

Тактика ведення пацієнток з аутоімунними ендокринопатіями в післяпологовому періоді

Наприкінці лютого 2023 року, у рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», у Києві, в уже традиційному онлайн-форматі, відбулася щорічна науково-практична конференція, присвячена новим тенденціям і найбільш релевантній інформації з питань діагностики і терапії пацієнтів із ендокринною патологією. Окрім інтерактивних лекцій для учасників провели майстер-класи з аналізом цікавих клінічних випадків. Були освітлені патології щитоподібної залози (ЩЗ) і парашитоподібних залоз, надниркових залоз і гіпофіза, проаналізовані сучасні рекомендації щодо тактики лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Особливу увагу доповідачі приділили рідкісним патологіям, з якими лікарі не часто стикаються в клінічній практиці, але які потребують навичок для своєчасної діагностики і вибору належного лікування. Один із конференційних блоків був присвячений ендокринній патології у вагітних. Провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдігіна у своїй доповіді розповіла про діагностику й лікування аутоімунного тиреоїдиту і хвороби Аддісона (ХА) в жінок під час вагітності та в ранній післяпологовий період.

Ключові слова: вагітність, післяпологовий тиреоїдит, левотироксин, післяпологова хвороба Грейвса, хвороба Аддісона.

Післяпологовий період охоплює перші 6 міс після пологів. Відомо, що система ЩЗ матері впливає на розвиток плода, однак і хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) також впливає на систему ЩЗ матері. Таким чином, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь треба контролювати як на стадії планування, так і в кожному триместрі вагітності, особливо в пацієнток із уже діагностованими патологіями ЩЗ. Але вкрай важливо зрозуміти фактори ризику розвитку аутоімунних захворювань ендокринної системи, що дасть можливість прогнозувати зміни в кожному триместрі вагітності та планувати тактику лікування. Якщо розглянути рівень різних антитіл під час вагітності, потрібно зазначити, що він змінюється: рівень антитіл до тиреопероксидази (АТПО) в першому триместрі збільшується на 10-20% і залишається на цьому рівні протягом усієї вагітності, а рівень антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТрТТГ) різко падає після першого триместру. Після пологів рівень АТПО незначуще збільшується, а рівень АТрТТГ швидко зростає, що спричинює феномен рикошету та рецидиву післяпологової хвороби Грейвса (ХГ). Усе це негативно корелює з рівнем ХГЛ. Нижче розглянемо низку ендокринопатій, з якими найчастіше можна стикнутися в післяпологовому періоді.

Післяпологові розлади функції ЩЗ

Вони розвиваються приблизно у 5% жінок через 2-6 міс після пологів, як правило, у носіїв АТПО/АТрТТГ. Починається як раптовий тиреотоксикоз, що триває 2-6 тиж, після чого настає фаза гіпотиреозу – триває декілька тижнів або місяців. Лабораторна діагностика в тиреотоксичній фазі демонструє всі зміни, характерні для тиреотоксикозу будь-якого генезу: зниження рівня ТТГ, підвищення рівня вільних тиреоїдних гормонів Т3 і Т4, а також АТПО, рівень тиреоглобуліну може збільшуватися, АТрТТГ не виявляються. На наступному гіпотиреоїдному етапі відбувається збільшення рівня ТТГ, зменшення рівнів Т3 і Т4, збільшення вмісту АТПО.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2016 року, у жінок із тиреотоксикозом, уперше виявленим у післяпологовому періоді, необхідно провести диференційний діагноз післяпологового тиреоїдиту з післяпологовими проявами ХГ. Особливістю післяпологового тиреоїдиту є відсутність АТрТТГ, кількість яких збільшуватиметься, і, швидше за все, значуще, у разі післяпологового рецидиву ХГ.

Жінкам із тиреотоксичною фазою післяпологового тиреоїдиту можна призначити лише бета-блокатори. Тиреостатики не призначають, оскільки вони можуть поглибити подальшу гіпотиреоїдну фазу. Після її завершення жінка зазвичай повертається до стану еутиреозу, а лікування скасовують. Однак, якщо це не перші пологи, повернення до еутиреозу може не відбутися, оскільки є ушкодження ЩЗ антитілами. У цьому разі корекцію гіпотиреозу проводять відповідно до чинних протоколів.

Пацієнтки, які отримують лікування гіпотиреозу, з настанням вагітності мають збільшувати дозу левотироксину самостійно, якщо немає можливості потрапити до лікаря,

оскільки рівень ТТГ збільшується з перших днів вагітності. Після пологів дозу препарату в переважній більшості випадків зменшують, і, за даними різних авторів, через 6 тиж після пологів вона становить 2/3 від дози, призначеної під час вагітності. Однак важливо пам'ятати, що феномен рикошету, хоча й надзвичайно рідко, але все ж може розвинутися, і тому рівень ТТГ може не знизитися, навіть навпаки – його показники можуть значно зрости, що потребуватиме збільшення дози левотироксину. Таким чином, титрування дози – це стандартна практика, яку використовують на будь-якій стадії терапії, і точний поділ таблеток є надзвичайно важливим для отримання рівних доз. Деякі виробники, зокрема Берлін-Хемі, використовують для виробництва пігулок спеціальну технологію, завдяки якій одним натисканням пальця можна розділити таблетку на рівні частини з рівною дозою. Це дає можливість виконувати за допомогою препарату L-Тироксин Берлін-Хемі будь-який крок титрування, що надзвичайно важливо в рамках персоналізованого підходу до терапії.

Необхідно зазначити, що вагітність стабілізує стан пацієнток із ХГ, і якщо рівень АТПО, відповідальних за лімфоїдну інфільтрацію ЩЗ та ризик розвитку зоба, незначно збільшується, то рівень АТрТТГ зменшується і залишається на низькому рівні до пологів.

Але в перші 6 тиж після пологів можна спостерігати різке збільшення рівня АТрТТГ і рецидив захворювання, про яке пацієнтку потрібно попередити. Відповідно до рекомендацій АТА (2017), часто після пологів відбувається збільшення активності захворювання, що потребує збільшення дози антитиреоїдних препаратів (АТП), або розвивається рецидив захворювання, яке перебувало на стадії ремісії.

Жінок треба попереджувати про ризик і необхідність відповідного моніторингу. Вважають, що рецидиву можна запобігти, призначивши низькі дози АТП у післяпологовий період, однак для підтвердження цієї теорії необхідні додаткові дослідження.

Хвороба Аддісона як аутоімунна патологія післяпологового періоду

Цьому захворюванню приділяють мало уваги, оскільки воно доволі рідкісне, але для кращого його розуміння важливо знати, які коливання рівнів гормонів гіпофізарно-наднирковозалозної системи трапляються у матері та плода в нормі під час фізіологічного перебігу вагітності.

Отже, для матері характерними гормональними змінами є:

- секреція адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом матері під час вагітності збільшується, хоча й залишається в межах норми;
- паралельно з АКТГ у плазмі збільшується рівень кортизолу;
- надниркові залози матері під час вагітності поступово гіпертрофуються. Вагітність – це тимчасовий, але фізіологічний період гіперкортицизму;
- рівні кортикотропін-релізінг гормону (КРГ), АКТГ та кортизолу в плазмі крові матері під час нормальних пологів підвищуються і знижуються приблизно через 4 дні після пологів;
- однак рівні АКТГ і кортизолу в матері не співвідносяться на цьому етапі.

Гормональні зміни у плода:

- рівень АКТГ у плазмі плода визначають за допомогою радіоімунного аналізу (РІА) на 12-му тиж вагітності. Його концентрація досягає максимальних значень на 34-му тиж вагітності та значуще зменшується на пізніх стадіях;

- розмір надниркових залоз плода величезний порівняно з таким в дорослої людини. Синтез стероїдів у надниркових залозах також збільшується, головним з яких є дегідроепіандростерон сульфат (DHEAS);

- надниркові залози плода використовують для виробництва кортизолу величезну кількість прогестерону, який виробляє плацента. Ще одним джерелом кортизолу для плода є навколоплідна рідина, де кортизон перетворюється на кортизол за допомогою хоріодецидуальної оболонки.

