

Субклінічні форми патології щитоподібної залози: спостерігати не можна лікувати

12-14 вересня у Львові відбулася науково-практична конференція в рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога». У ході конференції учасники розглянули основні аспекти діагностики, лікування та профілактики низки ендокринних хвороб. Також було проведено кілька засідань дискусійного клубу «Запитай експерта», на яких фахівці-ендокринологи та представники суміжних спеціальностей відповіли на запитання стосовно ведення коморбідних пацієнтів. Практичну спрямованість заходу підкреслило проведення розборів клінічних випадків і майстер-класів.



«Субклінічні форми патології щитоподібної залози: спостерігати не можна лікувати» – таку цікаву назву мав виступ **старшого наукового співробітника кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Юлії Валеріївни Булдігіної.**

Дуже часто перед лікарем постає питання: коли слід лікувати, а коли – лише спостерігати за пацієнтом. Лікування змін у результатах аналізів, а не конкретної хвороби в конкретного пацієнта є більшою точкою сучасної ендокринології. Ця проблема відображає складність наукового обґрунтування втручання в мінімальні зміни лабораторних параметрів за відсутності клінічних проявів захворювання.

Перед початком обговорення гіпо- та гіпертиреозу доповідач нагадала присутнім діагностичну градацію рівнів тиреотропного гормону (ТТГ). Рівень ТТГ інтегрально віддзеркалює варіації рівня тироксину (T_4) протягом приблизно 2 міс. У зв'язку з цим загальна тенденція до зниження рівня T_4 та його періодичні падіння нижче норми призводять до підвищення рівня ТТГ. Отже, контроль ТТГ через 1 міс є недоцільним.

Субклінічний гіпотиреоз являє собою стійке підвищення рівня ТТГ за нормальних значень тиреоїдних гормонів. Провідними тиреоїдними причинами субклінічного гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит (АІТ), післяпологиий тиреоїдит (гіпотиреоїдна фаза), операції на щитоподібній залозі – ЩЗ (гемітиреоїдектомія), нестача надходження йоду. Не варто забувати про можливість помилки лабораторії, й у сумнівних випадках проводити повторний аналіз. Причинами помилок лабораторій може бути не лише погана якість виконання тесту, а й високий рівень у крові біотину (вітаміну B_7). Біотин належить до низки вітамінних препаратів і харчових добавок, які продаються без рецепту та часто вживаються без призначення лікаря. У США було проведено експеримент, у ході якого добровольці з вихідними нормальними рівнями ТТГ, трийодтироніну (T_3), T_4 , пролактину, паратгормона та деяких інших показників протягом 7 днів приймали біотин, після чого повторно здали кров. У 40% було отримано хибні результати. Відповідно до рекомендацій Управління за контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA, 2017), біотинмісні препарати чи харчові добавки слід відмінити за 7 днів до контролю ТТГ.

На що ж впливає субклінічний гіпотиреоз? Відомо, що явний гіпотиреоз супроводжується гіперхолестеринемією. Для субклінічного гіпотиреозу такої закономірності підтверджено не було, хоча у 2,5-8,6% осіб із гіперхолестеринемією спостерігається незначне зниження функції ЩЗ.

J. Haggerty та співавт. (1993) з'ясували, що кожен п'ятий пацієнт із субклінічним гіпотиреозом страждає на депресію. Цікаво, що призначення тиреоїдних гормонів давало змогу нормалізувати емоційно-настрійову сферу.

Дослідження А.Е. Нак і співавт. (2000) показало, що субклінічний гіпотиреоз асоціювався з вираженістю атеросклерозу аорти. Цей зв'язок не залежав від індексу маси тіла, рівня холестерину, вживання β -аденоблокаторів, статусу куріння.

Щодо репродуктивної системи, то субклінічний гіпотиреоз може бути причиною безпліддя чи розвитку вагітності з високим ризиком порушень формування нервової системи плода.

Субклінічний гіпотиреоз здатен негативно впливати й на саму ЩЗ. Так, за умови АІТ із вузловими утвореннями зростання ТТГ $>2,5$ мОд/л може спричиняти збільшення розміру останніх, а при АІТ у поєднанні з дифузним зобом – збільшення розміру зоба.

