

Гормональная терапия после операций по поводу опухолей щитовидной железы: практические рекомендации

Ведение рака щитовидной железы в большинстве случаев состоит из тотальной тиреоидэктомии с целью удаления макроскопической опухоли с последующей терапией радиоiodом для уничтожения микроскопической резидуальной тиреоидной ткани. После такого лечения у пациента отсутствует какая-либо функционирующая тиреоидная ткань и он до конца жизни полностью зависит от экзогенного L-тироксина (левотироксина). В зависимости от клинической ситуации терапия L-тироксином может быть заместительной (нормализация уровня тиреотропного гормона и предотвращение симптомов гипотиреоза) или супрессивной (снижение риска рецидива рака).

Краткий обзор современных рекомендаций, призванных помочь врачу оптимизировать результаты лечения, представили главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Эндокринология», доктор медицинских наук, профессор Николай Васильевич Гульчий и хирург Киевского городского клинического эндокринологического центра, кандидат медицинских наук Андрей Владимирович Динец.

Для лучшего понимания принципов терапии гормонами щитовидной железы (ЩЖ) следует кратко остановиться на функциональной организации тиреотропной оси, которую можно представить следующим образом. Гипоталамус секретует тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ, тиролиберин), под влиянием которого передняя доля гипофиза секретует тиротропин (тиреотропный гормон – ТТГ). ТТГ, в свою очередь, регулирует синтез и высвобождение тиреоидных гормонов – тироксина (Т4; ~100 мкг/сут) и трийодтиронина (Т3; ~10 мкг/сут). Этот процесс регулируется по механизму обратной связи: повышение концентраций Т4 и Т3 уменьшает секрецию ТРГ и ТТГ. Практически весь Т4 и Т3 в кровотоке связаны с белками – тироксинсвязывающим глобулином (тиреоглобулином), тироксинсвязывающим альбумином и тироксинсвязывающим преальбумином. Свободные гормоны fT4 и fT3 составляют всего 0,1 и 1% от циркулирующих Т4 и Т3 соответственно. Ферменты дейодиназы в периферических тканях катализируют превращение fT4 в биологически более активный гормон fT3, при этом образуется небольшое количество неактивного обратного Т4 (гТ3).

При планировании терапии необходимо учитывать фармакокинетику тиреоидных гормонов. При пероральном применении Т4 всасывается до 80% гормона, пиковая концентрация в сыворотке достигается через 2-4 ч после приема. Через несколько дней после начала лечения сывороточные концентрации повышаются на 20-40%. Время полужизни Т4 относительно большое – около 190 ч. Биодоступность Т4 зависит от пищи (например, жирная пища снижает абсорбцию на 40%, употребление кофе – на 27-36%), поэтому его следует принимать натощак, запивая водой, за 30-60 мин до завтрака. Абсорбция Т3 составляет 90%, пиковая

концентрация достигается через 1-2 ч после приема. Сывороточные концентрации могут повышаться на 250-600%. Т3 имеет относительно небольшое время полужизни – всего 19 ч.

Эффективная терапия тиреоидными гормонами подразумевает периодический контроль уровней ТТГ и, в некоторых случаях, fT3 и fT4. В таблице 1 представлена интерпретация различных сочетаний данных показателей. Уровни ТТГ рекомендуется определять исключительно с помощью современных тест-систем III и IV поколения, имеющих аналитическую чувствительность <0,01 мЕ/л.

Супрессивная терапия L-тироксином

Так как ТТГ является трофическим гормоном, способным стимулировать рост клеток, происходящих из фолликулярного эпителия ЩЖ, применение L-тироксина для поддержания низких уровней ТТГ считается оптимальным подходом у пациентов с папиллярным, фолликулярным и Гюртле-клеточным раком ЩЖ. Цели такой терапии – замедлить или оставить прогрессирование заболевания, предотвратить рецидив, увеличить продолжительность жизни при сохранении ее высокого качества.