У низці випадків відсутність наднирковозалозного кризу в післяпологовому періоді в пацієнток із ХА можна пов'язати із захисною дією кортизолу плода. Таким чином, для правильної тактики ведення гіпокортицизму під час вагітності важливо виявити його ще до зачаття: підтвердити низький рівень кортизолу в сироватці крові; визначити рівень АКТГ і оцінити секрецію мінералокортикоїдів (МК) у жінок без дефіциту АКТГ; провести пошук причин.

Якщо був діагностований гіпокортицизм, пацієнтка має бути попереджена про ризики і про те, що в другому триместрі вагітності доза кортикостероїдів буде підвищена, а доза МК скоригована. Необхідно також попередити про можливі ускладнення, з якими, імовірно, доведеться стикнутися в післяпологовому періоді. Згідно з оглядами різних клінічних аотацій щодо гіпокортицизму під час вагітності (1976-2017 рр.), було показано, що в разі адекватної корекції гідрокортизоном і МК під час вагітності діти народжуються з високими показниками за шкалою Апгар.

Діагностика гіпокортицизму під час вагітності

Симптоми гіпокортицизму під час вагітності неспецифічні. Допомогти може лабораторна діагностика, а саме: рівень кортизолу в сироватці крові (уранці) $\leq 3,0$ мкг/дл – підозра на гіпокортицизм (діагноз дуже ймовірний); рівень необхідне динамічне тестування; рівень АКТГ одночасно з базальним сироватковим рівнем кортизолу; рівень кортизолу в сліні – раціональний показник функції надниркових залоз.

Лікування хвороби Аддісона

Під час вагітності і в разі хвороби Аддісона застосовують замісну терапію (глюкокортикоїди (ГК) + МК) за такою схемою:

1-й і 2-й триместри вагітності: гідрокортизон 20-30 мг/добу в 2-3 прийоми; флудрокортизон 0,05-0,2 мг/добу залежно від рівнів антитіл і K^+ в сироватці крові.

3-й триместр: підвищення дози гідрокортизону на 20-40% (на 5-10 мг), флудрокортизон продовжити.

У процесі лікування необхідно здійснювати контроль над показниками ваги, рівнів глюкози, антитіл, електролітів сироватки (ренін не контролюють), стану фетоплацентарної системи, тяги до солоного.



Ю.В. Булдігіна

Особливості замісної терапії при гіпокортицизмі під час вагітності

У 3-му триместрі вагітності може виникнути необхідність підвищення дози гідрокортизону на 20-40%. Доза флудрокортизону в цей період, як правило, не потребує модифікації.

Вагітним у рамках замісної терапії не треба призначати дексаметазон, оскільки він у незміненому вигляді проникає крізь плацентарний бар'єр.

За наявності сумнівів щодо адекватного резерву ГК потрібно визначити концентрацію натрію і калію в сироватці крові. Визначення рівня реніну недоцільне, оскільки він фізіологічно збільшується під час вагітності.

Особливості замісної терапії при гіпокортицизмі після пологів

Тактика під час пологів не відрізняється від такої в разі оперативних утручань.

Профілактичне застосування гідрокортизону під час пологів та в післяпологовому періоді в жінок із гіперкортицизмом здійснюється за такою схемою:

- з моменту початку пологів – 100 мг в/в + 50 мг в/в або в/м кожні 6 год; у разі зниження артеріального тиску – додатково 100 мг (на 500 мл NaCl 0,9%) в/в крапельно;
- у 1-шу і 2-гу добу після пологів – 50 мг в/м кожні 6-8 год.
- між 3-6-ю добами – 40-60 мг/добу п/о в 3 прийоми;
- від 7 діб – повернення до допологової дози.

Ідеальної схеми замісної терапії ГК не існує! Необхідні індивідуальний підхід і корекція дози протягом усього періоду гестації. Збільшення дози ГК на 20-40% після 24-го тиж вагітності необхідне для імітації фізіологічного підвищення рівня кортизолу, який спостерігають під час вагітності. Гідрокортизон є препаратом вибору, оскільки не проникає крізь плацентарний бар'єр. Моніторинг базується на клінічних результатах, але ускладнюється під час вагітності через наявність ознак надмірного (стриї, збільшення маси тіла) або недостатнього (стомлюваність, худота, блювання) заміщення, у тому числі й у вагітних без ХА.

Планування вагітності після адреналектомії

Після проведення адреналектомії вагітність рекомендується через рік за умови компенсації недостатності надниркових залоз. Щодо питань пролонгування вагітності – її дозволяють за наявності ефективного відповідної терапії. Обов'язковим є диспансерне спостереження пацієнтки ендокринологом та акушером-гінекологом.

Можливими ускладненнями вагітності в такій клінічній ситуації може бути адреналовий криз, для нього характерні три небезпечних періоди: ранні терміни вагітності, пологи, післяпологовий період. Характерна наявність гестозу з ранніх термінів вагітності, переносування вагітності, слабкість родової діяльності. Можливе передчасне відшарування плаценти. З 28-30-го тиж вагітності – клінічне поліпшення стану.

Таким чином, аутоімунні захворювання під час вагітності і в ранньому післяпологовому періоді потребують індивідуального персоналізованого підходу і ретельної титрації дози використовуваних препаратів, що дає можливість зберегти стабільний стан пацієнток і забезпечити народження здорових дітей.

Підготувала Ірина Чумак

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

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 довголанцогові 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. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

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.

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.

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,

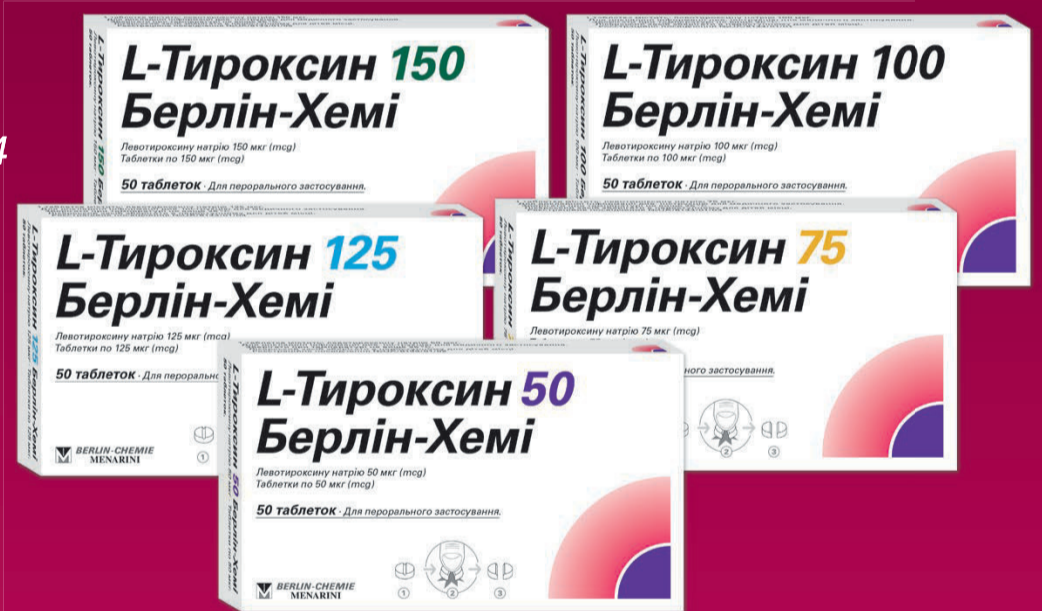
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,

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 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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI