

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

*Д.Л. Пиневиц* 2015 г.

Регистрационный № 157-1214

**АЛГОРИТМ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ЛЕВОТИРОКСИНОМ ПАЦИЕНТОВ С  
ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(инструкция по применению метода)

УЧРЕЖДЕНИЕ РАЗРАБОТЧИК: Государственное научное учреждение  
«Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»;  
Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический  
онкологический диспансер»

АВТОРЫ: к.м.н. Леонова Т.А., к.м.н. Окулевич Н.М., к.м.н. Безлер Ж.А.,  
к.б.н. Митюкова Т.А., к.б.н. Маньковская С.В., Платонова Т.Ю., Кохан  
С.Б., Писаренко А.М., Кондратович В.А.

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

20.01.2015

Регистрационный № 157-1214

**АЛГОРИТМ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ЛЕВОТИРОКСИНОМ ПАЦИЕНТОВ  
С ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Т.А. Леонова, канд. мед. наук Н.М. Окулевич, канд. мед. наук Ж.А. Безлер, канд. биол. наук Т.А. Митюкова, канд. биол. наук С.В. Маньковская, Т.Ю. Платонова, С.Б. Кохан, А.М. Писаренко, В.А. Кондратович

Минск 2015

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана для врачей-эндокринологов, врачей-онкологов, врачей-реабилитологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики стационарных и амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения, осуществляющих длительный мониторинг пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) с целью своевременного выявления прогрессии и рецидива заболевания, контроля адекватности лечения и минимизации осложнений супрессивной терапии левотироксином (LT4).

Цель инструкции — улучшить качество наблюдения пациентов с ВДРЩЖ, получающих супрессивную терапию LT4, путем оптимизации контроля адекватности терапии в отдаленные сроки после хирургического лечения, предупреждения развития и прогрессирования соматической патологии, угрожающих здоровью и жизни состояний, связанных с побочными эффектами супрессивной терапии LT4.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Данные анамнеза заболевания и жизни из амбулаторной карты пациента (возраст, объем хирургического вмешательства, сведения об оценке первоначального риска прогрессии заболевания, суммарная доза I-131, мониторинг опухолевого маркера тиреоглобулина (ТГ), показателей тиреоидного статуса (тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (св.Т4), свободный трийодтиронин (св.Т3), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)), первоначально рекомендованный уровень ТТГ, продолжительность супрессивной терапии левотироксином, наличие сопутствующих заболеваний, факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, остеопороза, сахарного диабета, вредных привычек).

2. Диагностические наборы для определения в сыворотке крови уровня ТТГ, св.Т4, св.Т3, ТГ, АТ-ТГ, параметров метаболизма (холестерин общий, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХЛВП, ХЛНП), триглицериды, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий белок; общий и ионизированный кальций ( $Ca^{++}$ ), фосфор, щелочная фосфатаза).

3. Иммуноферментный и биохимические анализаторы для исследований и оценки параметров тиреоидных гормонов.

4. Весы медицинские, ростомер.

5. Электрокардиограф.

6. Аппарат для измерения артериального давления.

7. Ультразвуковой аппарат и расходные материалы к нему;

8. Аппарат рентгеновской абсорбционной денситометрии.

9. Гамма-камера для сцинтиграфии всего тела.

10. Радиойод (I-131) для лечения и диагностики.

Для осуществления лечебных мероприятий: лекарственные средства — левотироксин, по показаниям — бета-адреноблокаторы, антиаритмические и гипотензивные лекарственные средства и др.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак щитовидной железы, состояние после хирургического лечения.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

## ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

**Алгоритм индивидуализированного лечения левотироксином пациентов с ВДРЦЖ**

**Этап 1. Первичный мониторинг пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы**

*1.1. Определение группы риска прогрессии/рецидива опухоли проводят на основе «Алгоритмов диагностики и лечения злокачественных заболеваний» (приказ М-ва здравоохранения Республики Беларусь № 258 от 11.03.2012).* Спустя 2 года наблюдения при очень низком риске прогрессии и 5 лет при низком и высоком риске прогрессии опухоли выявляют факторы клинического риска и проводят переоценку групп риска по прогрессированию опухоли.