По рекомендациям **Общенациональной сети по борьбе против рака США (NCCN, 2011)** у больных с верифицированной резидуальной карциномой или высоким риском рецидива следует поддерживать ТТГ на уровне <0,1 мЕ/л, а у больных с предположительным излечением и низким риском рецидива – на уровне несколько ниже или несколько выше нижней границы референтных значений. У пациентов с положительными биохимическими маркерами, но отсутствием структурных признаков заболевания (например, положительный тиреоглобулин при отрицательных результатах визуализирующих исследований) целевой уровень ТТГ составляет 0,1-0,5 мЕ/л. У больных с многолетней ремиссией уровни ТТГ, вероятно, можно поддерживать в референтном диапазоне. Учитывая потенциальную токсичность, ассоциированную с лечением ТТГ-супрессивными дозами L-тироксина, включая кардиальные аритмии (особенно у пожилых больных) и деминерализацию костной ткани (особенно у постменопаузальных женщин),

а также явные симптомы тиреотоксикоза, ожидаемую пользу и потенциальный риск такой терапии необходимо тщательно взвешивать у каждого больного индивидуально. Побочными эффектами ТТГ-супрессивной терапии являются известные последствия тиреотоксикоза, в том числе ишемическая болезнь сердца, повышенный риск фибрилляции предсердий у пожилых больных (Sawin, 1994) и повышенный риск остеопороза у постменопаузальных женщин (Toft, 2001). Пациентам, у которых уровни ТТГ остаются супрессированными на протяжении длительного времени, показан адекватный ежедневный прием кальция (1200 мг/сут) и витамина D (1000 МЕ/сут).

Рекомендации **Американской тиреоидной ассоциации (ATA, 2010)** и **Европейской тиреоидной ассоциации (ETA, 2009)** представлены в таблице 2.

По данным многих авторов, у пациентов с дифференцированными опухолями ЩЖ супрессивная терапия L-тироксином обеспечивала снижение риска рецидива и улучшение специфической выживаемости (Mazzaferrri, 1994, 1997; Jonklaas, 2006; McGriff, 2002; Pujol, 1996; Cooper, 1998; Burmeister, 1992). У больных с аденокарциномами средняя доза L-тироксина, необходимая для поддержания эутиреоза (2,1 мкг/кг/сут), выше таковой у пациентов с первичным гипотиреозом (1,62 мкг/кг/сут); для подавления ТТГ при раке ЩЖ требуются еще более высокие дозы (Burmeister, 1992). Для получения оптимальных клинических результатов у больных с высоким риском рецидива требуется агрессивная супрессивная терапия, в то время как у пациентов с низким риском (как правило, при I-II стадии рака ЩЖ) достаточно умеренной супрессии. Избыточная супрессия (до неопределяемых уровней ТТГ, тиреотоксический диапазон) на является обязательным условием для предотвращения прогрессирования заболевания.

У пациентов, перенесших абляционное вмешательство, необходимо периодически определять уровень тиреоглобулина. Этот анализ может проводиться и на фоне приема L-тироксина, однако он более чувствителен при временной отмене этого препарата или назначении рекомбинантного человеческого ТТГ с целью повышения сывороточного уровня ТТГ.



Н.В. Гульчий

А.В. Динец

Заместительная терапия L-тироксином

При расчете необходимого количества L-тироксина для послеоперационной заместительной терапии следует определить физиологическую потребность пациента в этом гормоне. Она зависит от ряда факторов, прежде всего от возраста, массы тела, наличия беременности, принимаемых препаратов и сопутствующих заболеваний, которые могут повышать потребности в L-тироксине или влиять на его абсорбцию (табл. 3). Физиологические потребности (на 1 кг массы тела в сутки) составляют: у детей в возрасте 2-10 лет – 4-6 мкг, у подростков – 2-3 мкг, у взрослых – ~1,5 мкг, у пожилых лиц – 1-1,2 мкг, у беременных – 1,8-2 мкг (Schaffler, 2010).

Ниже приведены основные принципы при назначении гормонозаместительной терапии у пациентов, прооперированных по поводу новообразований ЩЖ.

