Алгоритми менеджменту захворювань щитоподібної залози в сучасних умовах

У квітні відбувся Національний терапевтичний конгрес із міжнародною участю «AIM-2023 (Advances in internal medicine – Досягнення у внутрішній медицині)», присвячений широкому спектру актуальних питань різних терапевтичних напрямів. У заході взяла участь старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдигіна.

Пропонуємо до уваги читачів огляд її доповіді у форматі «запитання – відповідь».

Ю.В. Булдигіна

Наскільки актуальною сьогодні є проблема захворювань щитоподібної залози (ЩЗ)?

– Захворювання ЩЗ уражають щонайменше 650 млн людей у всьому світі. На жаль, дисфункція ЩЗ часто є недіагностованою. Незважаючи на доступність тестів, які дозволяють визначати стан ЩЗ, у дослідженні патології ЩЗ залишається багато складних моментів: обрання комбінації тестів, правильна інтерпретація результатів, застосування результатів для діагностики й правильної терапії захворювань ЩЗ.

Які захворювання ЩЗ є найпоширенішими? На що слід звертати увагу під час їхньої діагностики та лікування?

– Патологія ЩЗ може перебігати як із гіпер-, так і з гіпотиреозом. Гіпертиреоз характеризується надлишком гормонів ЩЗ. Найчастіше він зустрічається за хвороби Грейвса, тиреоїдитів, токсичної аденоми, передозування тироксином. До симптомів гіпертиреозу належать втрата маси тіла, втомлюваність, непереносимість спеки, тахікардія, систолічна гіпертензія, порушення ритму серця, діарея, тремтіння кінцівок, слабкість м'язів, роздратованість, плаксивість.

У разі первинного гіпертиреозу спостерігається знижений рівень тиреотропного гормона (ТТГ). Для діагностики необхідно оцінити Т4 та Т3 (зазвичай обидва підвищені).

Найчастіше причиною тиреотоксикозу є хвороба Грейвса. Її діагностика базується на визначенні зменшення рівня ТТГ, підвищення рівня Т4, Т3 і рівня антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ). Варто зауважити, що саме АТ рТТГ є диференційним маркером розвитку тиреотоксикозу. Їхня наявність свідчить, що тиреотоксикоз обумовлений автоімунним захворюванням ЩЗ (рис.).

При проведенні лікування антитиреоїдними препаратами пацієнтів із хворобою Грейвса стан гормональної ремісії досягається через 3-4 тиж, імунологічної ремісії – у середньому через 6 міс (тому недоцільно проводити визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ через 1-2 міс від початку медикаментозної терапії).

Автономна (токсична) аденома може бути як одиночним вузлом, так і розвиватися на тлі багатовузлового зобу. Відсоток вузлового / багатовузлового токсичного зобу складає від 5 до 25% усіх випадків гіпертиреозу. Характеризується наявністю декількох вузлів, що виявляються під час УЗД, які мають властивість вибірково накопичувати радіоактивний йод і супроводжуватися клінічною картиною гіпертиреозу. Причинами розвитку автономної аденоми є йододефіцит (найбільша кількість випадків у йододефіцитних регіонах), надлишок йоду (наприклад, при застосуванні препаратів з йодом, як-от аміодарон та йодоконтрастні речовини, або за надмірного споживання йоду із продуктами харчування).

Токсична аденома може бути спадковою (сімейний неавтоімунний гіпертиреоз). Це спадкова автосомно-домінантна форма багатовузлового токсичного зобу, що характеризується автономією ЩЗ. Така патологія обумовлена мутацією рецептора ТТГ чи гена білка Gsα, які спочатку відбуваються в окремому тиреоциті, а потім завдяки моноканальному росту утворюється одна або декілька автономно функціонувальних аденом. Мутагенами є нестача йоду, активізація процесів перекисного окислення ліпідів, нестача функції антиоксидантної системи, яка проявляється в збільшенні кількості вільних радикалів.

