

4 | 2011

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Такеда»



Диагностика и лечение болезни Грейвса у детей и подростков: трудности и противоречия

Розалинд Браун



Диагностика и лечение болезни Грейвса у детей и подростков: трудности и противоречия

Розалинд Браун

Под редакцией В.В. Фадеева



Розалинд Браун

(Rosalind S. Brown MD, CM, FRCP (C))

Розалинд Браун является руководителем клинических исследований отделения эндокринологии в детском госпитале Бостона и медицинской школы Гарварда. Ранее Розалинд была руководителем отделения детской эндокринологии и диабета, профессором педиатрии медицинской школы Массачусетского университета. Она закончила резидентуру по педиатрии в детском госпитале Монреаля, включая работу в течение года в качестве старшего ординатора, обучалась эндокринологии в Монреале и Бостоне. Доктор Браун занимается клинической практикой, преподаванием и исследованиями в области врожденного гипотиреоза, роли антител к рецептору ТТГ при этом заболевании. Кроме того, Розалинд является редактором трех руководств по детской эндокринологии, имеет более 85 оригинальных статей, редакционных статей, обзоров и глав книг, работала в многочисленных редакциях. Доктор Браун являлась председателем блока детской эндокринологии Американского совета по педиатрии.

Thyroid International

Редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Такеда»

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственный за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт,

Германия: Gernot Beronet

Обложка: деловой центр Бостона (iStockphoto.com)

Thyroid international 4 – 2011
Merck KgaA, Darmstadt, Germany –
D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Такеда»
ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

**В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева
Ответственная за издание от компании «Такеда»
менеджер по препарату С.В. Сырчина**

Диагностика и лечение болезни Грейвса у детей и подростков: трудности и противоречия

Введение

Более 95% случаев стойкого гипертиреоза у детей, так же как и у взрослых, приходится на болезнь Грейвса (БГ) – аутоиммунное заболевание, развивающееся при наличии генетической предрасположенности. Несмотря на то, что ключевая роль антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) в развитии зоба и тиреотоксикоза известна давно,¹ только теперь стала понятна роль генетического вклада в патогенезе БГ.² Одной из характерных особенностей БГ у детей является ее резистентность к лечению, особенно у детей в препубертатном возрасте и детей младше 5 лет.^{3,4} Высокая частота рецидивов после тиреостатической терапии способствовала тому, что детские эндокринологи, в частности Северной Америки, стали выступать за использование терапии радиоактивным йодом у лиц более молодого возраста,⁵ даже в

качестве терапии первой линии. Несмотря на простоту использования и доказанную краткосрочную безопасность радиоактивного йода, об отдаленной безопасности этой терапии известно мало, особенно у молодых пациентов, являющихся более уязвимыми и имеющих высокую дальнейшую продолжительность жизни. Возможность прогнозирования, кто из пациентов ответит на медикаментозную терапию, а кто нет, позволит разработать индивидуальный подход к лечению. В данном обзоре обсуждаются современные концепции и противоречия, особое внимание уделяется диагностике БГ у детей, исследованиям, направленным на прогнозирование ответа на медикаментозную терапию, а так же преимуществам и рискам тиреостатической терапии, терапии радиоактивным йодом и хирургического лечения.

Диагностика тиреотоксикоза у детей

Причины тиреотоксикоза у детей и подростков представлены в таблице 1. Повышение уровня свободного тироксина (Т₄) и подавление уровня ТТГ подтверждают наличие тиреотоксикоза. Кроме того, характерной чертой БГ, не указанной в таблице 1, является увеличение соотношения общего Т₃ к свободному Т₃ без пропорционального роста Т₄, вследствие повышенного синтеза Т₃ щитовидной железой и стимуляции периферической конверсии Т₄ в Т₃ под влиянием АТ-рТТГ. Подходы к диагностике БГ представлены в таблице 2, из которой видно, что наиболее экономически эффективным методом, позволяющим подтвердить БГ, является определение высокого уровня АТ-рТТГ. Этот метод

позволяет дифференцировать БГ от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевого тиреоидит), не требующих тиреостатической терапии, и от редких неаутоиммунных причин тиреотоксикоза. Доступные тест-системы для определения АТ-рТТГ различаются по своей чувствительности и специфичности, поэтому врач должен быть знаком с методом, используемым в его больнице или лаборатории (таблица 3 и 4).

Другие диагностические тесты представлены в таблице 2. Повышение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) или антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) указывает на

Табл. 1.

Причины тиреотоксикоза

Гипертиреоз (↑ Т₄, ↓ ТТГ)
↑ АТ-рТТГ
• Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)
Эндогенный
• Функциональная автономия щитовидной железы
• Многоузловой токсический зоб
• Соматические активирующие мутации рТТГ
• Болезнь Мак-Кьюна-Олбрайта
↑ b-ХГЧ
• Беременность
• Внематочная беременность
• Пузырный занос
ТТГ-зависимый гипертиреоз (↑ Т₄, ↑↑↑ ТТГ)
• ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза
• Резистентность к тиреоидным гормонам
Тиреотоксикоз без гипертиреоза (↑ Т₄, ↓ ТТГ)
• Хронический аутоиммунный тиреоидит
• Подострый тиреоидит/безболевого тиреоидит
• Передозировка препаратов тиреоидных гормонов
↑ Тироксин-связывающего глобулина (↑ Т₄, ТТГ в пределах нормы)
• Терапия оральными контрацептивами
• Беременность
• Наследственное заболевание

Табл. 2.

Ориентировочная стоимость диагностических тестов при болезни Грейвса

Тест	Стоимость в \$
АТ-рТТГ	
Радиорецепторный анализ (ТВII, TRAbs)	100
Биологический метод (TSI, TSAbs)	175-450
АТ-ТПО	70
АТ-ТГ	80
УЗИ щитовидной железы	700
Оценка захвата ¹²³ I и сканирование	3000
Оценка захвата ¹²³ I без сканирования	900

наличие аутоиммунного поражения щитовидной железы, хотя их специфичность и чувствительность для БГ ниже, чем АТ-рТТГ. Так в одном из исследований вышеупомянутые антитела были выявлены только у 71% детей с БГ.⁶ С другой стороны, диффузное усиление захвата ¹²³I железой при скинтиграфии и/или значительное усиление кровотока при УЗИ щитовидной железы позволяет отличить истинный гипертиреоз (усиленный захват изотопа) от деструктивного тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов щитовидной железы избыток Т4 выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа/гетерогенная экзогенность). Использование этих двух тестов необходимо в случае пограничного уровня АТ-рТТГ, или когда требуется быстро установить диагноз. Однако, учитывая их высокую стоимость и нежелательность облучения

ребенка (в случае скинтиграфии), эти методы для диагностики БГ должны использоваться во вторую очередь.

Методы определения антител к рецептору ТТГ
Для определения АТ-рТТГ у детей, так же как и у взрослых, используется радиорецепторный и биологический методы.

В связи со значительным усовершенствованием этих методов за последние два десятилетия, клиницисту необходимо понимать различия в номенклатуре радиорецепторного и биологического метода, их методологии, а также знать какой из методов определения АТ-рТТГ используется в его больнице или лаборатории. Радиорецепторный анализ основан на подавлении антителами к рТТГ сыворотки пациента связывания радиоактивного ТТГ с его рецептором. Такие

Табл. 3.

Сравнение доступных радиорецепторных методов для определения АТ-рТТГ

Метод	1 поколение	2 поколение	3 поколение
Год выпуска	1982	1999	2004
Происхождение рецептора ТТГ	свиной	свиной или человеческий	свиной
Лиганд	Бычий ТТГ	Бычий ТТГ	М22
Фаза	Жидкостной	Твердофазовый	Твердофазовый
Тип метода	РРА ¹	РРА, ИФА ² или ХЛА ³	ИФА
Нормальные значения	<10% (8 Ед/л)	<1,0 Ед/л	<0,3 Ед/л
Чувствительность для БГ	~ 80%	>95%	~ 99%
Специфичность для БГ	~ 99%	~ 99%	~ 99%
Продолжительность исследования	~ 2 часа	~ 2 часа	~ ½ часа

РРА – радиорецепторный метод, ИФА – иммуноферментный метод, ХЛА - хемилюминесцентный метод

Табл. 4.

Сравнение биологических методов определения АТ-рТТГ

Метод	До 1 поколения	1 поколение	2 поколение	3 поколение
Год выпуска	1983	1990	1998	2010
Происхождение рецептора ТТГ	Крысиные тиреоциты линии FTRL-5	Рекомбинантный человеческий рецептор ТТГ/клеточная линия CHO	Рекомбинантный человеческий рецептор ТТГ/CHO-люцифераза	Мс4/CHO - люцифераза
Конечные точки	радиоиммунный анализ цАМФ	радиоиммунный анализ цАМФ	люминесценция	люминесценция
Чувствительность для БГ	~ 90% (в исследованиях)	вариабельна	50%-95%	~ 95%-100%
Специфичность для БГ	высокая	высокая	высокая	95%-100%
Продолжительность исследования	2-3 дня	1-2 дня	20-36 часов	20 часов
Чувствительность для БГ	~ 80%	>95%	~ 99%	~ 99%
Специфичность для БГ	~ 99%	~ 99%	~ 99%	~ 99%
Продолжительность исследования	~ 2 часа	~ 2 часа	~ ½ часа	~ ½ часа

антитела получили название TBI (TSH Binding Inhibitory Immunoglobulins - иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ) или просто АТ-рТТГ (TRAbs). Методы второго поколения с использованием специальных цилиндров или иммуноферментный анализ (ELISA) обладают большей чувствительностью и специфичностью. Эти методы у детей с нелеченным или недавно диагностированным тиреотоксикозом, так же как и у взрослых, позволяют выявить АТ-рТТГ у 95% пациентов с болезнью Грейвса, тогда как методы первого поколения (жидкофазный анализ) - только у 80%.⁶⁻¹⁰ При использовании методов первого поколения процент ингибирования менее 10% считается нормальным, 10-15% - промежуточным. В методах второго поколения вытеснение меченого ТТГ из связи с рецептором, калибруется по стандартной кривой, использующей референсные стандарты АТ-рТТГ, при этом единицей измерения является Ед/л. Уровень АТ-рТТГ >1,0 Ед/л считается повышенным. Методы с использованием свиного рецептора ТТГ или рекомбинантного человеческого рецептора ТТГ обладают эквивалентной чувствительностью и специфичностью, тем не менее, врачи должны знать, что результаты при использовании различных методик не взаимозаменяемы в количественном отношении.¹¹ Иногда у пациентов, с исходно нормальным уровнем АТ-рТТГ, через несколько недель после постановки диагноза уровень АТ-рТТГ повышается.⁶ В последние несколько лет замена меченого бычьего ТТГ на меченый М22 с использованием человеческих моноклональных стимулирующих АТ-рТТГ способствовало созданию метода третьего поколения, чувствительность и специфичность которого несколько выше. Так, АТ-рТТГ обнаруживаются у более 99% пациентов с БГ, не получающих лечение.¹² Еще одним плюсом этого метода является его автоматизация и быстрота выполнения (30 минут).¹³ К преимуществам существующих на настоящий момент времени радиорецепторных методов определения АТ-рТТГ является их чувствительность, специфичность, относительно низкая стоимость и быстрота получения результата. Они также могут быть использованы для дифференциальной диагностики рецидива БГ от несоблюдения

рекомендаций по лечению. Следует отметить, что эти исследования не несут информации, о каких именно антителах идет речь - о стимулирующих, блокирующих или нейтральных. По этой причине некоторые эндокринологи предпочитают использовать биологические методы, определяющие стимуляцию тироцитов напрямую. Стимулирующие АТ-рТТГ, обнаруженные с помощью биологического метода обозначаются как TSI (thyroid-stimulating Abs) или TSAbs (thyroid-stimulating Abs). Поскольку как ТТГ, так и АТ-рТТГ реализуют свои эффекты посредством цАМФ-зависимого протеинкиназного пути передачи сигнала, в биологических методах в качестве конечной точки используется определение уровня цАМФ. В биологических методах первого поколения уровень цАМФ определялся в культуре тироцитов после воздействия сыворотки пациента или IgG.⁶ В методах второго поколения процедура была значительно упрощена. Стимуляция цАМФ оценивается посредством люминесценции линии клеток, экспрессирующих человеческий рТТГ, в которые введен ген цАМФ-зависимой люциферазы, при этом предварительного выделения IgG из сыворотки крови не требуется.¹⁴ В более усовершенствованном методе дикий тип рТТГ заменен новой линией клеток с химерным (Mc4) человеческим рецептором ТТГ.¹⁵ Ответ может быть получен в течение суток.¹⁶

Биологические методы высоко чувствительны и специфичны для обнаружения TSI в рамках научных исследований, однако их результаты в обычной клинической практике достаточно вариабельны. Так при использовании предыдущих биологических методов первого поколения, TSI были обнаружены у 91% детей и подростков с впервые диагностированной БГ, в двух других исследованиях TSI был обнаружен только у 51% и 56% заболевших детей, соответственно,^{17,18} и лишь незначительно увеличены у детей с БГ в третьем исследовании.¹⁹ В недавно проведенном исследовании с участием 31 ребенка с впервые диагностированной БГ мы подтвердили низкую чувствительность метода, в котором TSI определялись с помощью рутинного анализа, выполняемого в нашей клинике и используемого

большинством лабораторий (Popovsky E с соавторами, в печати). Тем не менее, посредством радиорецепторного метода TRAbs были обнаружены у всех пациентов. При использовании рутинного анализа у 15 пациентов из 31 (48%) был выявлен высокий уровень TSI, этот процент увеличился до 100 при обработке этой же сыворотки крови новым клиническим набором - люминесцентным методом с применением рецептора дикого типа или химерного (Mc4) рецептора. Как было отмечено ранее, метод с использованием химерного рецептора (Mc4) обладает большей специфичностью по сравнению с рецептором дикого типа.¹⁵ У части пациентов с БГ, не получавших лечение, результаты были отрицательными по TRAb и положительными по TSI. Эти данные говорят о том, что врач должен знать, какой биологический метод используется

для определения TSI в клиниках или лабораториях и помнить об их широком разбросе по чувствительности. Правильно выполненные биологические методы являются на сегодняшний день наиболее точными и чувствительными для определения уровня стимулирующих АТ-рТТГ, позволяя выяснить причину гипертиреоза. Новые, более усовершенствованные методики обладают большей стоимостью, поэтому в обычной клинической практике не используются. Исследование уровня АТ-рТТГ с применением биометода необходимо для диагностики БГ в том случае, когда TRAb определяются на верхней границе нормы или отрицательны. В отличие от TRAb, к которым относятся все типы АТ-рТТГ вне зависимости от их активности, методы, определяющие TSI не должны использоваться при подозрении на наличие блокирующих АТ-рТТГ.

Лечение

До сих пор не прекращаются споры в отношении оптимального метода лечения БГ у детей и подростков. Учитывая отсутствие специфической иммунотерапии, направленной на выработку или активность АТ-рТТГ, существующее на сегодняшний день лечение направлено на блокирование синтеза тиреоидных гормонов тиреостатиками, на удаление щитовидной железы посредством тиреоидэктомии или ее разрушение радиоактивным йодом. Каждый метод лечения имеет свои преимущества и недостатки в отношении эффективности, ближайших и отдаленных осложнений, времени, необходимого для устранения гипертиреоза и соблюдения условий, необходимых для его проведения.

В большинстве случаев медикаментозная терапия считается терапией первого выбора среди большинства детских эндокринологов. Тем не менее, терапия радиоактивным йодом получает все большее распространение особенно у некомплаентных подростков, у детей с задержкой развития и у тех, кто планирует учиться вдали от родителей (например, в колледже). С другой стороны, тиреоидэктомия, самый старый метод лечения БГ, в случае наличия

квалифицированного детского хирурга-тиреоидолога может оставаться лечением первого выбора у определенной группы пациентов.

Медикаментозная терапия

Механизм действия препаратов тиомочевины (пропилтиоурацил (ПТУ), тиамазол, карбимазол) заключается в ингибировании органификации йода и конденсации йодтирозинов (сближения йодированных тирозольных остатков тиреоглобулина), в результате чего три- и тетраiodтиронин не образуются. У большинства пациентов терапия тиамазолом (или карбимазолом, превращающегося в тиамазол) является предпочтительнее по сравнению с терапией ПТУ, поскольку для получения эквивалентной дозировки требуется меньшее количество препарата. Кроме того, тиамазол имеет более длительный период полужизни, что не требует частого приема препарата в течение дня и, что наиболее важно, обладает большей безопасностью²⁰ (см. ниже). У взрослых тиамазол быстрее приводит к развитию эутиреоидного состояния.²⁰ ПТУ применяется у пациентов с аллергическими реакциями на тиамазол, кроме того, ПТУ является препаратом выбора в первом

триместре беременности, поскольку тиамазол предположительно обладает большим тиротропным потенциалом.²¹ В случае тиреотоксического криза предпочтение отдается ПТУ, который в отличие от тиамазола, препятствует конверсии Т4 в более активный Т3.²⁰ Начальная доза тиамазола у детей и подростков (в возрасте от 3-х до 17 лет) составляет 0,5 мг/кг в день (максимальная суточная доза – 40 мг), разделенная на 2 - 3 приема. Начальная доза ПТУ составляет 5-7,5 мг/кг в день (максимальная суточная доза - 300 мг), препарат принимается каждые 8 часов. В тяжелых случаях на период до достижения эутиреоза назначаются β-адреноблокаторы (атенолол 25 или 50 мг 1-2 раза в сутки), которые купируют сердечно-сосудистые проявления тиреотоксикоза.

Каждые 4-6 недель необходим контроль Т4 (или св.Т4) и общего Т3 до момента их нормализации.²⁰ ТТГ сохраняется подавленным (сниженным) еще длительное время (несколько месяцев). После нормализации Т4 (св. Т4) и Т3 существуют два стратегических подхода в последующей терапии:

- 1) последовательное снижение дозы тиреостатика на 30-50% для поддержания эутиреоза (режим «блокируй» или титрационный);
- 2) дождавшись нормализации ТТГ, добавить небольшую дозу L-T4 (режим «блокируй-замещай»²²).

Преимуществом монотерапии является возможность контроля активности заболевания и использование небольших доз тионамидов. Тем более развитие побочных эффектов тиреостатической терапии является дозозависимым.²⁰ Как правило, тиамазол принимается 1 раз в день, тогда как ПТУ обычно 2 раза в день.

Побочные эффекты

Аллергические реакции на тиреостатическую терапию (эритематозная сыпь, уртикария, артралгии, транзиторная гранулоцитопения (<1500 гранулоцитов/ мм³)) зарегистрированы у 5-14% детей.²³ В большинстве случаев кожные реакции слабо выражены и при продолжении терапии исчезают. В редких случаях возможно развитие

более тяжелых осложнений, таких как гепатит, волчаночный синдром, тромбоцитопения, агранулоцитоз (<500 гранулоцитов/ мм³). Более того, имеются данные о развитии синдрома Стивенса-Джонсона на терапии тиамазолом.¹⁹ Риск развития гепатита, по-видимому, практически ограничивается терапией ПТУ, при том, что терапия тиамазолом в редких случаях осложняется холестаазом без значительного повреждения гепатоцеллюлярного аппарата.²⁴ Острая печеночная недостаточность, развившаяся вследствие приема ПТУ, представляет собой идиосинкразию и развивается примерно у 1 из 2000 детей. Регулярное рутинное исследование функции печени или трансаминаз не позволяет вовремя диагностировать столь грозное осложнение. Большинство случаев гепатитов, вызванных ПТУ, являются легкими, тем не менее, ПТУ стоит на третьем месте по частоте развития лекарственного поражения печени в США. Риск такого поражения у детей и подростков в 5 раз выше, чем у взрослых.²⁴

