НЗ з боку встановленої гіперсекреції, або з боку найбільших гіперпластичних змін, або доповнювати однобічну аденалектомію резекцією протилежної залози. Адаже клінічний та біохімічний ефекти після таких операцій маємо майже завжди, хоча повна нормалізація артеріального тиску спостерігається лише в 30-50% хворих.

Цікавою була секція з питань субклінічного синдрому Кушинга та результатів його хірургічного лікування. Зазначалося, що популяційні дослідження беззаперечно довели підвищений ризик передчасної смерті від серцево-судинних та інфекційних ускладнень для пацієнтів із тривалим надлишком (навіть помірним) кортизолу у крові. Несприятливий прогноз перебігу прихованого синдрому Кушинга пов'язують із ступенем пригнічення адреналектотропного гормону (АКТГ), рівнем супресії кортизолу після застосування дексаметазону, тривалістю захворювання, появою клінічних маркерів у вигляді зниження толерантності до глюкози, ожиріння, остеопорозу, гіпертензії.

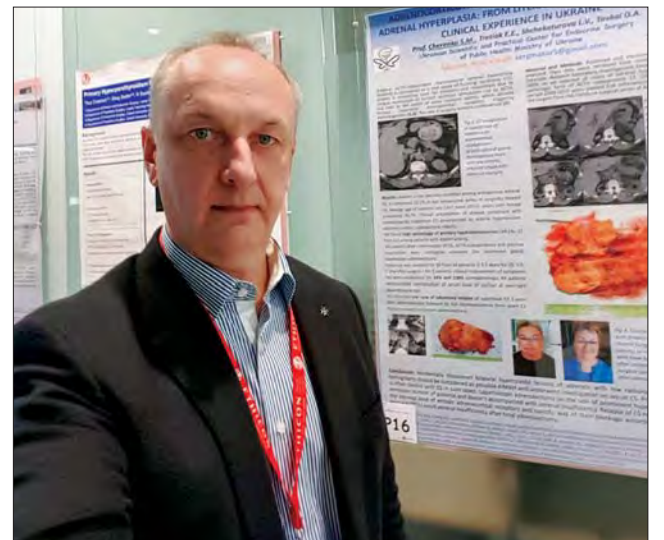
У ході симпозиуму доповідачі неодноразово порушували проблему патогенезу, поширеності та лікування такої особливої причини АКТГ-незалежного синдрому Кушинга, як двобічна гіперплазія НЗ. У разі хірургічного лікування цього стану пропонується виконувати субтотальні резекції НЗ (починаючи переважно з однобічної аденалектомії).

У стендовій доповіді професора С.М. Черенька із співавторами з Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації

ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ) був продемонстрований один із найбільших у світі масив пацієнтів (34 особи) із АКТГ-незалежною макронодулярною гіперплазією НЗ (так звана АІМАН хвороба), що були прооперовані з приводу синдрому Кушинга. Унікальною особливістю цих пацієнтів, як повідомили автори, є висока частота (44%) поєднаної гіперсекреції кортизолу й альдостерону гіперпластичними НЗ пацієнтів.

Дискусія щодо субклінічного синдрому Кушинга на симпозиумі в м. Оксфорді була дуже жвавою та багатогранною. Багато хто з доповідачів наголошували, що проблема прихованої, або помірної чи субклінічної, гіперкортизолемії зазвичай недооцінюється не тільки в загальній медичній практиці, а й у клінічній ендокринології. На відміну від очевидного синдрому Кушинга, добре відомого за особливими фенотипічними проявами і який трапляється нечасто – 2-3 випадки на 1 млн населення – й викликається переважно кортикотропіномами гіпофіза (аденоми НЗ є причиною лише 0,6% випадків явного синдрому Кушинга), субклінічний синдром Кушинга тільки за рахунок інциденталом НЗ може виникати в 1-2% популяції. Така поширеність зазначеної патології пояснюється кількістю інциденталом НЗ (1-10% залежно від віку) та частотою виявлення прихованої гіперкортизолемії серед інциденталом НЗ – 10-55%. В одному з останніх шведських досліджень частота субклінічного синдрому Кушинга серед інциденталом НЗ дорівнювала 45%. Більш імовірно виявити автономну гіперсекрецію кортизолу можна у випадках великих аденом (>2,5 см) та низької щільності на нативній КТ (<10 HU, Hounsfield Units, показник за шкалою Хаунсфілда).