*1.2. Определение факторов клинического риска развития побочных эффектов супрессивной терапии левотироксином*

Факторы клинического риска (КР) развития побочных эффектов супрессивной терапии LT4 подразделяются:

- **низкий КР** у следующих групп пациентов: пациенты молодого и среднего возраста, отсутствие симптомов и проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений сердечного ритма, отсутствие факторов кардиоваскулярного риска, нет сопутствующих заболеваний, пременопаузальный возраст у женщин, нормальная минеральная плотность костной ткани (МПК);

- **умеренный КР:** пациенты пожилого возраста, наличие факторов риска кардиоваскулярных заболеваний и сахарного диабета, увеличенный индекс массы миокарда левого желудочка сердца или гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция сердца, артериальная гипертензия, перименопаузальный возраст у женщин, остеопения, курение;

- **высокий КР:** пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ИБС, риск/наличие транзиторных ишемических атак и инсультов), сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек), пожилые пациенты (60 лет и более), постменопауза у женщин, андрогенный дефицит у мужчин, остеопороз.

*1.3. Соотношение риска прогрессии ВДРЦЖ с факторами КР побочных эффектов супрессивной терапии левотироксином*

При высоком и низком риске прогрессии ВДРЦЖ (в течение первых 5 лет после операции) целевым является уровень супрессии ТТГ менее/равно 0,1 мМЕ/л независимо от наличия клинических факторов риска от супрессивной терапии.

При очень низком риске прогрессии ВДРЦЖ (в первые 2 года после хирургического лечения) допустим более высокий первоначальный целевой уровень ТТГ:

- при низком КР от супрессивной терапии — 0,1–0,5 мМЕ/л;

- при умеренном и высоком КР от супрессивной терапии — 0,5–1,0 мМЕ/л.

## **Этап 2. Длительный мониторинг пациентов с ВДРЦЖ**

### **2.1. Переоценка риска прогрессии ВДРЦЖ и КР от супрессивной терапии левотироксином**

Переоценка риска прогрессии ВДРЦЖ проводится через 2–5 лет после оперативного удаления опухоли. При переоценке риска прогрессии ВДРЦЖ в динамике следует оценить:

- уровни базального и/или стимулированного ТГ, целевое значение — менее 1–2 нг/мл (контроль достоверности — наличие АТ-ТГ);
- данные УЗИ шеи;
- диагностическую сцинтиграфию с I-131;
- у пациентов с изначально высоким и промежуточным риском прогрессии заболевания для выявления персистирующего/рецидивирующего ВДРЦЖ по показаниям проводят другие диагностические исследования (КТ, МРТ, ПЭТ).

Параллельно проводят переоценку КР от супрессивной терапии LT4, определяя наличие или появление у пациента тех же факторов КР, что и на начальном этапе.

При переоценке КР от супрессивной терапии (через 2–5 лет после первоначального лечения, далее 1 раз в год или индивидуально) следует определить:

- свободные фракции тиреоидных гормонов с оценкой коэффициента св.Т4/св.Т3 (см. Пример расчета\*);
- биохимические показатели крови (гликемия, общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, АЛТ, АСТ, Ca<sup>++</sup>, фосфор, щелочная фосфатаза, общий белок).

### **2.2 Соотношение риска прогрессии ВДРЦЖ с факторами КР побочных эффектов супрессивной терапии левотироксином (целевой уровень ТТГ) — индивидуализированный подход**

Высокий риск прогрессии ВДРЦЖ на момент операции и наличие признаков прогрессии в дальнейшем (повышенный уровень ТГ, наличие очагов накопления I-131 по данным сцинтиграфии) приводит к необходимости повторной операции и/или радиоiodтерапии. В этом случае сохраняется целевой уровень ТТГ менее/равно 0,1 мМЕ/л независимо от наличия факторов КР от супрессивной терапии.

При отсутствии признаков рецидива/прогрессии заболевания в течение 5 лет рекомендуется целевой уровень ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л, при высоком КР следует поддерживать уровень ТТГ в пределах 1,5–2,0 мМЕ/л.

При низком (промежуточном) риске прогрессии ВДРЦЖ на момент операции, отсутствии прогрессии заболевания в течение первых 5 лет и при низком клиническом риске от супрессивной терапии допустим уровень ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л, через 10 лет и далее — 0,3–2,0 мМЕ/л.

При наличии умеренного КР риска от супрессивной терапии необходимо поддерживать значения ТТГ 0,1–1,0 мМЕ/л, в случае коэффициента св.Т4/св.Т3  $\leq 5,0$  и через 10 лет наблюдения — 0,5–2,0 мМЕ/л.

При наличии высокого КР от супрессивной терапии следует сохранять значения ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л, в случае коэффициента св.Т4/свТ3  $\leq 5,0$  — поддерживать ТТГ 1,5–2,0 мМЕ/л, через 10 лет — 1,0–2,0 мМЕ/л.

При очень низком риске прогрессии ВДРЦЖ на момент операции, через 2–5 лет безрецидивного лечения и при наличии низкого КР от супрессивной терапии целевой уровень супрессии ТТГ соответствует интервалу 0,3–1,0 мМЕ/л; у пациентов с умеренным КР ТТГ — 0,5–1,0 мМЕ/л; в случае коэффициента св.Т4/свТ3  $\leq 5,0$  следует сохранять значения ТТГ 1,0–1,5 мМЕ/л, с высоким КР — 1,0–2,0 мМЕ/л. Далее может быть проведена повторная переоценка рисков.

При длительной супрессивной терапии необходимо учитывать индивидуальную чувствительность пациентов к LT4. На потребность в LT4 влияют антропометрические и половые различия.

У лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение (ИМТ  $>25,0$  кг/м<sup>2</sup>), супрессия ТТГ ( $<0,5$  мМЕ/л) достигается при приеме более низких доз левотироксина (в среднем 2,2 мкг/кг), чем у лиц, имеющих нормальную массу тела (в среднем 2,8 мкг/кг).

Выявление повышенных уровней св.Т3 указывают на риск развития ятрогенного гипертиреоза. Установлено, что при приеме стандартных доз LT4 с целью супрессии ТТГ ( $<0,5$  мМЕ/л) повышенные уровни св.Т3 регистрируются у мужчин примерно в 2 раза чаще, чем у женщин. Молодые мужчины с нормальной массой тела являются группой риска по развитию ятрогенного гипертиреоза на фоне приема стандартных доз LT4.

Для уточнения состояния периферического тиреостатуса необходимо рассчитать соотношение свободных фракций тиреогормонов св.Т4/св.Т3, сдвиг этого соотношения в сторону более активного св.Т3 оказывает характерный метаболический эффект. Нами показано, что при снижении этого соотношения менее 5,0 наблюдаются метаболические сдвиги, типичные для гипертиреоза.

*\*Пример расчета. Приводятся данные определения тиреогормонов на ИФА-наборах фирмы DRG (США). Уровень св.Т4 измеряется в нг/дл, верхняя граница нормы — ... 2,0 нг/дл. Уровень св.Т3 измеряется в пг/мл, верхняя граница нормы — ... 4,2 пг/мл. Например, у пациента А содержание св.Т4 — 1,8 нг/дл (в норме), а св.Т3 — 4,5 пг/мл (выше нормы). У пациента В оба показателя в норме: св.Т4 = 1,5 нг/дл и св.Т3 = 2,8 пг/мл. Для расчета соотношения переводим все концентрации в ... пг/мл. У пациента А содержание св.Т4 = 18 пг/мл, а св.Т3 = 4,5 пг/мл, таким образом, соотношение св.Т4/св.Т3 =  $18/4,5 = 4,0$ . У пациента В св.Т4/св.Т3 = 5,4 соответственно. Таким образом, можно предположить, что у пациента А формируется неблагоприятная тенденция к развитию гипертиреоза и, если это возможно с точки зрения риска прогрессии ВДРЦЖ, ему следует несколько снизить дозу тироксина.*

*Примечание. Если уровень гормонов определяется с использованием других наборов либо закрытых автоматических систем и их концентрации даются не в весовых, а в молярных единицах (пмоль/л), то это упрощает расчеты, т. к. не требуется перевода к одинаковым единицам.*

**ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ  
ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

При внимательном соблюдении инструкции — нет.

## Алгоритм индивидуализированного лечения левотироксином пациентов с ВДРЩЖ