Отже, субклінічний гіпотиреоз впливає на низку органів, систем і фізіологічних процесів. Але чи потрібно його лікувати? Аргументами за лікування є такі:

- ✓ підвищення рівня ТТГ свідчить про недостатню продукцію тиреоїдних гормонів;

- ✓ субклінічний гіпотиреоз асоціюється з низкою порушень з боку різних органів і систем, що зникають після застосування замісної терапії;

- ✓ субклінічний гіпотиреоз супроводжується підвищенням віддаленого ризику розвитку низки хвороб;

- ✓ лікування субклінічного гіпотиреозу не супроводжується ускладненнями і є відносно дешевим;

- ✓ існують значні ризики прогресування субклінічного гіпотиреозу в явний;

- ✓ імовірність спонтанної ремісії субклінічного гіпотиреозу досить низька;

- ✓ субклінічний гіпотиреоз під час вагітності супроводжується підвищеним ризиком вад розвитку плода.

У свою чергу, існують і аргументи проти:

- значна частина пацієнтів не відчуває покращення на тлі лікування;

- у багатьох хворих не відзначається нормалізація показників, зміна яких асоціюється із субклінічним гіпотиреозом;

- лікування передбачає пожиттєву медикаментозну терапію;

- лікування субклінічного гіпотиреозу найбільш проблематичне в тій групі пацієнтів, у якій він найчастіше трапляється (літні пацієнти із захворюваннями серця).

Узагальнюючи сучасні погляди, можна сказати, що однозначно слід лікувати субклінічний гіпотиреоз у таких випадках: верифікований АІТ, планування вагітності / вагітність, верифікований післяпологиий тиреоїдит, резекція ЩЗ, стан після радіойодтерапії, стан після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови та ший, наявність клінічних проявів гіпотиреозу, дисліпідемій, депресивних станів.

Принципи лікування субклінічного гіпотиреозу не відрізняються від принципів терапії маніфестного гіпотиреозу. Стартова доза L-тироксину має становити близько 1 мкг/кг маси тіла, а за потреби збільшуватися до повної замісної дози (1,6-1,8 мкг/кг маси тіла). Загалом варто орієнтуватися на цільові рівні ТТГ. Моніторинг рівня ТТГ має проводитися через 4-8 тиж після початку лікування чи корекції дози L-тироксину. Після підбору адекватної дози препарату контроль ТТГ слід проводити спочатку з 6-місячними, а потім із 12-місячними інтервалами (в разі клінічної необхідності – частіше).

Метою лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності є підтримка ТТГ у рамках референтних значень для вагітних (відповідно до норм Європейської тиреоїдної асоціації, ці значення такі: I триместр – 0,1-2,5 мОд/л, II триместр – 0,2-3,0 мОд/л, III триместр – 0,3-3,5 мОд/л). Вагітним із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ – 2,5-10 мОд/л за нормального T_4) та наявністю антитіл до тиреопероксидази (АТПО) показана замісна терапія L-тироксином. Пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом, які отримують L-тироксин і планують вагітність, до зачаття необхідно оптимізувати замісну терапію таким чином, щоб рівень ТТГ становив $<2,5$ мОд/л.

Рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (АТА, 2017) стосовно АІТ містять досить суперечливий пункт, який навіть не було включено в деякі вітчизняні переклади. Так, відповідно до Рекомендації № 29, якщо АТПО відсутні, а ТТГ <10 мОд/л, призначення левотироксину розглядається, тобто не є обов'язковим. Така позиція пов'язана з частими екстратиреоїдними причинами підвищення ТТГ у вагітних. Важливо також пам'ятати про йододефіцит та індивідуальну йодну профілактику, в тому числі у вагітних.

Ще один контингент людей із високим ризиком гіпотиреозу – особи літнього віку. Після 60 років рекомендовано проводити скринінг гіпотиреозу, основною причиною якого в цій віковій категорії виступає атрофічна форма АІТ. У людей літнього віку слід лікувати субклінічний гіпотиреоз у таких випадках: верифікований АІТ, резекція ЩЗ, стан після радіойодтерапії, стан після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови та ший, наявність клінічних проявів гіпотиреозу, дисліпідемій, депресивних станів. Цільовим рівнем ТТГ є 4,0-8,0 мОд/л. Ускладненнями терапії гіпотиреозу в цій групі пацієнтів є посилення ішемії міокарда, інфаркт міокарда, розвиток аритмій, раптова смерть.

Особливим випадком є наявність у пацієнта з гіпотиреозом лактазної недостатності. У таких випадках слід віддати перевагу препарату L-Тироксин Берлін-Хемі («Берлін-Хемі/А. Менаріні», Німеччина), у складі якого, на відміну від інших препаратів левотироксину, відсутня лактоза.

Що стосується субклінічного гіпертиреозу, то при низькому чи гранично низькому рівні ТТГ слід повторити його визначення через 2-3 міс, оскільки субклінічний гіпертиреоз визначається як стійке зниження ТТГ. Повторення аналізу в динаміці дає змогу виключити більшість захворювань, що протікають із деструктивним тиреотоксикозом, оскільки його тривалість при цьому вимірюється зазвичай кількома місяцями.

Відповідно до рекомендацій АТА (2016), найважливішим питанням є з'ясування етіології тиреотоксикозу. Якщо діагноз останнього підтверджений даними клінічної картини й первинного гормонального дослідження, з метою етіологічної діагностики можуть бути здійснені такі дослідження, як визначення антитіл до рецепторів ТТГ, скінтиграфія ЩЗ, визначення швидкості кровотоку в залозі за допомогою ультразвукового дослідження. Основними причинами субклінічного гіпертиреозу є хвороба Грейвса, тиреоїдити, фолікулярний рак ЩЗ, автономна аденома, вагітність, передозування левотироксином, надлишок поглинання йоду.

Для оцінки вираженості субклінічного гіпертиреозу використовується рівень ТТГ: 0,1-0,39 мОд/л – 1 ступінь, $<0,1$ мОд/л – 2 ступінь. Субклінічний гіпертиреоз 2 ступеня асоціюється з вищим ризиком посилення ішемії міокарда, фібриляції передсердь та інших аритмій, зниження толерантності до фізичних навантажень, смертності від серцево-судинних захворювань, перелому шийки стегна. З метою зниження ймовірності цих ускладнень пацієнтам віком понад 65 років рекомендовано лікування субклінічного гіпертиреозу 2 ступеня. Лікування субклінічного гіпертиреозу 1 ступеня в цій віковій категорії також рекомендовано з метою зменшення ризику фібриляції передсердь. Зважаючи на потенційний ризик серцево-судинних ускладнень, лікування субклінічного гіпертиреозу 1 ступеня рекомендовано особам із супутніми захворюваннями серця, цукровим діабетом, нирковою недостатністю, інсультом і транзиторними ішемічними атаками в анамнезі, а також факторами ризику розвитку інсульту, серцевої недостатності, патологічних станів коронарних і периферичних артерій.

Згідно з рекомендаціями АТА (2016), активне лікування рекомендоване при стійкому субклінічному гіпертиреозі та рівні ТТГ $<0,1$ мОд/л у таких випадках: пацієнтам віком понад 65 років; за наявності факторів серцево-судинного ризику; при захворюваннях серця й остеопорозі; жінкам у постменопаузі, котрі не отримують гормонозамісну терапію чи бісфосфонати; за наявності симптомів тиреотоксикозу.

У свою чергу, лише спостерігати слід за пацієнтами віком менш як 65 років із субклінічним гіпертиреозом 1 ступеня без ознак патологічних станів ЩЗ, нормальною частотою серцевих скорочень і мінеральною щільністю кісткової тканини, за відсутності факторів серцево-судинного ризику й остеопорозу. Крім того, до категорії спостереження належать молоді пацієнти без симптомів тиреотоксикозу зі зниженим рівнем ТТГ, який, однак, підлягає визначенню (доказова база стосовно переваг лікування відсутня).

Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (2017) вказують: якщо пацієнт не отримує лікування з приводу стійкого субклінічного гіпотиреозу, йому необхідно проводити визначення ТТГ і тиреоїдних гормонів кожні 6-12 міс, а також за появи симптоматики гіпертиреозу.

Окремою проблемою є ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь унаслідок гіпертиреозу. Такі хворі потребують профілактики тромбоемболій, зокрема підтримання міжнародного нормалізованого відношення в межах 2,0-3,0.

У деяких випадках зниження ТТГ (0,1-0,39 мОд/л) і підвищення рівня T_3 до високого нормального в пацієнтів із тривалим багатовузловим зобом можуть свідчити про формування токсичного аденоми на тлі йододефіциту. У таких випадках за відсутності антитіл до рецепторів ТТГ доцільно призначити препарати йодиду калію (Йодомарин® 200, «Берлін-Хемі/А. Менаріні») в дозі 200 мкг/добу на короткий термін (у межах 1 міс).

Основою лікування субклінічного гіпертиреозу – тиреостатичні препарати (тіамазол). У разі поєднання цього стану з великим зобом, симптомами компресії, супутнім гіперпаратиреозом або підозрою на рак ЩЗ методом вибору є хірургічне втручання. За наявності факторів, які перешкоджають призначенню радіоактивного йоду при субклінічному гіпертиреозі 2 ступеня, операцією вибору виступає тотальна тиреоїдектомія.

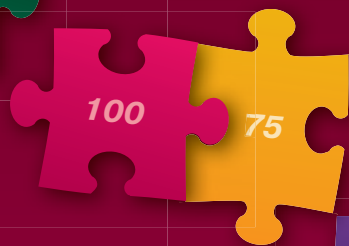
Підготувала **Лариса Стрільчук**

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹⁻⁴

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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 панкреатит.

Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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 препаратів.

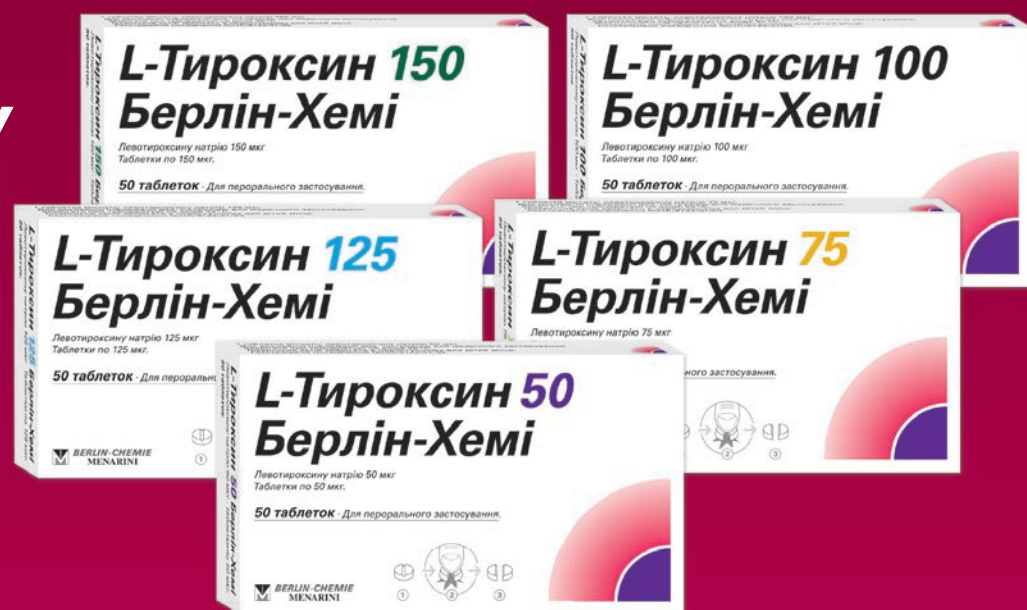
Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах 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



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 еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного 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.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, 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 06.03.2018 № 450

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 06.03.2018 № 450,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI