

Сучасні підходи до діагностики й лікування різних форм тиреотоксикозу: огляд останніх рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації й Американської асоціації клінічних ендокринологів

У травні 2011 року у журналі *Endocrine Practice* було опубліковано довгоочікуваний консенсус Американської тиреоїдної асоціації (АТА) й Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ) щодо ведення пацієнтів із гіпертиреозом й іншими причинами тиреотоксикозу. Варто зазначити, що цих настанов очікували понад 9 років, адже останні було опубліковано ще 2002 року, а за ці кілька років багато змін сталося в ендокринології. Стосовно тиреотоксикозу зміни торкнулися розуміння механізмів розвитку аутоімунних варіантів гіперфункції щитоподібної залози (ЩЗ), патогенезу ендокринної орбітопатії, динаміки змін рівня антитіл до рецепторів тиреотропіну після різних видів лікування, усвідомлення необхідності тотальної тиреоїдектомії при хірургічному лікуванні дифузного токсичного зоба (хвороби Грейвза), ускладнень у разі застосування антитиреоїдних препаратів (АТП), особливо під час вагітності, й багато інших аспектів проблеми. Останні настанови АТА/ААСЕ містять 100 рекомендацій щодо діагностики, лікування й подальшого спостереження за пацієнтами з тиреотоксикозом з їх детальним обґрунтуванням і наведенням ступеня доказовості. Саме високий рівень доказовості клінічних рекомендацій є принциповим моментом сучасного міжнародного підходу до пропонування узгоджених діагностично-лікувальних заходів у різних галузях медицини. Можливо, через це стільки років знадобилося для підготовки зазначеного документа. Зупинимось на найбільш принципових моментах рекомендацій.

Тактика ведення вперше виявленого тиреотоксикозу

- Сцинтиграфію необхідно виконувати в усіх випадках, коли діагноз дифузного токсичного зоба (хвороби Грейвза) є сумнівним, а також за наявності тиреотоксикозу й вузлового зоба.

- β-Адреноблокатори (пропранолол, атенолол, метопролол) треба застосовувати в усіх пацієнтів із симптомами тиреотоксикозу (окрім виняткових випадків і наявності протипоказань), особливо в осіб похилого віку і хворих на серцево-судинну патологію, за умови вираженої тахікардії з частотою серцевих скорочень 90 ударів на хвилину і більше.

Тактика ведення пацієнтів із дифузним токсичним зобом

- Для лікування явного дифузного токсичного зоба можна застосовувати будь-який який метод лікування: АТП, тиреоїдектомію або радіоактивний йод (¹³¹I).

- У виборі методу лікування перевагу ¹³¹I треба віддавати у жінок, які не планують вагітність найближчим часом (принаймні менш ніж через 6 міс); осіб із протипоказаннями до хірургічного лікування і застосування АТП; у разі повторних оперативних втручань.

- Перевагу АТП необхідно віддавати в осіб з високою вірогідністю одужання: у жінок, у разі середньо-тяжкого перебігу тиреотоксикозу, низьких рівнів антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ), а також за наявності протипоказань до хірургічного лікування, у пацієнтів похилого віку.

- Тотальну тиреоїдектомію як основний метод лікування тиреотоксикозу варто обирати у разі великих розмірів ЩЗ; у жінок, які планують вагітність менш ніж через 6 міс; у разі підозри на злоякісний процес; за наявності високих титрів АТ-рТТГ; у разі важкої активної офтальмопатії.

Особливості застосування АТП

- Препарат вибору серед АТП – тіамазол (пропілтіоурацил використовують тільки у вагітних у першому триместрі й у разі непереносимості тіамазолу у пацієнтів, які відмовляються від інших методів лікування).

- Перед призначенням АТП усім хворим необхідно виконати загальний аналіз крові, визначити рівень загального білірубину й печінкових трансаміназ (АТП не призначають у разі підвищення концентрації ферментів більш ніж у 5 разів і за умови рівня нейтрофілів менше ніж 500/мл). Рутинний моніторинг цих тестів не проводять, їх повторюють лише за наявності симптомів.

- Перед призначенням АТП необхідно обов'язково попередити пацієнта про можливі побічні ефекти й переконати звернутися до лікаря у разі їх появи.

- Починати застосування АТП треба з більшої дози з поступовою титрацією під контролем вільних фракцій тироксину (fT4) і трийодтироніну (fT3) кожні 4–8 тижнів.

- Незначні побічні ефекти (висипання) спостерігають у 5% випадків, і вони не потребують відміни препарату, а лише призначення антигістамінних засобів. Однак якщо побічний ефект персистує, АТП відмінюють, а пацієнту пропонують хірургічне лікування або лікування із застосуванням ¹³¹I.

- Тривалість лікування АТП має становити 12–18 міс. Наприкінці цього періоду, якщо ТТГ у нормі, тіамазол відмінюють.

- Аналіз крові на АТ-рТТГ, який виконують наприкінці лікування АТП, корисний для оцінки ризику рецидиву (нормальні рівні свідчать на користь більшої вірогідності ремісії).

- Рецидив тиреотоксикозу після 12–18-місячного курсу лікування АТП вважають показанням до хірургічного втручання чи призначення ¹³¹I, у разі відмови пацієнта від запропонованої терапії можна продовжити лікування тіамазолом у малих дозах тривалістю понад 18 місяців.

- Ремісію визначають за нормальними рівнями ТТГ, fT4, fT3 упродовж року після припинення лікування АТП.

- Ризик рецидиву після припинення повного курсу АТП становить 50–70% і значно зростає в чоловіків, курців, за великого розміру зоба (≥80 г), високих титрів АТ-рТТГ. Ризик рецидиву не зменшується у разі збільшення терміну лікування понад 18 міс.

Особливості хірургічного лікування тиреотоксикозу

- Обов'язковим вважають досягнення еутиреозу перед операцією за допомогою тіамазолу (у виняткових ситуаціях, коли це неможливо, необхідно підготувати пацієнта до втручання за допомогою препаратів калію йодиду і β-адреноблокаторів). Лікування калію йодидом можна проводити напередодні операції.

- Обсяг оперативного втручання – тотальна чи майже тотальна тиреоїдектомія (частота рецидивів унаслідок останньої становить 8% за 5 років).

- Оперативне втручання має проводити тільки лікар-хірург, який має досвід проведення не менше 30–100 операцій на ЩЗ на рік). Ризик ускладнень у такому разі становить: гіпаратиреозу – ≤2%, парезу гортанного нерва – ≤1%, кровотечі, яка потребує повторної операції, – 0,3–0,7%.

- У ранньому післяопераційному періоді необхідно здійснювати моніторинг рівня кальцію (через 6 і 12 год) і паратгормону та, залежно від результатів, призначити пероральні препарати кальцію (кальцію карбонат 1250–2500 мг 4 рази на добу з поступовим зменшенням дози) й кальцитріолу (0,5 мкг на добу протягом 1–2 тижнів).

- Препарати левотироксину призначають у ранньому післяопераційному періоді з розрахунку 1,7 мкг/кг маси тіла з подальшою корекцією під контролем рівня ТТГ через 6–8 тижнів.

Особливості лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом (¹³¹I)

- Цей метод лікування потребує попередньої підготовки АТП і β-адреноблокаторами.

- Обов'язковим є виконання тесту на вагітність перед початком лікування.

- У пацієнтів з офтальмопатією обов'язковим є призначення профілактичних доз глюкокортикоїдних препаратів перед лікуванням і впродовж декількох тижнів після нього через істотний ризик погіршення стану орбіт.

- Доза ¹³¹I має становити 10–15 мСі на одне приймання.

- Ефективність лікування оцінюють за рівнями fT4 і fT3 через 1–2–6 міс.

Особливості ведення пацієнтів із тиреотоксикозом і вузловим зобом

- Тактика ведення пацієнтів із вузлами на тлі тиреотоксикозу така сама, як у разі еутиреозу.

- У разі токсичного багатовузлового зоба бажаний метод лікування – хірургічний чи застосування ¹³¹I (ризик рецидиву менше 1% і менше 20% відповідно).

- У випадках токсичної аденоми достатній обсяг операції – лобектомія.

- Альтернативне лікування можливе у деяких випадках: пункційне введення етанолу до тканини вузла (ефективність до 90%), термічна чи радіочастотна абляція; його можна проводити лише у спеціалізованих центрах з великим досвідом роботи та за виваженого підходу з урахуванням істотних протипоказань до операції.

Особливості ведення пацієнтів з дифузним токсичним зобом (хвороба Грейвза) у дітей і підлітків

- Можливими методами лікування є призначення АТП, ¹³¹I, тиреоїдектомія.

- АТП – метод вибору (однак використовують лише тіамазол у дозі 0,2–0,5 мг/кг один раз на добу впродовж 12–24 міс).

- Пропілтіоурацил у наш час не застосовують у дітей, урахувавши важкі побічні ефекти (ризик печінкової недостатності становить один випадок на 2–4 тис. дітей, 32 випадки фульмінантного некрозу печінки).

- Рекомендують призначити β-адреноблокатори, особливо у випадках, коли частота серцевих скорочень становить ≥100 ударів на хвилину.