За такої великої поширеності цього гормонального порушення вчених зацікавило питання: які ж наслідки для якості та тривалості життя пацієнта може мати помірною прихована гіперкортизолемія. Тим більше, що ризик переходу прихованого (субклінічного) синдрому Кушинга в явне захворювання є дуже малим.



Професор С.М. Черенько

На симпозиумі було оприлюднено переконливі дані щодо наслідків тривалого існування помірної автономної гіперсекреції кортизолу аденомами НЗ. У так званому Шеффілдському дослідженні інциденталом НЗ, яке проводили у Великій Британії, було показано, що навіть стабільна прихована гіперкортизолемія порівняно зі здоровими суб'єктами призводить до суттєвого підвищення ризику кардіоваскулярних захворювань, а у разі прогресування хвороби – до різкого збільшення (близько 30% порівняно із 7% за 7-10 років). Ще одним вражаючим показником небезпеки субклінічного синдрому Кушинга було стрімке зростання кумулятивної смертності навіть за невеликого перевищення порога кортизолу після нічної дексаметазонової проби: на 20% у групі пацієнтів із показником кортизолу 50-82 нмоль/л, на 25% за рівня 83-138 нмоль/л та більш ніж на 40% у групі з рівнем кортизолу після введення 1 мг дексаметазону на ніч >138 нмоль/л. Цікаво, що приріст смертності в групі пацієнтів із субклінічним синдромом Кушинга порівняно зі смертністю у загальній популяції Великої Британії відбувався за рахунок

Продовження на стор. 20.

С.М. Черенько, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів; віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів; завідувач відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Новини ендокринної хірургії: за матеріалами симпозиуму Європейського товариства ендокринних хірургів

6-8 квітня 2017 року, м. Оксфорд, Велика Британія

Продовження. Початок на стор. 18.

циркуляторних причин та інфекційних хвороб. Дослідники схиляються до думки, що кардіо-васкулярні захворювання можуть бути пов'язані з підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що спостерігається за помірної гіперкортизолемії.

Іншими цікавими аспектами стану здоров'я у пацієнтів із субклінічним синдромом Кушинга є накопичення вісцерального жиру, зниження толерантності до глюкози та розвиток цукрового діабету. Всі ці патологічні відхилення, які в сукупності із гіпертонічною хворобою та дисліпідемією формують метаболічний синдром, трапляються набагато частіше не тільки в пацієнтів із понадпороговим значенням показника нічної дексаметазонової проби, а й у підпорогових діапазонах значень (при порівнянні груп <22,2; 22,2-30,1; 30,1-38,4; 38,4-50,0 нмоль/л). Ризик розвитку цукрового діабету достовірно (майже вдвічі) вищий у групі 38,4-50,0 порівняно із групою 22,2-30,1 нмоль/л.

Важливим для формування патологічних компонентів субклінічного синдрому Кушинга є не тільки рівень перевищення нормальної межі секреції кортизолу, а й порушення циркадного ритму його секреції. Це порушення найбільш виразним було для добових проміжків часу від 18:00 до 2:00 і від 6:00 до 10:00. Поява нових препаратів, що блокують стероїдогенез або глюкокортикоїдні рецептори, з коротким терміном дії дозволяє очікувати позитивний ефект від цілеспрямованого призначення ліків для корекції циркадного ритму секреції кортизолу. Перші клінічні випробування таких медикаментів, як метирапон та міфепристон, показали можливість корекції циркадного ритму, а також нормалізації концентрації ІЛ-6 на тлі терапії, що впродовж тривалого лікування позначилося на таких клінічних показниках, як індекс маси тіла, толерантність до глюкози, тяжкість цукрового діабету тощо.

Відповідно до нових даних щодо поширеності, клінічних наслідків, прогнозу переходу субклінічного синдрому Кушинга в клінічний та перспектив застосування медикаментозної терапії робоча група Європейського товариства ендокринологів (ESE) здійснила аналіз літературних даних із наступною корекцією клінічних рекомендацій щодо тактики лікування інциденталом НЗ з автономною секрецією кортизолу. Рекомендації були оприлюднені наприкінці 2016 року та містять низку нових визначень і підходів до спостереження та лікування.