- В случае изменения дозы гормона рекомендуется через 4-6 нед провести контрольное определение ТТГ. При доброкачественных опухолях целевой диапазон ТТГ составляет 1-2 мЕ/л.
- Забор крови для оценки уровня fT4 следует проводить рано утром до приема L-тироксина.
- Оценка уровня fT3 для мониторинга заместительной терапии обычно не требуется, но полезна для ранней диагностики Т3-обусловленного гипертиреоза в некоторых ситуациях, например при карциноме ЩЖ.
- L-тироксин принимают per os утром натощак, за 30-60 мин до завтрака, запивая водой. Стандартная доза составляет 15 мкг/кг массы тела. Пропуск одной точной дозы (например, вследствие забывчивости пациента) не имеет негативных последствий и не должен компенсироваться приемом двойной дозы на следующий день.
- Назначение Т3 (лиотиронина) с целью заместительной терапии является нефизиологичным и хуже переносится, на основании чего не рекомендуется для рутинного применения.
- На сегодня широко распространено ошибочное представление о том, что различные препараты L-тироксина имеют одинаковую биодоступность. На самом деле это не так (FDA, 2004), и поэтому при хорошей переносимости

Таблица 1. Интерпретация типичных сочетаний различных уровней периферических тиреоидных гормонов и ТТГ

fT3	fT4	ТТГ	Интерпретация
Нормальный	Нормальный	Нормальный	Эутиреоз
Высокий	Высокий	Низкий	Явный гипертиреоз
Низкий	Низкий	Высокий	Явный гипотиреоз
Нормальный	Нормальный	Высокий	Скрытый гипотиреоз
Нормальный	Нормальный	Низкий	Скрытый гипертиреоз
Низкий	Низкий	Нормальный/низкий	Гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз или синдром нетиреоидных заболеваний
Высокий	Высокий	Высокий	ТТГ-секретирующая опухоль или резистентность к тиреоидным гормонам

Таблица 2. Целевые диапазоны сывороточной концентрации ТТГ при дифференцированном РЩЖ (рекомендации ATA/ETA, 2009)

Персистирующее заболевание	Супрессия ТТГ до уровня <0,1 мЕ/л
Излечение с высоким риском рецидива	Супрессия ТТГ до уровня 0,1-0,5 мЕ/л на протяжении 5 лет (3-5 согласно одному руководству и 5-10 – другому)
Излечение с низким риском рецидива	Гормонозаместительная терапия с ТТГ в нижнем диапазоне нормы: 0,3-1 мЕ/л
Излечение с очень низким риском рецидива	Супрессия ТТГ не показана.
Латентная папиллярная микрокарцинома (pT1a, pN0, pM0)	Гормонозаместительная терапия с ТТГ в нормальном диапазоне: 1-2 мЕ/л
Примечание. Очень низкий риск: один опухолевый очаг, T1 (<1 см), N0, M0, опухоль не распространяется за пределы капсулы. Низкий риск: T1 (>1 см), N0, M0 или T2, N0, M0 или многоочаговый T1, N0, M0. Высокий риск: любые опухоли T3 или T4, любые опухоли с N1 или M1.	

Таблица 3. Заболевания, состояния и лекарственные препараты, ассоциирующие с повышенной потребностью в L-тироксине

Заболевания/состояния/препараты	Механизмы повышенной потребности в L-тироксине
Мальабсорбция, синдром короткой кишки, спру	Нарушенное всасывание
Хронический атрофический гастрит*	Повышенный уровень pH желудка, нарушенная растворимость
Инфекция Helicobacter pylori	Повышенное образование аммиака
Беременность	Повышенный уровень ТСГ, гестационная дейодиназа, повышенный почечный клиренс йода
Фенитоин, карбамазепин, рифампицин	Вытеснение Т4 от связывания с ТСГ, повышенный печеночный клиренс Т4
Дексаметазон, пропранолол, цитокины	Ингибирование 5'-дейодиназы
Амиодарон	Ингибирование конверсии
Ингибиторы протонной помпы, H ₂ -блокаторы, антациды	Нарушенное всасывание (Т4 растворяется только в кислой среде)
Холестирамин, железа сульфат	Прямое ингибирование кишечной абсорбции
Эстрогены	Повышенный ТСГ

* Потребность в Т4 может повышаться на уровень до 30%.