- ¹³¹I не застосовують у дітей віком до 5 років; у дітей віком 5–10 років використовують у сумарній дозі до 10 мСі.



С.М. Черненко

Особливості ведення пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом

- Персистуючі рівні ТТГ <0,1 мМО/мл – такий стан потребує лікування в осіб, старших за 65 років, у жінок у постменопаузальний період, які не приймають естрогени чи бісфосфонати, пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, остеопорозом, а також в осіб із симптомами тиреотоксикозу.

- Персистуючі рівні ТТГ >0,1 і <0,3 мМО/мл – такий стан потребує лікування в осіб віком понад 65 років, пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, осіб із симптомами тиреотоксикозу.

Особливості ведення тиреотоксикозу у вагітних

- Діагноз ґрунтується на рівнях ТТГ, fT4 і fT3 (або загальний Т4 і загальний Т3, які перевищують нормальні значення більше ніж в 1,5 раза).

- Супресований ТТГ у першому триместрі не є приводом для лікування, а потребує подальшого моніторингу, урахувавши специфічні гормональні девіації під час вагітності, насамперед дію хоріонічного гонадотропіну.

- Препаратом вибору в першому триместрі вагітності є пропілтіоурацил, з другого триместру – тіамазол.

- АТ-рТТГ необхідно визначати одразу й на 22–26-му тижнях вагітності для встановлення діагнозу, визначення активності хвороби й неонатального ризику.

Особливості ведення пацієнтів з ендокринною офтальмопатією

- Обов'язковим є якнайшвидше досягнення еутиреозу і припинення куріння (активного й пасивного).

- У пацієнтів, які не курять, для лікування тиреотоксикозу можна застосовувати будь-який метод лікування – ¹³¹I, тиреоїдектомію, АТП.

- У пацієнтів, які курять, ¹³¹I треба використовувати лише на тлі призначення глюкокортикоїдних препаратів.

- У випадках важкої офтальмопатії застосовують лише тиреоїдектомію чи АТП.

Особливості ведення пацієнтів із йод-індукованим тиреотоксикозом

- Йод-індукований тиреотоксикоз найчастіше виникає на тлі лікування аміодарону (до 6% пацієнтів), лікування ¹³¹I або використання йодованих контрастів у хворих на багатовузловий зоб.

- Призначення аміодарону потребує визначення ТТГ до початку лікування зазначеним препаратом і через 1 і 3 міс після курсу терапії, надалі – кожні 3–6 міс.

• Рішення про відміну амідарону необхідно приймати разом з кардіологом залежно від наявності інших методів лікування.

• Для лікування застосовують β-адреноблокатори, а також тіамазол (у дозі 40 мг на добу впродовж 3-6 міс) або глюкокортикоїдні препарати (преднізолон 40 мг на добу за схемою впродовж 2-3 міс).

• У разі неефективності лікування тіамазолом і глюкокортикоїдами й необхідності продовження терапії амідароном виконують тиреоїдектомію.

Рекомендації АТА/ААСЕ відображають насамперед досвід медичної практики у США й інколи не узгоджуються з вітчизняними принципами, які склалися історично під впливом соціальних та екологічних чинників. Так, дискусійними питаннями цих рекомендацій, на наш погляд,

є широке використання діагностичних і лікувальних процедур на базі радіоактивного йоду. Цей метод дуже поширений у США насамперед через економічну доцільність і низький ризик розвитку важких ускладнень (наприклад, таких як парез гортані при тиреоїдектомії, що потребує страхових відшкодувань до 1-2 млн доларів), однак майже не доступний в Україні для пацієнтів із доброякісною патологією ЩЗ. Особливо недоречним у наших умовах таке лікування є для дітей і підлітків, які зазнали найбільшого негативного впливу радіоактивного йоду внаслідок Чорнобильської катастрофи 1986 року. В Японії використання радіоактивного йоду також дуже обмежене на державному рівні.

Ще одним важливим моментом, який не досить чітко регламентовано у цих рекомендаціях, є титри антитіл до рецепторів ТТГ, які вважають малими, помірними

чи високими. Адже коли мова йде про високі титри, від яких часто повністю залежить метод лікування й подальша тактика спостереження, хочеться спиратися на більш точні орієнтири (у європейській практиці фігурують цифри 10 од/мл як межа помірних і високих значень).

У будь-якому разі ці настанови мають лише рекомендаційний характер, особливо на теренах України, однак, на нашу думку, ендокринологи й ендокринні хірурги мають бути ознайомлені з ними задля ефективної й більш обґрунтованої клінічної роботи.

Першоджерело: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologists / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper et.al. // Endocr. Pract. – 2011. – V. 17, N. 3. – 65 p.



ТИРОЗОЛ

ГАСИТЬ ВОГОНЬ РУЙНУВАННЯ

Безпечний* анти tireoїдний препарат для лікування гіперфункції щитовидної залози

- Дозволений для застосування в період вагітності та годування груддю¹
- Дозволений для застосування дітям від 3 років, особам літнього віку¹

Нове дозування 10 мг дозволить у 2 рази знизити кількість таблеток, що приймаються



ТОВ «Нікомед Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г
тел.: (044) 390-0909, факс: (044) 390-2929, www.nycomed.ua
Рп. №UA/8848/01/01, UA/8848/01/02 від 21.08.08

* Застосовується в період вагітності, годування груддю в дозі, що не перевищує 10 мг в добу, дітям з 3 років.¹
1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол.



Nycomed: a Takeda Company

Дайджест

Аntenатальний тиреоїдний скрининг і когнитивні функції у дітей

Раніше було отмечено, що у дітей, рождених матерями з низьким рівнем тиреоїдних гормонів, спостерігається зниження когнитивних функцій. Британські учені провели рандомізоване дослідження, в якому на беремених на строке гестації до 15 нед і 6 днів визначали рівні тиреотропного гормону і вільного тироксина (Т4). Жінки були рандомізовані на групу скрининга, в якій визначення рівня тиреоїдних гормонів проводили негайно після забору матеріала, і групу контролю, в якій аналіз крові на вміст тиреоїдних гормонів, взятого в І триместрі, проводили вже після родов. Позитивними результатами скрининга вважалися рівні тиреотропного гормону вище 97,5 перцентилля, рівень вільного Т4 нижче 2,5 перцентилля або наявність двох перелічених параметрів. Жінкам з позитивними результатами в групі скрининга рекомендували прийом 150 мкг левотироксину в день. Первинною кінцевою точкою був рівень IQ в віці 3 років у дітей, рождених жінками з позитивними результатами (оцінку IQ проводили психологи, які не знали, в яку групу була рандомізована та чи інша жінка).

Образці крові були взяті у 21 846 жінок (середній строк гестації на момент забору аналіза становив 12 нед і 3 дні). При цьому позитивні результати були отримані у 390 пацієнток в групі скрининга і 404 жінок в групі контролю. Середній строк гестації, на якому починалася терапія левотироксином, становив 13 нед 3 дні. Титрація дози проводилася до досягнення цільового рівня тиреотропного гормону 0,1-1 мМЕ/л. У дітей, рождених від матерів з позитивними результатами скрининга, середній рівень IQ становив 99,2 і 100 балла в групах скрининга і контролю відповідно (різниця 0,8 балла; 95% ДІ від -1,1 до 2,6; p=0,4). Доля дітей з IQ менше 85 становила 12,1% в групі скрининга і 14,1% в групі контролю (різниця 2,1%; 95% ДІ від -2,6 до 6,7; p=0,39).

Автори дослідження зробили висновок, що антенатальний скрининг (на строке гестації в середньому 12 нед і 3 дні) і призначення беременним замісної терапії левотироксином не призводять до покращення когнитивних функцій у дітей по даним оцінки в 3-річному віці.

Lazarus J.H. et al. N Engl J Med. 2012 Feb 9; 366 (6): 493-501.

Риск розвитку острого панкреатита у лиц с СД: результати метааналіза

Известно, что острый панкреатит часто приводит к развитию СД. Однако вопрос о том, повышает ли СД риск развития острого панкреатита, пока остается открытым. Чтобы прояснить связь между СД и риском развития острого панкреатита был проведен метаанализ обсервационных исследований.

Компьютеризированный поиск исследований проводили в базах данных MEDLINE (с 1 января 1966 г.) и EMBASE (с 1 января 1974 г.) до 31 января 2012 г. Также выполняли ручной поиск в списках литературы релевантных материалов.

В общей сложности в метаанализ были включены 7 исследований (10 523 случаев острого панкреатита). Результаты показали, что по сравнению с лицами без диабета у больных СД риск развития острого панкреатита повышен на 92% (OR 1,92; 95% ДІ 1,50- 2,47). Однако имела место выраженная гетерогенность включенных в метаанализ исследований (p<0,001, I=93,0%). СД повышал риск развития острого панкреатита независимо от употребления алкоголя, наличия желчных камней, гиперлипидемии.

В заключение авторы отмечают, что имеющиеся в настоящее время данные подтверждают положительную корреляцию между наличием СД и повышением риска развития острого панкреатита, однако для того чтобы сделать окончательные выводы, необходимо проведение дальнейших исследований с более продуманным дизайном.

Xue Y. et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun 3

Підготувала **Наталья Мищенко**