Отже, по-перше, запропоновано пацієнтів з інциденталом НЗ та підозрою на субклінічний синдром Кушинга розподіляти на три групи залежно від результатів нічного дексаметазонового тесту: нормальної секреції кортизолу (кортизол <50 нмоль/л або 1,8 мкг/дл, можливої автономної гіперсекреції кортизолу (1,8-5,0 мкг/дл) і автономної секреції кортизолу (>5,0 мкг/дл). Такий підхід допоможе конкретизувати розмитий термін «субклінічний синдром Кушинга», який поєднує і малосимптомні випадки (але з певними клінічними проявами), і неповний маніфестний Кушинг-синдром, і безсимптомний (виключно лабораторний) варіант захворювання. По-друге, слід ретельно зібрати інформацію щодо можливих клінічних еквівалентів гіперкортизолемії: ожиріння, зниження толерантності до глюкози та цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, дисліпідемію, остеопороз, схильність до інфекцій, шкірні прояви тощо. У випадках з очевидною автономною секрецією кортизолу та клінічними проявами рекомендується застосовувати хірургічне лікування. У випадках можливої автономної

секреції кортизолу з клінічними симптомами, які можуть бути спричинені гіперкортизолемією, хірургічне втручання також може бути доцільним варіантом лікування, насамперед у молодих пацієнтів. У решті випадків рекомендується більш ретельне обстеження з підтвердженням постійної супресії кортикотропіну, а також повторні серійні визначення рівня кортизолу після дексаметазонової проби, кортизолу добової сечі, базального кортикотропіну крові вранці. Періодичність обстежень варіює від 3 до 12 міс за наявності виражених клінічних симптомів, а у випадку їх відсутності – від двох до чотирьох років.

Таке зважене насторожене ставлення до хірургічного лікування пацієнтів з інциденталом НЗ та імовірним субклінічним синдромом Кушинга спричинило критику опонентів, які у низці своїх клінічних досліджень доводять безпеку лапароскопічних адреналектомій та беззаперечний клінічний ефект, що стосується перебігу діабету, глікемії, ожиріння, артеріальної гіпертензії, хоча й рідко буває повним. Приблизники більш стриманого підходу до хірургічного лікування аргументують свою позицію нечастим переходом субклінічного Кушинга в явний, повільним перебігом захворювання і частими хибнопозитивними результатами лабораторних тестів. Останні трапляються у разі ожиріння, некомпенсованого діабету, алкоголізму, депресій, психічних захворювань, порушення метаболізму дексаметазону та з інших причин. Тому індивідуалізований підхід до лікування субклінічного синдрому Кушинга залишається визначальним у тактиці лікарів.

Окремої уваги заслуговує дискусія з приводу маловідомої серед українських фахівців, але доволі поширеної форми ПГПТ – її нормокальцеїмічного варіанта. Цей особливий варіант поширеної ендокринної хвороби ПГПТ характеризується наявністю нормальних рівнів іонізованого та загального кальцію крові та стійко підвищеного рівня паратгормона крові. Складність діагностики цієї форми ПГПТ полягає в необхідності першочергового ретельного відокремлення усіх можливих причин розвитку вторинного гіперпаратиреозу (насамперед дефіциту вітаміну D та ниркової недостатності) перед тим, як фіксувати цей нормокальцеїмічний варіант ПГПТ. Адже в останньому випадку пацієнт може повністю одужати після успішної операції з видалення аденоми або гіперплазії прищитоподібних залоз. В іншому разі – хірургічне лікування буде недоречним, а пацієнт потребуватиме консервативної патогенетичної терапії.

У зв'язку з цим слід акцентувати увагу на менш відомих українським ендокринологом та ендокринним хірургам причинах виникнення стану, коли реєструють підвищений рівень паратгормона за нормальних значень кальцію в крові (окрім згаданих вище ниркової недостатності та дефіциту вітаміну D). До них належать такі патологічні стани, як хронічні захворювання печінки, кишкова мальабсорбція, гіперкальціурія (>350 мг на добу), як метаболічні хвороби кісток, ожиріння, а також недостатне вживання кальцію з їжею. До причин розвитку вторинного гіперпаратиреозу також відносять тривалий прийом таких медикаментів, як тіазидові діуретики та препарати літію. Останні слід відмінити щонайменше на декілька тижнів для уникнення хибних висновків.

Верифікація нормокальцеїмічного ПГПТ – складна діагностична проблема, яку досі остаточно не вирішено. Для проведення диференційної діагностики пропонується виконання тесту з навантаженням кальцієм. За три доби до тесту слід перейти на дієту з пониженим умістом кальцію (<300 мг кальцію на добу). У день проведення процедури необхідно визначити вихідні показники кальцію та паратгормона крові, а також

призначити 1 г елементарного кальцію перорально, через 2 год після чого визначити рівень іонізованого кальцію крові. Якщо він не >1,42 ммоль/л, то розпочинати внутрішньовенне введення розчину кальцію з розрахунку 2 мг/кг ваги впродовж 20 хв. Через 10-40 хв після закінчення введення кальцію визначають рівень паратгормона та іонізованого кальцію крові. Позитивним для діагнозу ПГПТ вважається рівень паратгормона >20 пг/мл за умови, що концентрація кальцію >1,4 ммоль/л.

Цей доволі кропіткий тест водночас доволі доступний у повсякденній практиці й дає змогу розрізнити нормокальцеїмічний варіант ПГПТ і різновиди вторинного гіперпаратиреозу.

Не обійшли увагою європейські науковці й питання лікування раку ЩЗ (РЩЗ). Цього разу акцент було зроблено на імплементації нових підходів до менеджменту пацієнтів із диференційованим РЩЗ, викладених у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (ATA-2015), у яких головною є вимога «зменшити потенційну шкоду від надмірного лікування». З огляду на те, що основну кількість (>60%) нових випадків РЩЗ становлять папілярні мікрокарциноми, які виявляються випадково під час сонографії, багато хто з дослідників враховують досвід японських учених та спостерігають неагресивні варіанти захворювання без операції. Численні тривалі клінічні дослідження демонструють у 80-95% хворих стабільний стан пухлини, а у кого виникла потреба в операції (невпинне зростання пухлини, поява регіонарних метастазів), – відсутність ризику згаяти час та погіршити результати лікування за такого підходу. Сама операція може варіювати від гемітиреоїдектомії до тотальної тиреоїдектомії з центральною дисекцією ший. Остання дозволяє (за умови виконання інтраопераційної експрес-біопсії) виявити приховані мікротастази й уникнути неадекватно малого обсягу втручання, про що зазначили науковці з м. Рима на чолі з професором Рокко Белантоне. Декілька доповідачів демонстрували несподівано високу частку папілярних мікрокарцином, що виявляються випадково після інших операцій на ЩЗ, – загалом близько 20-22%. Показано залежність частоти таких знахідок від тривалого існування гіпотиреозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту. Це потребує ретельного моніторингу пацієнтів із вузловими утвореннями в ЩЗ із вчасним призначенням замісної терапії L-тироксину, недопущенням підвищених рівнів тиреотропіну в крові. Цільові рівні тиреотропного гормону (ТТГ) у таких випадках мають перебувати ближче до нижньої межі норми. Що стосується призначення супресивної терапії тиреоїдними гормонами пацієнтам, які перенесли радикальну операцію з приводу диференційованого РЩЗ, то цільові рівні ТТГ слід переглядати через 1 рік після операції; вони мають перебувати в спектрі нормальних значень для більшості пацієнтів із гарною відповіддю на лікування (тобто для хворих, у яких рівень тиреоглобуліну крові дуже низький або нульовий, а залишки пухлини або метастазів за допомогою методів візуалізації не визначаються). Отже, тривалої супресії ТТГ до рівня <0,1 ммоль/л потребує небагато пацієнтів із залишками пухлини, які неможливо видалити або знищити повністю. Водночас для більшості хворих через 12 міс після операції з абляцією радіоактивним йодом або без неї достатнім рівнем ТТГ буде 0,5-2,0 ммоль/л або 0,1-0,5 ммоль/л (у групі неповної біохімічної відповіді на лікування), що суттєво зменшить істотні серцево-судинні ризики для пацієнтів, насамперед похилого віку та із скомпromетованим серцем. Адже рятівний для гіпотиреоїдних пацієнтів препарат гормону L-тироксину за тривалого надмірного перебільшення фізіологічної дози призводить до більшої кількості фатальних аритмічних та ішемічних ускладнень, ніж сам по собі диференційований РЩЗ викликає летальні наслідки онкологічної патології.

На засіданнях симпозиуму ендокринних хірургів Європи в м. Оксфорді, крім окреслених, обговорювалося ще багато інших питань. Більшість із них уже висвітлювалися в наших попередніх публікаціях. Відтак очікуємо нових повідомлень із міжнародних наукових майданчиків і закликаємо вітчизняних фахівців долучатися до участі в провідних фахових форумах світу.