В отличие от гепатита, агранулоцитоз (<500 гранулоцитов/ мм³) развивается как при терапии ПТУ, так и терапии тиамазолом. У взрослых частота развития агранулоцитоза составляет 0,3-0,6%.²⁰ В первые 3 месяца терапии риск развития агранулоцитоза самый высокий, хотя может развиваться в любой момент времени на протяжении всего периода лечения. При приеме тиамазола, в отличие от ПТУ, этот риск зависит от возраста пациента и дозы препарата. Доказано, что частое исследование лейкоцитарной формулы крови первые 3 месяца терапии позволяет диагностировать агранулоцитоз еще до развития лихорадки и инфекции. Однако, большинство авторов выступают против, говоря о том, что низкий риск такого осложнения не оправдывает затрат на такое тщательное наблюдение. Многие клиницисты предпочитают оценивать лейкоцитарную формулу до начала терапии, т.к. сама по себе болезнь Грейвса может сопровождаться снижением уровня лейкоцитов. Важно предупредить пациента, что в случае развития необъяснимой лихорадки, боли в горле, появлении язв на деснах или желтухи необходимо срочно

прекратить прием тиреостатиков и обратиться к врачу.

Продолжительность терапии

У большинства детей и подростков при соблюдении основных принципов лечения уровень тиреоидных гормонов удается нормализовать с помощью тиреостатических препаратов. Однако продолжительность терапии остается предметом споров. Болезнь Грейвса у детей и подростков, особенно в препубертатном возрасте, характеризуется более стойким течением, чем у взрослых, и высоким риском рецидива после прекращения тиреостатической терапии.^{3,4,25} Таким образом, рекомендации, разработанные для взрослой популяции, не могут быть применимы для детей. В одном из ретроспективных исследований было выявлено, что после 13-24 месяцев медикаментозной терапии уровень АТ-рТТГ нормализовался у менее чем 20% детей,¹⁰ тогда как у большинства взрослых нормализация АТ-рТТГ произошла к 6 месяцу терапии.^{26,27} Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о низком проценте ремиссии БГ, примерно в 25-30%, у детей после двухгодичной терапии. Средняя продолжительность лечения для достижения стабильной ремиссии составляет 3-4 года.^{4,28-30} При более продолжительной терапии отмечена более высокая частота ремиссии.²⁸ Ограничением этих исследований являются участие небольших групп пациентов, наблюдавшихся длительное время, в связи с чем, необходимо проведение больших проспективных рандомизированных контролируемых исследований.

Целью тиреостатической терапии является достижение иммунологической ремиссии или временное достижение эутиреоза, позволяющее провести радикальное лечение в том возрасте, когда это будет наиболее безопасно и/или лучше переноситься. Целью терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии является развитие гипотиреоза с последующей терапией L-T₄, поскольку заместительная терапия не представляет особой сложности. У некоторых детей и подростков в случае рецидивирующего течения БГ возможен прием небольших доз тиамазола 1 раз в день неопределенно

долго, при отсутствии побочных эффектов. С другой стороны, при необходимости длительной терапии высокими дозами тиреостатиков, следует решить вопрос в пользу радикального лечения.

Предикторы ответа на тиреостатическую терапию

У детей, так же как и у взрослых, высокий риск рецидива определяется исходно тяжелым тиреотоксикозом (например, при св.Т4 >3,9 нг/дл [50 пмоль/л],³² общий Т3 > 383 нг/дл [5883 пмоль/л])¹⁷ и высоким уровнем АТ-рТТГ (более 4-х норм³²), однако чувствительность этих показателей крайне низка. К другим характеристикам, определяющим высокий риск рецидива, относятся ранний возраст на момент развития БГ (моложе 12 лет, особенно, у детей, не достигших 5 летнего возраста)^{3,4,32}, прием тиреостатиков в течение менее 2-х лет.^{4,28,32} В некоторых исследованиях большой объем щитовидной железы, низкий индекс массы тела также были связаны с высоким риском рецидива. Недавно полученные данные позволяют предположить, что лучшим предиктором эффективности тиреостатической терапии, чем любой из вышеупомянутых, является быстрый ответ на терапию.⁷ В одном из проспективных исследований с участием 51 ребенка, получавших терапию ПТУ в стартовой дозе 5-7 мг/кг/сут в режиме «блокируй-замещай», восстановление эутиреоза в течение первых 3-х месяцев лечения оказалось лучшим предиктором наступления ремиссии после двухлетней терапии.¹⁷ Недавно мы провели проспективное исследование, включавшее 23 ребенка с БГ, диагностированной на основании повышенного уровня АТ-рТТГ.¹⁵ Несмотря на то, что у пациентов с исходно высоким уровнем АТ-рТТГ (>35%) более вероятно сохранялась их персистенция через 13-24 месяцев терапии, все же лучшим предиктором иммунологического ответа на терапию явилось снижение АТ-рТТГ к 6 месяцу лечения. У взрослых были получены схожие результаты.³³ В другом проспективном исследовании, проведенном во Франции, с участием 147 детей и подростков, был выделен новый фактор риска- принадлежность к европеоидной расе,³² хотя европеоиды были моложе и исходно имели более тяжелый тиреотоксикоз.

Радиоактивный йод

Как правило, радикальное лечение с помощью радиоактивного йода или тиреодэктомии показана пациентам при неэффективности тиреостатической терапии, при развитии побочных эффектов и некомплаентности пациентов. Однако, в последние годы радиойодтерапия применяется все чаще и чаще, даже при впервые выявленной БГ. Преимуществами этого вида лечения является простота использования, отсутствие необходимости в тщательном медицинском наблюдении, отсутствии отдаленных побочных эффектов. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом у пациентов с выраженной офтальмопатией и совсем не следует ее использовать при большом зобе в связи с относительно низкой эффективностью.²⁰ Более того, терапию радиойодом с осторожностью нужно применять у детей младше 10 лет в связи с отсутствием данных об отдаленной безопасности. Противопоказанием к лечению ¹³¹I является беременность.

Доза ¹³¹I 200-300 мкКи, назначаемая на грамм ткани щитовидной железы, позволяет полностью разрушить щитовидную железу и тем самым снизить риск неоплазии в будущем.³⁴ Вес щитовидной железы рассчитывается исходя из предположения, что он равен 0,5-1,0 гр на каждый год возраста, составляя максимум 15-20 гр. Для расчетов используется следующая формула: масса щитовидной железы в граммах \times ¹³¹I 200-300 мкКи/процент захвата ¹³¹I щитовидной железой через 24 часа. В качестве альтернативы возможно назначение стандартной дозы ¹³¹I – 12-15 мКи. Детям младше 10 лет назначается <10 мКи, поскольку использование абсолютной дозы ¹³¹I сопровождается более сильным общим облучением. Лечение ¹³¹I с предварительным назначением тиреостатиков проводится у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза. Для повышения эффективности терапии тиреостатики следует отменить за 5-7 дней до процедуры и воздержаться от их возобновления в течение первой недели после радиоабляции.

Побочные эффекты

На 4-10 день после терапии радиоактивным йодом уровень тиреоидных гормонов может повыситься, вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы. На этот период возможно назначение β -адреноблокаторов.²² Кроме того, при некоторой болезненности в области шеи, вследствие лучевого тиреоидита, возможен прием анальгетиков.²² Другие острые осложнения терапии ¹³¹I (тошнота, выраженный отек шеи) встречаются довольно редко. Терапевтический эффект развивается в течение 1,5-3 месяцев после введения ¹³¹I. У детей, в отличие от взрослых, ухудшение офтальмопатии после радиойодтерапии практически не встречается.²³ Все же в случае выраженной офтальмопатии необходима предварительная подготовка глюкокортикоидами. С другой стороны, в таком случае следует подумать об оперативном лечении.

Основная проблема использования ¹³¹I в педиатрической практике связана с повышенной восприимчивостью щитовидной железы молодых людей к пролиферативным эффектам ионизирующего излучения,³⁵ что было ярко продемонстрировано на последствиях аварии на Чернобыльской АЭС. В местах, подвергшихся воздействию осадков с радиоактивным йодом, наблюдался 62-кратный рост заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы.^{36,37} Значительное увеличение заболеваемости раком щитовидной железы произошло в большинстве случаев у детей, которым на момент аварии было меньше 12 лет, в подавляющем большинстве - у детей младше 5 лет или облученных внутриутробно. После 6-летнего возраста аденомы щитовидной железы встречались чаще, чем карциномы, а в возрасте после 12 лет, увеличение частоты встречаемости аденом отмечено не было. При наблюдении за 1200 детьми с БГ, получивших терапию ¹³¹I, и обследовавшимися в последующем в течение 5-20 лет, увеличения заболеваемости лейкемией, раком щитовидной железы или врожденных пороков развития у потомства выявлено не было.³⁸ Хотя в исследование было включено небольшое

число пациентов из группы высокого риска: небольшое количество детей младше 12 лет, и еще меньшее число детей младше 5 лет. Учитывая редкость рака щитовидной железы у детей (1 на миллион) и взрослых (1 на 100.000), а также длительный латентный период, прирост заболеваемости не будет обнаруживаться в таких небольших исследованиях. Необходимо проведение совместных исследований с участием большого количества пациентов для более надежного определения отдаленного влияния терапии ^{131}I у детей раннего возраста.

Оперативное лечение

Хирургическое лечение БГ, стоящее на третьем месте по частоте выбора, в настоящее время применяется все реже и реже, чем раньше. Преимуществом этого метода лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза. Если есть квалифицированный хирург, то для минимизации риска рецидива рекомендуется проведение тиреоидэктомии. Показаниями к оперативному лечению являются неэффективность медикаментозной терапии, зоб большого размера, отказ от терапии радиоактивным йодом, выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия ^{131}I

противопоказана. В качестве предоперационной подготовки используются тиреостатики с целью достижения эутиреоидного состояния и предотвращения развития тиреотоксического криза. За 7-14 дней до операции назначается прием йодидов (раствор Люголя 5-10 капель 3 раза в день или калия йодид от 2 до 10 капель ежедневно или натрия иподат 0,5-1 гр каждые 3 дня) для уменьшения кровоснабжения щитовидной железы

Осложнения

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10% случаев) является транзиторная гипокальциемия. К более редким осложнениям относится образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%), гипопаратиреоз (2%), летальный исход (0,08%).³⁸ При использовании современных методов анестезии частота осложнений в руках опытного хирурга значительно меньше.³⁹ После оперативного лечения, равно как и после терапии ^{131}I , у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненной терапии L-T4. При неполном удалении щитовидной железы возможен рецидив тиреотоксикоза.

Заключение

БГ у детей, так же как и у взрослых, является основной причиной тиреотоксикоза, однако в отношении подходов к диагностике и лечению имеются существенные различия. Так же как и у взрослых, определение АТ-рТТГ является относительно недорогим и удобным методом при не вполне ясном диагнозе, позволяя отличить БГ от других причин тиреотоксикоза. Однако, врач должен помнить о различиях методов определения АТ-рТТГ. В большинстве случаев у детей и подростков, особенно препубертатного возраста, продолжительность медикаментозной терапии составляет более 2-х лет. Кроме того, дети более чувствительны к гепатотоксическому эффекту ПТУ. У пациентов с клиническими и лабораторными признаками тяжелого тиреотоксикоза на момент постановки диагноза требуется

больше времени для достижения ремиссии. Последние данные свидетельствуют о том, что быстрый ответ на терапию (через 3-6 месяцев) может быть лучшим предиктором для прогнозирования наступления ремиссии. Многие детские эндокринологи, особенно в Северной Америке, все больше выбирают терапию ^{131}I в качестве основного метода лечения БГ у детей. Тем не менее, данных относительно отдаленной безопасности этого метода лечения немного, особенно у детей младше 10 лет, относящихся к группе высокого риска и имеющих высокую ожидаемую продолжительностью жизни. Мы надеемся, что в скором будущем разработка специфичных антагонистов рецептора ТТГ позволит целенаправленно, эффективно и безопасно проводить лечение БГ.

Литература

- Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007 Oct;17(10):923-38.
- Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Aug;21(4):523-8.
- Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*. 1999 Sep;9(9):871-7.
- Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*. 1997 Oct;7(5):755-60.
- Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):797-800.
- Botero D, Brown RS. Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor: clinical utility in children and adolescents with Graves disease. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):612-8.
- Zophel K, Roggenbuck D, Wunderlich G, Schott M. Continuously increasing sensitivity over three generations of TSH receptor autoantibody assays. *Horm Metab Res*. 2010 Nov;42(12):900-2.
- Ajjan RA, Weetman AP. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Aug;4(8):461-8.
- Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):90-7.
- Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*. 2007 Nov;17(11):1103-7.
- Pedersen IB, Handberg A, Knudsen N, Heickendorff L, Laurberg P. Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. *Thyroid*. 2010 Feb;20(2):127-33.
- Hermesen D, Eckstein A, Schinner S, Willenberg HS, Thiel A, Scherbaum WA, et al. Reproducibility of Elecsys anti-TSHR test results in a lot-to-lot comparison. *Horm Metab Res*. 2010 Apr;42(4):295-7.
- Hovens GC, Buiting AM, Karperien M, Ballieux BE, van der Pluijm G, Pereira AM, et al. A bioluminescence assay for thyrotropin receptor antibodies predicts serum thyroid hormone levels in patients with de novo Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr;64(4):429-35.
- Kamijo K, Murayama H, Uzu T, Togashi K, Kahaly GJ. A novel bioreporter assay for thyrotropin receptor antibodies using a chimeric thyrotropin receptor (mc4) is more useful in differentiation of Graves' disease from painless thyroiditis than conventional thyrotropin-stimulating antibody assay using porcine thyroid cells. *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):851-6.
- Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec;10(2):116-22.
- Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e481-8.
- Rahhal SN, Eugster EA. Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 Nov;21(11):1085-8.
- Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:176970.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):905-17.
- Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1881-2.
- ATA Guidelines. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guide-lines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* (2011) vol 21; 6; 593-630
- Brown RS. Disorders of the Thyroid Gland in Infants, Children, and Adolescents. In DeGroot LJ., *Thyroid Disease Manager*, <http://www.thyroidmanager.org/>, published by Endocrine Education, Inc, South Dartmouth, MA, USA
- Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3260-7.
- Kaguelidou F, Carel JC, Leger J. Graves disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71:310-317
- Teng CS, Yeung RT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Jan;50(1):144-7.
- Bliddal H, Kirkegaard C, Siersbaek-Nielsen K, Friis T. Prognostic value of thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins (TBII) in longterm antithyroid treatment, 131I therapy given in combination with carbimazole and in euthyroid ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981 Nov;98(3):364-9.
- Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jun;64(6):1241-5.
- Bergman P, Auldrist AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2001 Apr;37(2):176-82.
- Raza J, Hindmarsh PC, Brook CG. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta Paediatr*. 1999 Sep;88(9):937-41.
- Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 May;60(5):1019-24.
- Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3817-26.
- Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J*. 2007 Dec;54(5):713-20.
- Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):745-9.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*. 1995 Mar;141(3):259-77.
- Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):9-14.
- Williams D. Thyroid cancer and the Chernobyl accident. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):6-8.
- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Nov;83(11):3767-76.
- Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF, 2nd, van Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):1056-61; discussion 61-2.

Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 3 – 2011** Сахарный диабет и щитовидная железа Габриела Брента
N 2 – 2011 Тиреостатические препараты (Луиджи Барталена)
N 1 – 2011 Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (Махмуд Хариб, Хоссейн Хариб)
N 4 – 2010 Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы (Люси Энн Бехан, Амар Ага)
N 3 – 2010 Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (Невена Симик, Жоан Ровет)
N 2 – 2010 3-йодотиронамин (Т₃АМ): новый гормон щитовидной железы? (Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан)
N 1 – 2010 Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
N 5 – 2009 Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
N 4 – 2009 Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
N 3 – 2009 Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
N 2 – 2009 Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза (Марк Вандерпамп)
N 1 – 2009 Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
N 4 – 2008 Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
N 3 – 2008 Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
N 2 – 2008 Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
N 1 – 2008 Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
N 4 – 2007 Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
N 3 – 2007 Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
N 2 – 2007 Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
N 1 – 2007 История ТироМобилия (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
N 3 – 2006 Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
N 2 – 2006 Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
N 1 – 2006 Материалы 13-го международного тиреологического конгресса
N 4 – 2005 Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
N 3 – 2005 Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебиро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
N 2 – 2005 Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
N 1 – 2005 Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
N 5 – 2004 Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
N 4 – 2004 Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
N 3 – 2004 Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
N 2 – 2004 Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
N 1 – 2004 Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
N 5 – 2003 Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
N 4 – 2003 Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрл Энн Спенсер)
N 3 – 2003 Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
N 2 – 2003 Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
N 1 – 2003 Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
N 6 – 2002 Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
N 5 – 2002 Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
N 4 – 2002 Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
N 3 – 2002 Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
N 2 – 2002 Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
N 1 – 2002 Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
N 6 – 2001 Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
N 5 – 2001 Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
N 4 – 2001 Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
N 3 – 2001 Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
N 1/2 – 2001 Материалы 12-го международного тиреологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
N 5 – 2000 Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
N 4 – 2000 Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
N 3 – 2000 Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
N 2 – 2000 Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков «*Thyroid International*» на английском языке Вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов «*Thyroid International*», а также другую информацию по тиреологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Просто дозировать – легко компенсировать



ЭУТИРОКС: БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
Впервые в России 9 дозировок левотироксина

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • **88 мкг** • 100 мкг • **112 мкг** • 125 мкг • **137 мкг** • 150 мкг

Сокращенная информация по медицинскому применению. Регистрационный номер П: №015039/01 от 21.11.2008, ЛП-000910 от 18.10.2011. **Торговое название:** Эутирокс®. **Международное непатентованное название:** левотироксин натрия. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг, 150 мкг. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипопитуитарная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. **С осторожностью** следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем

гипотиреозе, синдроме мальабсорбции. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. Эутирокс® принимают внутрь. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **Побочное действие:** при повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Полная информация содержится в инструкции по применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048 Москва, ул. Усацева, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.thyronet.ru, www.nycomed.ru



Дата выпуска рекламы: май 2013

ТИРОЗОЛ®

тиамазол



Оптимальная компенсация тиреотоксикоза

Гасит огонь разрушения

- Тирозол® – тиамазол, произведённый в соответствии со стандартами GMP¹, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения²
- Тирозол® 10 мг – уникальная дозировка тиамазола, позволяет снизить количество принимаемых таблеток в 2 раза
- Выбор дозировок Тирозола 5 и 10 мг обеспечивает удобство терапии
- Тирозол® разрешён к применению при беременности



Сокращённая информация по назначению. Торговое название: Тирозол. Международное непатентованное название: тиамазол. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 5 мг и 10 мг. **Показания:** тиреотоксикоз; подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза; подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом; терапия в латентный период действия радиоактивного йода. Проводится до начала действия радиоактивного йода (в течение 4–6 месяцев); в исключительных случаях – длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение; профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиамазолу или к производным тиомочевины; агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом; гранулоцитопения; холестаза перед началом лечения; терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности. Относительным противопоказанием являются ранее наблюдаемые кожные аллергические реакции к производным тиомочевины. **С осторожностью** следует применять у больных с зобом очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции), при печёночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь. При тиреотоксикозе назначают 20–40 мг/сут препарата Тирозол в течение 3–6 недель. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 недель) переходят на приём поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. **Побочное действие:** иногда наблюдаются аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания), рвота, головокружение, слабость; увеличение массы тела; агранулоцитоз (редко); артралгии (редко). **Регистрационный номер:** ПН:014893/01-31.07.08 **Полная информация в инструкции по применению.**

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048 Москва ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.thyronet.ru.
Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: май 2013 г.

1. Стандарты надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice).
2. Certificate No: DE-RPDA-111-D-12-4-0.