принимаемого препарата его не следует заменять аналогом.

• Лечение начинают с низкой дозы L-тироксина с последующим ее повышением. У пожилых больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, дозу следует повышать постепенно (например, на 25 мкг в неделю при стартовой дозе 25 мкг). В то же время у пациентов с хорошим общим состоянием дозу препарата можно повышать быстро (в пределах максимум 5 дней после операции) до достижения целевой дозы. Чем меньше объем остаточной ткани ЩЖ, тем выше требуемая доза L-тироксина. Гормональная заместительная терапия всегда показана, если остается <6 мл тиреоидной ткани. Практическим подходом является начало терапии с дозы 1 мкг/кг с контрольным определением уровня ТТГ через 4-6 нед.

Вопрос аллергии и непереносимости терапии L-тироксина

Аллергии на природный человеческий гормон L-тироксин не существует. В очень редких случаях аутоиммунных заболеваний сообщалось о наличии антител против T4, однако они не выявляются обычными лабораторными исследованиями. Эти антитела не вызывают каких-либо клинических проявлений, но могут послужить причиной необходимости назначения более высоких доз L-тироксина.

Все препараты L-тироксина, помимо собственно гормона, содержат различные вспомогательные вещества, способные вызвать аллергическую реакцию или непереносимость. В таких случаях может помочь перевод пациента на другой препарат с учетом его состава.

При подозрении на непереносимость лекарственной терапии первым шагом является временная отмена препаратов, содержащих йод (если пациент их принимает), так как плохая переносимость йода встречается значительно чаще, чем таковая L-тироксина. Другой частой причиной низкой толерантности терапии является непереносимость лактозы, которая может проявляться метеоризмом, флатуленцией и спазмами в животе. В подобных случаях следует использовать препараты, не содержащие лактозу; назначение таких препаратов с самого начала лечения позволяет предотвратить возможные побочные эффекты и таким образом повысить приверженность пациента к терапии, которую он должен получать пожизненно. Следует отметить, что единственными безлактозными препаратами левотироксина натрия на фармрынке Украины являются L-тироксин 50 Берлин-Хеми и L-тироксин 100 Берлин-Хеми.

Послеоперационный гипопаратиреоз

Послеоперационный гипопаратиреоз диагностируется в случае, если уровень секреции паратгормона недостаточен для поддержания нормокальциемии через 6 мес после вмешательства. Это осложнение развивается после 0,5-6,6% тотальных тиреоидэктомий (Thomusch, 2003). После подобных операций, выполненных по поводу рака ЩЖ, гипопаратиреоз диагностируется значительно чаще (Asari, 2008), при этом риск его развития прежде всего зависит от времени диссекции лимфатических узлов в центральном компартменте (первичная диссекция vs диссекция при повторной операции: 23,6 vs 41%). К предиктивным факторам гипопаратиреоза также относятся опыт хирурга, объем вмешательства и неспособность идентифицировать все 4 паратиреоидные железы во время операции.

Через некоторое время после операции необходимо оценить сывороточные уровни кальция и альбумина (при гипоальбуминемии уровень кальция определяется с поправкой по формуле Пейна), а также ионизированного кальция, магния, фосфатов, паратгормона и 25-ОН-холекальциферола. В случаях развития симптомной гипокальциемии в ближайшем

послеоперационном периоде диагностика обычно не представляет затруднений.

Формула Пейна для определения концентрации кальция в сыворотке с поправкой на уровень белка (Raupе, 1979):

$\text{скорректированная концентрация (ммоль/л)} = \text{измеренная концентрация (ммоль/л)} - (0,025 \times \text{альбумин [г/л]}) + 1$.

Задачи лечения (Shobak, 2008; Testini, 2007; Rude, 1997) включают: устранение симптомов гипопаратиреоза (парестезий, мышечных спазмов, конвульсий, стридора, когнитивных нарушений, изменений интервала QT на ЭКГ); поддержание сывороточного уровня кальция в нижнем диапазоне нормы (2,0-2,1 ммоль/л), введения кальция × фосфор <5 ммоль²/л² для профилактики предипитации фосфата кальция в глазах/контактных линзах, почках и базальных ганглиях; снижение гиперкальциемии <300 мг/сут для профилактики нефротоксичности и мочекаменной болезни. После достижения вышеуказанных целевых уровней определение сывороточных концентраций кальция, фосфатов и креатинина, а также экскреции кальция с мочой следует повторять каждые 6 мес; для раннего выявления катаракты рекомендуется ежегодный офтальмологический осмотр (Shobak, 2008). Принципы лечения включают пероральный прием препаратов кальция (в экстренных ситуациях – внутривенное введение) и производных витамина D. В отдельных случаях могут назначаться фосфатсвязывающие препараты (при рефрактерной гиперфосфатемии) и тиазидные диуретики (при рефрактерной гиперкальциемии).

Для перорального восполнения кальция используются в основном две соли: кальция карбонат и кальция цитрат. Суточная доза составляет 500-1000 мг элементарного кальция. Кальция карбонат лучше всего всасывается при кислом pH желудочного сока; кальция цитрат предпочтительнее использовать у пациентов с ахлоргидрией или получающих кислото-супрессивную терапию. Для внутривенной терапии применяется 10% раствор кальция глюконата (10 мл раствора содержит 2,25 ммоль кальция, или 90 мг ионов кальция); непрерывная инфузия 1-3 мг кальция глюконата на 1 кг массы тела в час в 5% растворе глюкозы или 10 ампул 10% кальция глюконата в 500 мл 5% раствора глюкозы на протяжении 12 ч с помощью механической инфузионной помпы (Schaffler, 2010).

Препараты кальция обычно назначаются в комбинации с витамином D. Эргокальциферол и холекальциферол не рекомендуются вследствие длительного периода полужизни, повышающего риск интоксикации, и неблагоприятных фармакокинетических показателей «включения/выключения» (10-14 и 14-75 дней соответственно). Кроме того, эти препараты нет смысла назначать с патологической точкой зрения, так как при гипопаратиреозе они не могут конвертироваться в почках в активную форму. Среди препаратов витамина D, рекомендуемых для применения в данной клинической ситуации, в Украине доступны альфакальцидол, кальцитриол и дигидротрахистерол. При лечении препаратами витамина D важно избегать передозировки, которая проявляется интоксикацией и гиперкальциемией.

При развитии рефрактерной гиперкальциемии (чаще всего на фоне ранее существующих почечной недостаточности или нефролитиаза) может назначаться гидрохлортиазид в высоких дозах (25-10 мг/сут).




Для уменьшения рефрактерной гиперфосфатемии пациента прежде всего следует поместить на низкофосфатную диету (ограничение продуктов с высоким содержанием фосфатов – напитков типа колы, яиц, молочных продуктов, мяса и консервов). При неэффективности диеты назначают препараты, связывающие фосфаты, например алюминия гидроксид (до 600 мг 3 р/сут) или севеламер (800 мг 1-5 р/сут).

Подготовил **Алексей Терещенко**



L-Тироксин Берлін-Хемі



-  **ЛІДЕР, ЯКОМУ ВІДДАЮТЬ ПЕРЕВАГУ**
- БІЛЬШІСТЬ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ***
-  **ЛІДЕР, ЯКИЙ ПРИЙМАЮТЬ**
- БІЛЬШІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В УКРАЇНІ***
-  **ПЕРШІЙ БЕЗЛАКТОЗНИЙ**
- ЛЕВОТИРОКСИН В УКРАЇНІ****



УНІКАЛЬНА ПОВТОРЮВАНІСТЬ ДОЗИ!

*За даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» 11.2011
**Інструкція до медичного застосування препарату

Представництво в Україні:
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29
Тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**