Клінічна картина автономної (токсичної) аденоми є ідентичною до гіпертиреозу за хвороби Грейвса, однак відсутні офтальмопатія та претибіальна мікседема. Захворювання часто супроводжується субклінічним тиреотоксикозом, який із часом маніфестує в явний. Доведено, що розвиток токсичної аденоми та її автономної функціональної активності відбувається протягом декількох років (від 3 до 8). При гістологічному дослідженні видалена аденома складається із фолікулів, висланих епітелієм, і практично ніколи не малігнізується. Діагностичними критеріями є зниження ТТГ, підвищення Т4 та Т3; АТПО/АТ рТТГ не визначаються.

Дуже рідка патологія – аденома гіпофіза (тиреотропінома). В разі тиреотропіноми спостерігається підвищення Т3, Т4 і ТТГ. Для діагностики потрібні проведення МРТ гіпофіза, консультація нейрохірурга й окуліста. Необхідно зауважити таке: незважаючи на хорошу обізнаність ендокринологів про наявність тиреотоксикозу центрального ґенезу, низька поширеність тиреотропіноми часто не дозволяє перемогти стереотипність мислення лікаря.

Іншою групою захворювань, які можуть зумовити тиреотоксикоз, є тиреоїдити. Зустрічаються неавтоімунні (гострий, підгострий), автоімунні тиреоїдити (тиреоїдит Хашимото, атрофічний, лімфоцитарний, післяпологовий) та тиреоїдити за інших захворювань ЩЗ (радіаційний, травматичний, зоб Ріделя).

Причиною гострого неавтоімунного тиреоїдиту є бактеріальна інфекція. Симптоми цієї патології передбачають різке підвищення температури тіла, біль на передній поверхні шиї, локальні симптоми запалення. Смертність від гострого тиреоїдиту сягає 12% через ускладнення, пов'язані з несвоєчасним лікуванням.

Підгострий тиреоїдит провокується вірусною інфекцією (верхніх дихальних шляхів) за 2-4 тиж до запалення ЩЗ. Симптоми включають значний біль передньої поверхні шиї, дисфагію, слабкість, лихоманку, в третині випадків – ознаки тиреотоксикозу. Підгострий тиреоїдит, асоційований з вірусами, як-от SARS-CoV-2, слід визнавати як ускладнення COVID-19 і розглядати як диференційний діагноз, коли інфіковані пацієнти мають тахікардію без ознак прогресування захворювання.

Діагностичними критеріями гострого неавтоімунного тиреоїдиту є лейкоцитоз зі зсувом вліво, підвищення ШОЕ до 30-40 мм/год. При УЗД у ділянці ураження візуалізується зона зі зниженою ехогенністю. Змін рівнів ТТГ і ТГ зазвичай не виявляють. Діагностичними критеріями підгострого неавтоімунного тиреоїдиту є лейкоцитоз зі зсувом вправо, збільшення ШОЕ до ≥30 мм/год, зниження ТТГ, підвищення Т4. Тонкоголкова аспіраційна біопсія ЩЗ: гігантські багатоядерні клітини та гранульоми. За потреби додатково проводиться тест Крайля.

Згідно з рекомендацією 119 Американської тиреоїдної асоціації (ATA, 2016), лікування гострого тиреоїдиту залежно від клінічної ситуації характеризується призначенням антибіотиків і хірургічним дренуванням. За розвитку деструктивного тиреотоксикозу можуть бути призначені β-адреноблокатори. Згідно з рекомендацією 117 ATA, пацієнтам із легкими симптомами підгострого тиреоїдиту як початкова терапія показано призначення β-адреноблокаторів і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Глюкокортикоїди показані в разі недостатньої ефективності, при зберіганні виражених больових відчуттів і симптомах тиреотоксикозу на тлі прийому НПЗП.

Післяпологовий тиреоїдит виникає у 5% жінок через 2-6 міс після пологів зазвичай у носіїв АТПО/АТТГ. Розпочинається як раптовий тиреотоксикоз протягом 2-6 тиж, за яким упродовж декількох тижнів або місяців настає фаза гіпотиреозу.

Згідно з рекомендацією 96 ATA (2016), якщо тиреотоксикоз уперше виявлено в жінки в післяпологовому періоді, необхідним є обстеження з метою диференційної діагностики післяпологового тиреоїдиту та післяпологової маніфестації хвороби Грейвса. Згідно з рекомендацією 97 ATA, жінкам із тиреотоксичною фазою післяпологового тиреоїдиту за наявності симптомів можуть бути призначені β-адреноблокатори.

Призначення тиреостатичних препаратів для лікування жінок із післяпологовим тиреоїдитом не проводиться, оскільки за тиреотоксичною фазою настає гіпотиреоїдна фаза.

Основна причина гіпотиреозу – хронічний автоімунний тиреоїдит або його атрофічна чи гіпертрофічна форма (тиреоїдит Хашимото). Іншими причинами гіпотиреозу є операції на ЩЗ, ятрогенний фактор, дефіцит йоду тощо.

Діагностика автоімунного тиреоїдиту проводиться за допомогою УЗД ЩЗ, яке дозволяє виявити характерну гіпоехогенність тканини, мозаїчність із чергуванням гіпо- та гіперехогенних ділянок. Також можлива наявність фіброзних тяжів. Додатково проводиться визначення АТПО та/або АТТГ, ТТГ, Т4-в, 25(OH)D. Рівень антитіл за автоімунного тиреоїдиту визначають з метою встановлення діагнозу та не використовують як контроль за ефективністю терапії.

Слід згадати, що багато метааналізів продемонстрували прямий зв'язок між клінічною депресією і наявністю нелікованого гіпотиреозу.

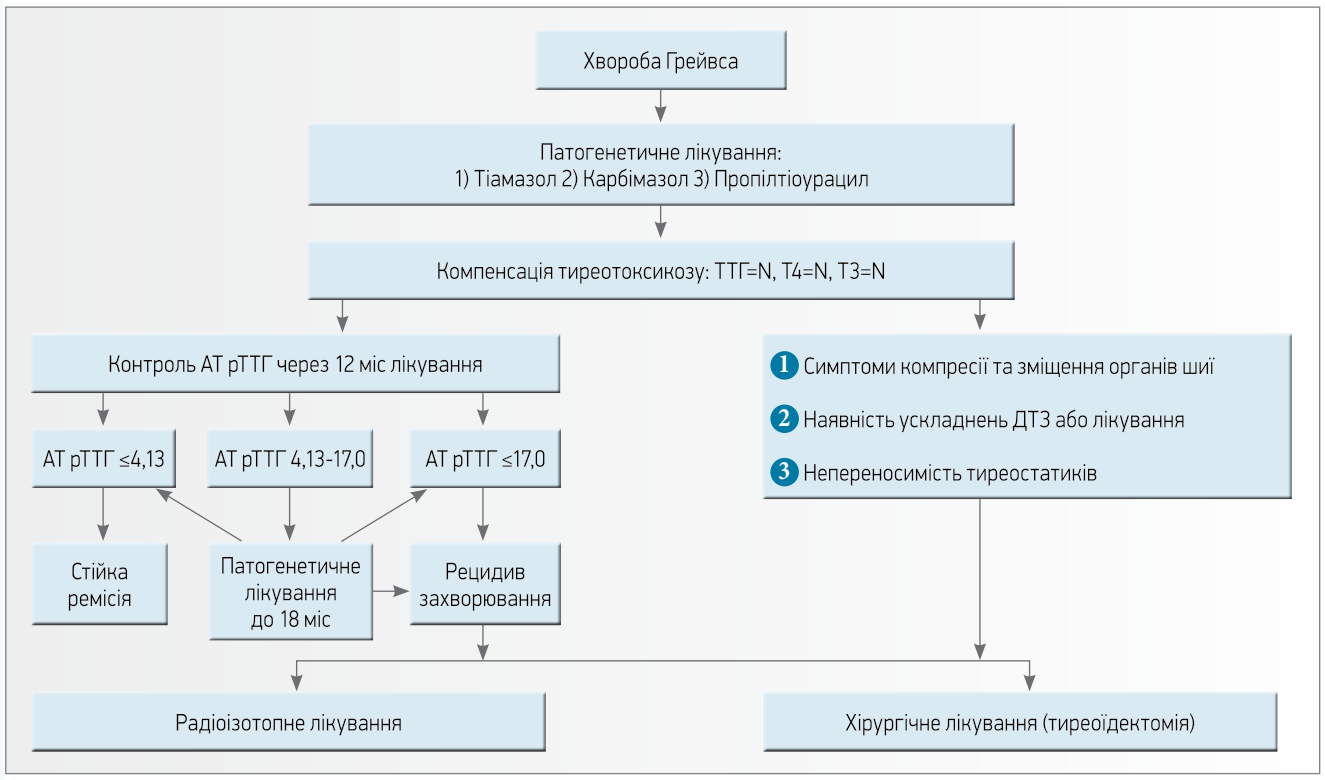


Рис. Удосконалений алгоритм лікування ДТЗ

Які основні рекомендації щодо лікування гіпотиреозу?

– Гіпотиреоз потребує замісної терапії. Оцінка адекватності терапії первинного гіпотиреозу проводиться за рівнем ТТГ. Референтні значення для здорових – 0,4-4,0 мОд/л. Оптимальні значення при замісній терапії – 0,5-2,5 мОд/л.

У літніх пацієнтів (віком >65 років) нормальні референтні значення ТТГ при лікуванні гіпотиреозу складають 0,4-4,4 мОд/л. За рівня 4,5-6,9 мОд/л лікування не є рекомендованим. У разі підвищення рівня ТТГ до 7,0-9,9 мОд/л слід розглянути лікування L-T4. При рівні >10 мОд/л проводиться обов'язкове лікування L-T4 для запобігання розвитку гіпотиреозу, серцевих ускладнень та серцево-судинної смертності.

Як препарат першого вибору для лікування гіпотиреозу рекомендований L-тироксин. Його перевагами є ефективне усунення симптомів гіпотиреозу, тривалий досвід успішного застосування, позитивний профіль побічних явищ, простота застосування, хороша абсорбція в кишечнику, тривалий період напіввиведення та низька вартість.

Однак, незважаючи на добре відомий алгоритм розрахунку доз, при лікуванні гіпотиреозу L-тироксином еутиреоз досягається в 60,1% випадків, субклінічний гіпертиреоз – у 20,7% (Cannaris et al., 2000). Тому для ефективного лікування гіпотиреозу обов'язково потрібно ретельно підбирати дозу левотироксину. Особлива технологія виробництва таблеток L-тироксину Берлін-Хемі (виробник «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) дозволяє зберігати максимальну точність за розподілу їх навпіл, що гарантує стабільність дози, а особлива форма таблетки забезпечує зручність поділу, що здійснюється простим натисканням пальця на насічку для поділу (метод SNAP-TAB). Це дозволяє призначати та з легкістю приймати багато варіантів доз (25; 37,5; 50; 62,5; 75; 87,5 мкг і т. ін.).

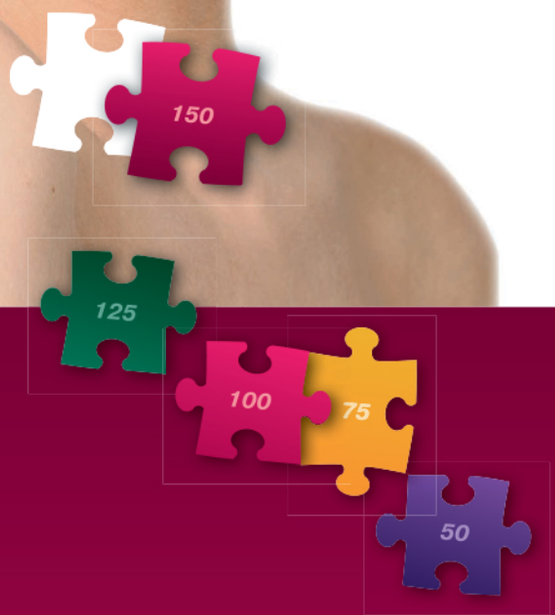
Підготував ***Олександр Соловйов***

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ лактози[1-4]

Стабільність дози[5] проти гіпотиреозу[1-4]

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 дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит.
Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI