МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

пожене 2016 г.

Регистрационный № *099-1116*

МЕТОД РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ:

к.м.н. В.В. Валуевич, к.м.н. М.Л. Лущик, д.м.н., профессор Л.И. Данилова, О.А. Барановский, д.м.н., профессор Ю.Е. Демидчик

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра
Д.Л. Пиневич
25.11.2016
Регистрационный № 099-1116

МЕТОД РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: канд. мед. наук В.В. Валуевич, канд. мед. наук М.Л. Лущик, д-р мед. наук, проф. Л.И. Данилова, О.А. Барановский, д-р мед. наук, проф. Ю.Е. Демидчик

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИО — аутоиммунная офтальмопатия

АТ-рТТГ — антитела к рецептору ТТГ

АТ-ТПО — антитела к тироидной пероксидазе

БГ — болезнь Грейвса

МБк — мегабеккерель

РИТ — радиойодтерапия

сТ3 — свободный трийодтиронин

сТ4 — свободный тироксин

ТТГ — тиреотропный гормон

ТВІІ — антитела к рецептору ТТГ типа ТВІІ

ЩЖ — щитовидная железа

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод РИТ БГ, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с аутоиммунным органоспецифическим заболеванием ЩЖ.

Инструкция предназначена для врачей-эндокринологов, врачей-радиологов, иных врачей специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с БГ в условиях специально оборудованных отделений ядерной медицины, имеющих право на работу с ¹³¹I.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

- ультразвуковой сканер с линейным датчиком 5 и 7,5 МГц;
- стандартные радиоиммунные или иммуноферментные наборы реактивов для определения гормонального тироидного статуса;
 - одно- или двухдетекторный томограф/ү-камера;
 - ү-радиометр;
 - калибратор активности изотопов;
 - дозиметр ү-излучения;
 - изотопы: ^{99m}Тс-пертехнетат и ¹³¹I;
 - специально оборудованные палаты с автономной канализацией;
 - защитное оборудование: ширмы, экраны, сборники отходов;
 - защитная одежда: фартуки, воротники, шапочки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

БГ с высоким риском рецидива и объемом ЩЖ <60 мл.

Персистенция тиреотоксикоза (или рецидив) после 6–12 мес. тиреостатической терапии.

Рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения.

Непереносимость тиреостатиков.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Абсолютные:

- беременность;
- грудное вскармливание.

Относительные:

- низкий ¹³¹I-Uptake (за 24 ч менее 7–10 %);
- лейкопения менее $3 \times 10^9 / \pi$ (на момент направления на лечение);
- нарушения функции органов малого таза;
- клаустрофобия.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1. Оценка тиреоидного статуса и активности АИО:

- ультразвуковое исследование ЩЖ (5 и 7,5 МГц); объем долей ЩЖ определяется по формуле эллипсоида (N. Knudsen c соавт., 1999):

$$V = \frac{\pi \cdot a \cdot b \cdot c}{6} \quad , \tag{1}$$

где a, b, c — длина, ширина и толщина одной доли;

- сцинтиграфия ЩЖ (через 15—20 мин после внутривенного введения 50 МБк $^{99\mathrm{m}}$ Tc-пертехнетата): $^{99\mathrm{m}}$ Tc-Uptake (%);
 - оценка функции ЩЖ (ТТГ, сТ4, сТ3);
- антитиреоидные антитела (AT-pTTГ, AT-TПО, AT-TГ) назначаются для уточнения причины тиреотоксикоза (аутоиммунный или неиммунный).
 - оценка активности АИО (приложения 1-3).

Этап 2. Подготовка пациента:

- объяснение рисков РИТ (приложение 4);
- исключение йодной контаминации (рентгеноконтрастные средства, йодсодержащие препараты, богатые йодом продукты питания) (приложение 5);
- ознакомление с гигиеническими правилами поведения после выписки (приложение 6).
 - письменное согласие пациента.

Этап 3. Проведение радиойодтеста:

- отмена тиреостатиков за 2-3 сут;
- радиойодтест (24-часовой) проводится амбулаторно непосредственно перед РИТ с целью определения ¹³¹I-Uptake максимального захвата изотопа ЩЖ (%) за 24 ч. Для радиойодтеста применяются диагностические капсулы с активностью ¹³¹I 1–3 МБк. При этом используется γ-радиометр, который представляет собой радиометрическую установку или аналогичную аппаратуру с пиком по энергии 364 кэВ и окном в 20 %. Расстояние между поверхностью кристалла и контуром шеи пациента или фантома с диагностической капсулой во время измерения активности изотопа должно быть равным 15–24 см. Стандартное время измерения составляет 1 мин;

- алгоритм выполнения радиойодтеста:
- измерение активности диагностической капсулы в калибраторе активности изотопов;
- прием натощак $per\ os\$ диагностической капсулы пациентом (запить 1-2 стаканами воды);
- измерение активности фонового излучения γ-радиометром с фантома шеи (число импульсов);
- измерение активности ЩЖ пациента γ-радиометром через 24 ч (число импульсов);
 - определение ¹³¹I-Uptake по формуле:

•

¹³¹ I - Uptake =
$$\frac{\text{ИШЖ} - \Phi}{\text{ИА} - \Phi} \cdot 100$$
 , (2)

где ИЩЖ — число импульсов с области щитовидной железы;

Ф — число импульсов естественного фонового излучения;

VИА — число импульсов от диагностической капсулы с 131 I.

Этап 4. Расчет терапевтической активности ¹³¹I (МБк)

Терапевтическая активность 131 I (A) вычисляется по формуле Маринелли:

$$A = \frac{D \cdot V}{^{131} I - Uptake \cdot T_{1/2}} \cdot k \quad , \tag{3}$$

где D — целевая доза, Гр;

V — объем ШЖ, мл;

 $T_{1/2}$ — эффективный период полувыведения ¹³¹I, сут;

k = 25 (коэффициент).

Целевая доза для пациентов с высоким риском рецидива — 200–300 Гр (аблятивная), низким — 150 Гр (функционально-оптимизированная) (приложение 7).

Эффективный период полувыведения ¹³¹Іопределяется 2 способами:

- применением средних стандартных периодов полувыведения ¹³¹I в зависимости от функционального состояния ЩЖ: 4,1 сут при гипертиреозе и 5,0 сут при эутиреозе;
 - измерением ¹³¹I-Uptake через 4; 6; 8 и 48 ч для более точной оценки.

Этап 5. Радиойодтерапия

За 30 мин до приема ¹³¹I назначаются антациды и прокинетики в стандартных дозировках;

• алгоритм выполнения РИТ:

- транспортировка капсулы в защитном контейнере из хранилища в процедурную;
- вскрытие свинцового контейнера с фиксацией капсулы индивидуальным аппликатором;
- измерение терапевтической активности 131 I в калибраторе активности изотопов;
- ¹³¹I принимается *per os* натощак, запивается стаканом жидкости, прием пищи разрешается через 2–3 ч;
 - регистрация процедуры в медицинской документации;
- в некоторых случаях допускается использование жидкой формы лекарственного средства;
- при наличии АИО в день приема ¹³¹I назначаются глюкокортикоиды (метилпреднизолон) по альтернирующей схеме в течение 4–12 недель:
- а) при неактивной АИО 1,0 мг/кг массы тела через день в течение 4–6 недель + параллельный прием карбоната кальция (1000-1500 мг) и витамина Д (800-1200 ME/сут);
- б) при активной АИО 1,2-1,5 мг/кг массы тела через день, мониторинг клинических проявлений АИО и продление приема метилпреднизолона до 3-6 мес. + параллельный прием карбоната кальция (1000-1500 мг) и витамина Д (800-1200 МЕ/сут);
- в) для профилактики пациентам с высоким риском развития АИО (длительный анамнез курения, продолжение курения или высокий уровень тиреоидстимулирующих антител к рТТГ >7,5 МЕ/л или ТВІІ >1,5 МЕ/л) 1,0 мг/кг массы тела в сут в течение 3–6 недель;
- абсолютных противопоказаний к глюкокортикоидной терапии нет; относительными противопоказаниями являются: отсутствие метаболической компенсации сахарного диабета 1 или 2-го типа, язва желудка и 12-перстной кишки, вирусный гепатит, глаукома, анамнестические сведения о туберкулезе, обострении хронической инфекции мочевыводящих путей, остеопорозе, склонности к тромбозам.

Этап 6. Возобновление тиреостатической терапии после РИТ

Возобновляют тиреостатическую терапию через 1–2 дня после РИТ:

- средние дозы тиреостатика из группы метимазола — 20–30 мг/сут; перевод на схему «блокируй/замещай» за 3–7 дней до выписки: дозы лекарственного средства из группы метимазола должны быть не менее 20–30 мг/сут 1 раз/сут с параллельным приемом левотироксина утром за 40–60 мин до завтрака (25–50–75 мкг/сут). Дозы лекарственных средств подбирают, исходя из целевых уровней сТ4 в сыворотке крови — 14–20 пмоль/л. Достижение цели РИТ (абляции ЩЖ) с развитием гипотиреоза наступает не ранее, чем через 6 мес. Перевод со схемы «блокируй/замещай» на заместительную терапию лекарственным средством (левотироксином натрия) — через 6–8 мес. после РИТ.

Требования радиационной безопасности и профилактика лучевых осложнений:

- после приема 131 I пациенты переводятся в «закрытый» режим специализированных палат с ежедневной полной санитарной обработкой;
 - осуществляют стимуляцию диуреза (обильное питье);
- стимуляция саливации (использование жевательной резинки, употребление лимона);
- осуществляют ежедневный дозиметрический контроль мощности эквивалентной дозы радиометром для определения реальных $T_{1/2}$, 131 I-Uptake и расчета поглощенной дозы 131 I ЩЖ;
- выписка из отделения осуществляется при снижении мощности дозы у-излучения до допустимого уровня в соответствии с национальными требованиями к радиационной безопасности.

Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара пациент продолжает тиреостатическую терапию «блокируй/замещай» — дозы тиреостатика из группы метимазола должны составлять не менее 20–30 мг/сут (одномоментно) с параллельным приемом лекарственного средства — левотироксина утром за 40–60 мин до завтрака; дозу левотироксина титруют для поддержания сТ4 в интервале 14–20 пмоль/л; средние дозы левотироксина в схеме «блокируй/замещай» — 50–75–100 мкг/сут.

Продолжают прием тиреостатиков и левотироксина в течение 6–8 мес. после РИТ, контроль с T_4 с проводят с интервалом 4–6 недель (принятие решения о прекращении схемы «блокируй/замещай» и переходе на заместительную терапию левотироксином натрия);

Через 1,5 мес. после прекращения схемы «блокируй/замещай» с переводом на монозаместительную терапию левотироксином определяют сТ4 (средние дозы — 75–125 мкг/сут), далее — ежемесячный мониторинг сТ4 в течение 6 мес. — для поддержания сТ4 в интервале 14–20 пмоль/л и титрования дозы левотироксина.

Через 6 мес. заместительной терапии определяют ТТГ (целевые показатели — менее 3,5 мМЕ/л для лиц старше 45–55 лет и менее 2,5мМЕ/л — для лиц младше 45 лет).

Результаты РИТ оцениваются амбулаторно через 6–8 мес. путем клинического осмотра, сцинтиграфии и УЗИ ЩЖ (с обязательным измерением объема), определения гормонов ЩЖ.

Последующие контрольные осмотры — 1 раз в год.

При рецидиве заболевания назначается повторная РИТ.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Наиболее частые осложнения указаны в приложении 4.

Очень редко встречаются:

- тиреотоксический криз, гастрит, сиалоаденит, цистит, лейкопения, тромбоцитопения.

При развитии лучевого гастрита применяются антациды, ингибиторы протонной помпы и прокинетики.

Проявления радиационного тиреоидита и сиалоденита купируются местным применением охлаждающих компрессов (на 10–15 мин с перерывом на 30 мин) и назначением противовоспалительной терапии.

Проявления анемии, лейкопении и тромбоцитопении исчезают, как правило, самостоятельно.

Оценка активности АИО (CAS)

(адаптировано из Mourits et al.,1997)

Критерии*	Первый визит	Последующий визит	Баллы
Спонтанная ретробульбарная боль	+		1
Боль при движениях глазных яблок	+		1
Покраснение век	+		1
Инъекция конъюктивы	+		1
Отек век	+		1
Хемоз (отек конъюктивы)	+		1
Отек карункулы (слезного мясца)	+		1
Увеличение проптоза ≥2 мм		+	1
Ограничение подвижности глазных		+	1
яблок ≥5 мм в любом направлении			1
Снижение остроты зрения ≥1 строки		+	1
в таблице Снеллена			1

Примечание — 7-балльная шкала (за исключением последних 3-х критериев) используется во время первого визита к врачу. АИО считается активной у пациентов с CAS ≥3. Аналог таблицы Снеллена с буквами русского языка — таблица Сивцева.

Оценка степени тяжести АИО

(адаптировано из Wiersinga W.M. et al., 2004; Bartalena et al., 2008)

	Степень тяжести			
Критерии	легкая	средняя	тяжелая	угроза потери зрения
Ретракция века	<2 мм	≥2 mm		
Вовлечение мягких тканей	минимальное	средней выраженности	вырах	кенное
Проптоз*	<3 мм	≥3 MM		
Диплопия	транзиторная или отсутствует	транзиторная постоянная		лянная
Поражение роговицы	отсутствует	минимальное выраженное		кенное
Состояние зрительного нерва	нормальное ко		компрессия	
Оценка качества жизни (по шкале GO-QOL)	незначительное снижение	существенное ухудшение		
Примечание — Верхние границы нормы выстояния глазных яблок женщины/мужчины = 19/21 мм.				

Опросник GO-QOL (Wiersinga W.M. et al., 2004)

		Да, значительные ограничения	Да, незначительные ограничения	Нет ограничения
1	Катание на велосипеде (никогда не умел кататься □)			
2	Вождение автомобиля (нет водительских прав)			
3	Прогулки вокруг дома			
4	Прогулки вне дома (по городу)			
5	Чтение			
6	Просмотр телепередач			
7	Хобби и развлечения			
8	Были ли у Вас какие-либо затруднения, связанные с офтальмопатией на протяжении последней недели?	Значительные затруднения □	Некоторые затруднения □	Не было□
	Ощущаете ли Вы, что Ваша внешность изменилась вследствие офтальмопатии?			
10	Обращают ли на Вас внимание на улице в связи с офтальмопатией?			
11	Есть ли у Вас ощущение, что Вы отталкивающе действуете на людей в связи с офтальмопатией?			
12	Ощущаете ли Вы неуверенность в себе в связи с офтальмопатией?			
13	Ощущаете ли Вы себя социально изолированным в связи с офтальмопатией?			
14	Ощущаете ли Вы, что офтальмопатия мешает Вам приобретать друзей?			
15	Ощущаете ли Вы, что после начала офтальмопатии Вы реже стали фотографироваться?			
16	Пытаетесь ли Вы скрыть изменения внешности, связанные с офтальмопатией?			

Опросник, оценивающий качество жизни пациентов GO-QOL (GO-Quality-of-Life — качество жизни при аутоиммунной офтальмопатии), состоит из двух подшкал. Первая предназначена для оценки зрительных функций (8 вопросов относительно степени ограничения зрительных способностей и/или диплопии), а вторая — для оценки внешнего вида (8 вопросов о психологических проблемах, возникающих в связи с изменением внешности). При расчете исходят из того, что значительные ограничения соответствуют 1, незначительные — 2, отсутствие ограничения — 3. Полученные в двух опросниках (вопросы 1–8 и 9–16) значения складываются, в результате в каждом получается по промежуточному баллу от 8 до 24. Окончательный балл рассчитывается по формуле: (промежуточный балл – 8) / 16 × 100. Он может варьировать от 0 до 100, при этом чем он больше, тем лучше состояние пациента.

Преимущества и риски альтернативных методов лечения БГБ

Метод	Преимущества	Риски
РИТ	- косметический эффект	- гипотироз при дозе 200–300 Гр
	лечения (отсутствие рубца);	(33,3–93 %) (M.J. Reinhardt
	- удобен для пациента	с соавт., 2002; К. Zöphel с соавт.,
	(прием капсулы);	2003);
	- уменьшает размер ЩЖ;	- рецидив гипертиреоза при дозе
	- относительно дешевый	200–300 Γp (0–33,3 %)
	метод (H. Schicha	(C.Körber с соавт., 2001;
	и M. Dietlein, 2002);	К. Zöphel с соавт., 2003);
	- возможность проведения	- утяжеление аутоиммунной
	пациентам пожилого	офтальмопатии (15 % у пациентов
	возраста с нарушением	с высоким риском
	ритма и сердечной	прогрессирования без применения
	недостаточностью	кортикостероидов)
		(W.M. Wiersinga и L. Bartalena,
		2002);
		- лучевой тиреоидит (<2 %)
		(J. Meller с соавт., 2002)
Операция	- быстрый эффект;	- гипотиреоз при тотальной
	- возможно лечение	тиреоидэктомии (95–100 %)
	беременных;	(Л.И. Данилова с соавт., 2004);
	- лечение большого зоба	- рецидив (15,2 %)
	(>60 мл);	(В.В. Фадеев с соавт., 2004);
	- возможность	- парез возвратного гортанного
	морфологического	нерва (2 %)
	исследования	(A.S. Kang с соавт., 2002);
		- гипопаратиреоз (1 %)
		(P. Werga-Kjellman с соавт., 2001);
		- риски анестезии
Тиреостатики	- при низком риске рецидива	- рецидив (58–92 %);
	БГБ ремиссия 40–50 %	- лейкопенические реакции
		(12,6 %);
		- аллергические реакции (3,6 %);
		- агранулоцитоз (<1 %)
		(В.В. Фадеев с соавт., 2004)

Рекомендуемое время отмены лекарственных средств и рентгеноконтрастных препаратов перед РИТ (EANM Procedure Guideline for Therapy with Iodine-131, 2002)

Лекарственные средства			
Тиреостатики	3–7 дней		
Естественные или синтетические	10 дней для трийодтиронина		
гормоны ЩЖ	4 недели для тироксина		
Отхаркивающие средства, витамины,	1–2 недели в зависимости от		
пищевые добавки, KI	содержания йода		
Йодсодержащие средства	1–6 мес.		
(например, амиодарон)	1-0 мес.		
Местное применение йода			
(например, обработка кожи перед	1–2 недели		
оперативным вмешательством)			
Рентгеноконтрастные средства			
Водорастворимые внутривенные или	3–4 недели		
интратекальные	3—4 недели		
Жирорастворимые пероральные	3 мес.		
(например, для холецистографии)	3 Mec.		
Масляные	6–12 мес.		
(например, для бронхографии)	0-12 Mec.		
Масляные	2–10 лет		
(например, для миелографии)	2–10 лет		

Правила поведения пациентов после процедуры радиойодтерапии (адаптировано из рекомендаций Европейского сообщества по атомной энергии)

Вы получили лечение радиоактивным йодом. Большая часть 131 из Вашего организма уже выделилась преимущественно с мочой. Это произошло во время стационарного пребывания. Однако после выписки из стационара в Вашем организме еще остается некоторое количество радиоактивного йода. Поэтому в течение нескольких недель Вы должны соблюдать определенные правила, чтобы обезопасить родственников, друзей и коллег по работе. Представленные ответы проинформируют Вас о необходимых ниже вопросы и предосторожности.

Лечащий врач сообщит Вам, в течение какого времени после выписки из стационара должны соблюдаться эти правила.

1. Какое правило самое главное?

Не находитесь рядом с родственниками или коллегами по работе на расстоянии ближе 1 м короткое время (до 1 ч) или 2 м длительное время (более 1 ч).

2. Можно ли общаться с беременными?

Контакты с беременными должны быть ограничены. Не приближайтесь к ним ближе, чем на 2 м.

3. Опасно ли беременеть?

В течение 12 мес. после радиойодтерапии беременеть не рекомендуется.

4. Можно ли общаться с детьми?

Избегайте тесных контактов (не носите на руках, не обнимайте), если Ваши дети младше 10 лет.

5. Что делать с маленькими детьми?

За детьми в возрасте до 2 лет должны позаботиться необходимое время родственники или друзья.

6. Можно ли кормить ребенка грудью? Нельзя, так как 131 І проникает в молоко матери.

7. Разрешается ли жить половой жизнью?

Близкий контакт с партнером не должен превышать 30 мин/сут. Рекомендуется спать на разных кроватях, расстояние между которыми не должно быть ближе 2 м.

8. Что делать, если партнерша беременна?

Вы должны избегать близких контактов.

9. Следует ли придерживаться таких же мер предосторожности в отношении лиц старше 60 лет?

Нет, так как для лиц старше 60 лет риск облучения намного меньше.

10. Можно ли принимать гостей?

Короткие посещения (до 2 ч) возможны. Соблюдайте дистанцию 2 м.

11. Можно ли ходить на работу?

В большинстве случаев после радиойодтерапии можно работать. Если на работе Вы должны находиться с коллегами более 2 ч в день на расстоянии ближе 2 м или Вы работаете на атомной электростанции, с источниками ионизирующих излучений, в радиоиммунологической лаборатории проконсультируйтесь у врача.

12. Имеются ли особенности для воспитателей детского сада или учителей?

Лицам, имеющим профессиональный контакт с детьми в возрасте до 10 лет, временно запрещено посещать работу.

13. Можно ли посещать кинотеатры?

Не рекомендуется посещать мероприятия длительностью более 1 ч, если рядом находятся другие люди.

14. Можно ли ездить в общественном транспорте?

Не более 1 ч одним маршрутом.

15. Можно ли пользоваться такси?

В такси Вы должны сидеть на заднем сидении и на противоположной стороне от водителя. Поездка с одним и тем же водителем не должна длиться более 2 ч.

16. Можно ли пользоваться одним туалетом с другими лицами?

Можно. Мужчинам рекомендуется пользоваться сидячим местом при мочеиспускании. Смывать унитаз следует обильным количеством воды.

17. Есть ли необходимость отдельно от других мыть столовые принадлежности, посуду, полотенце, простыни и т. д.?

Такой необходимости нет, поскольку 131 І выделяется со слюной и потом в мизерных количествах.

18. Что делать, если Вам необходима госпитализация по неотложным показаниям?

Проинформируйте врача о проведенной Вам радиойодтерапии.

