

Akademia Tyreologii Praktycznej IX edycja



Materiały szkoleniowe dla lekarzy rodzinnych z zakresu chorób tarczycy

Prof. dr hab. n. med. **Marek Dedecjus**

Prof. dr hab. n. med. **Beata Matyjaszek – Matuszek**

Dr hab. n. med. **Katarzyna Ziemnicka**

Prof. dr hab. n. med. **Marek Ruchała**



MERCK



Akademia Tyreologii Praktycznej IX edycja

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy

W imieniu Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i firmy Merck miło nam poinformować o kolejnej, IX edycji Akademii Tyreologii Praktycznej 2023. Wychodząc naprzeciw Państwa potrzebom oraz z uwagi na poszerzenie możliwości diagnostycznych w gabinecie lekarza rodzinnego i z wprowadzeniem Opieki Koordynowanej w POZ, tematyka tegorocznej edycji będzie poruszała takie zagadnienia jak: opieka koordynowana z punktu widzenia lekarza rodzinnego, guzki tarczycy i interpretacja BACC, interpretacja badań laboratoryjnych w chorobach tarczycy, leczenie hormonami tarczycy u pacjentów w różnym wieku i różnych sytuacjach klinicznych.

Program Akademii Tyreologii Praktycznej jest objęty patronatem naukowym Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Tyreologicznego.

Materiały dla uczestników szkoleń zostały przygotowane przez wybitnych specjalistów z dziedziny endokrynologii prof. dr hab. n. med. Beatę Matyjaszek-Matuszek, prof. dr hab. n. med. Katarzynę Ziemnicką, prof. dr hab. n. med. Marka Dedecjusa oraz prof. dr hab. n. med. Marka Ruchałę.

Mam nadzieję, że szkolenia i materiały edukacyjne będą pomocne w opiece nad pacjentami ze schorzeniami tarczycy w codziennej praktyce lekarza rodzinnego.



Nagrania z dwóch wcześniejszych edycji ATP są dostępne na platformie edukacyjnej Cyfrowego Centrum Kongresowego Merck:
www.cckmerck.pl

Serdecznie zapraszamy do udziału w szkoleniach!

Koordynator projektu ze strony KLRwP

Dr n. med. Wiesława Fabian

MERCK





Spis treści

- | | | |
|--|--|-----------|
| 1. | Guzki tarczycy i interpretacja
BACC tarczycy | 4 |
| <i>Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus</i> | | |
| 2. | Interpretacja badań laboratoryjnych
w chorobach tarczycy | 29 |
| <i>Prof. dr hab. n. med. Beata Matyjaszek – Matuszek</i> | | |
| 3. | Leczenie hormonami tarczycy u pacjentów
w różnym wieku i różnych sytuacjach
klinicznych | 51 |
| <i>Dr hab. n. med. Katarzyna Ziemnicka</i> | | |
| 4. | Nowoczesne rozwiązania pomocne
w leczeniu pacjentów | 70 |
| <i>Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała</i> | | |



Guzki tarczycy i interpretacja BACC tarczycy

*Prof. dr hab. n. med. **Marek Dedecjus***

Guzki tarczycy - skala problemu

Obecność guzków tarczycy

5% populacji

Guzek – zmiana wyczuwalna palpacyjnie podczas badania fizykalnego jako opór o większej spójności, może odpowiadać w badaniu USG ognisku o zmienionej gęstości akustycznej.



Kim DL, Song KH, Kim SK. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Endocr J*. 2008; 55: 135-142.
Hegedus L. 2004 Thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-559.
Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L, Palermo Patena G, Lagalla R. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and grey scale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiol Med*. 2006; 111: 989-998.

MERCK

Zmiany ogniskowe w tarczycy - skala problemu

Zmiany ogniskowe ujawniane w badaniu USG
(i innych badaniach obrazowych)

20-70% populacji

Zmiana ogniskowa – każda zmiana widoczna w badaniu USG
(może charakteryzować się różnym stopniem echogeniczności),
niekoniecznie musi być wyczuwalna palpacyjnie

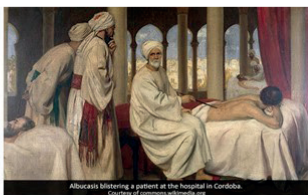


Kim DL, Song KH, Kim SK. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Endocr J*. 2008; 55: 135-142.
Hegedus L. 2004 Thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-559.
Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L, Palermo Patena G, Lagalla R. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and grey scale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiol Med*. 2006; 111: 989-998.

MERCK

BAC tarczycy - historia

Pierwszy opis metody i techniki BAC tarczycy: Albucasis (Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas Al-Zahrawi [936-1013]) z Kalifatu Andaluzji w dziele The Kitab al-Tarif (The Method of Medicine). Jeden z największych chirurgów muzułmańskich przełomu I i II tysiąclecia. Dzieło Abulcasisa przełożył na łacinę Gerard z Kremony (1114-1187) było przez wiele stuleci podstawowym podręcznikiem medycyny i chirurgii.



Albucasis opisał terapeutyczne nakłucia tarczycy z użyciem narzędzi przypominających współczesny sprzęt wykorzystywany w BAC tarczycy.

MERCK

Historia BAC tarczycy

- Pierwsze próby wykorzystywania BAC w rozpoznawaniu zmian patologicznych tarczycy podejmowano przed 1950.
- Przełom w poglądach na temat użyteczności diagnostycznej przyniosły dopiero lata pięćdziesiąte XX wieku.



MERCK



Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Jarzab B., Dedecjus M., Lewiński A. et al. *Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update.* Endokrynol Pol 2022; 73 (2): 173–239. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 230–239

Barbara Jarzab¹, Marek Dedecjus², Andrzej Lewiński^{3,4}, Zbigniew Adamczewski⁵, Elwira Bakula-Zalewska⁶, Agata Baldys-Waligórska⁷, Marcin Barczyński⁸, Magdalena Biskup-Frużyńska⁹, Barbara Bobek-Billewicz¹⁰, Artur Bossowski¹¹, Monika Buziak-Bereza¹², Ewa Chmielik⁶, Agnieszka Czarniecka¹³, Rafał Czepczyński¹⁴, Jarosław Cwikła¹⁵, Katarzyna Dobruch-Sobczak¹⁶, Janusz Dzieciol¹⁷, Aneta Gawlik¹⁸, Jacek Gawrychowski¹⁹, Daria Handkiewicz-Junak¹, Jerzy Harasymczuk²⁰, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹⁵, Joanna Januszkiewicz-Caulier², Michał Jarzab²¹, Krzysztof Kaczka²², Michał Kalemba¹, Grzegorz Kamiński²³, Małgorzata Karbownik-Lewińska^{4,24}, Andrzej Kawecki²⁵, Aneta Kluczevska-Galka¹, Agnieszka Kołasińska-Cwikła²⁶, Magdalena Kolton¹, Aleksander Konturek⁶, Beata Kos-Kudła²⁷, Agnieszka Kotecka-Blicharz¹, Aldona Kowalska^{28,29}, Jolanta Krajewska¹, Andrzej Kram³⁰, Leszek Królicki³¹, Aleksandra Kukulska¹, Michał Kuśniński³², Krzysztof Kuzdak³³, Dariusz Lange³⁴, Aleksandra Ledwon¹, Ewa Malecka-Tendera¹⁸, Przemysław Mańkowski³⁵, Bartosz Migda³⁶, Marek Niedziela³⁷, Małgorzata Oczko-Wojciechowska³⁸, Dariusz Polnik³⁹, Lech Pomorski⁴⁰, Marek Ruchala⁴¹, Konrad Samborski¹, Anna Skowrońska-Szcześniak⁴², Agata Stanek-Widera⁴³, Ewa Stobiecka⁴⁴, Zoran Stojčev⁴⁵, Magdalena Suchorzepka-Simek⁴⁶, Anihelli Syrenicz⁴⁰, Ewelina Szczepanek-Parulska⁴⁴, Małgorzata Trofiniuk-Möldner⁴⁷, Andrzej Tysarowski⁴⁸, Andrzej Wygoda⁴², Klaudia Zajkowska⁴⁹, Ewa Zembala-Nożyńska⁴⁹, Agnieszka Żyłka⁵⁰



MERCK

Czy każdy guzek i/lub zmiana ogniskowa wymaga BACC?

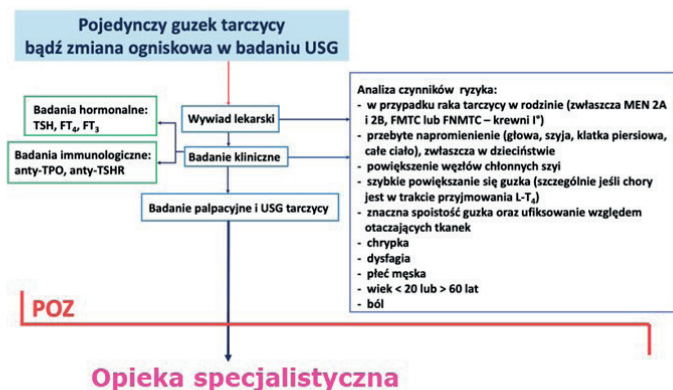
Czynniki decydujące o wskazaniach do BACC

1. Obraz ultrasonograficzny
2. Dane kliniczne
3. Wymiary



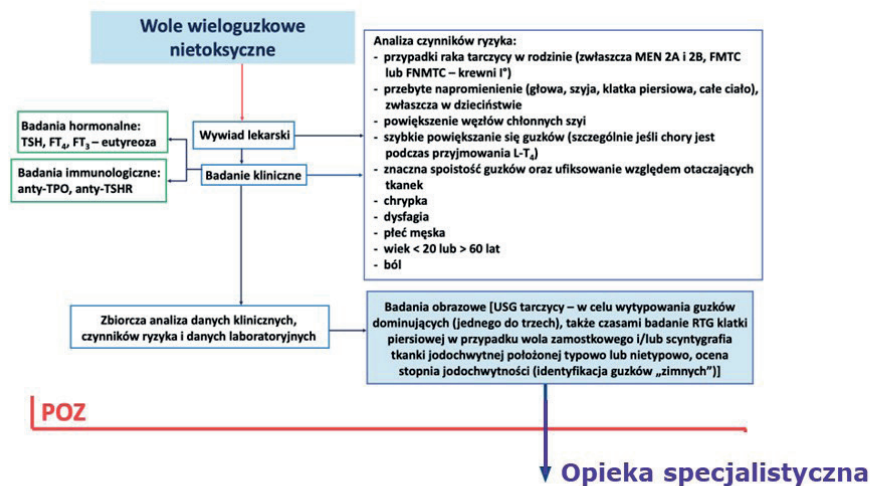
MERCK

Algorytm wole guzkowe



Lewinski A, Stasiak M. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii. Lekarz POZ 2/2017

MERCK



Lewinski A, Stasiak M. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii. Lekarz POZ 2/2017

MERCK

Podejrzenie zapalenia tarczycy



Lewiński A, Stasiak M. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii. Lekarz POZ 2/2017

MERCK

Badanie USG jest stetoskopem medycyny XXI wieku



Badanie USG jest podstawowym badaniem obrazowym w algorytmie diagnostycznym chorób gruczołu tarczowego

- Możliwość oceny struktur anatomicznych w obrębie szyi,
- Możliwość oceny unaczynienia miększu i zmian ogniskowych w tarczycy,
- Możliwość monitorowania leczenia
- Kwalifikacja do BACC i monitorowanie BACC



MERCK

Miejsce USG w diagnostyce zmian ogniskowych w tarczycy

Cechy ultrasonograficzne wzmożonego ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej tarczycy:

- cechy wskazujące na możliwość przerzutu raka tarczycy do węzłów chłonnych
- cechy naciekania torebki tarczycy wraz z naciekaniem okolicznych narządów
- mikrozwapnienia
- charakter lity i hipoechogeniczność zmiany ogniskowej
- kształt zmiany ogniskowej („wysokość > szerokość”)
- nieregularne granice zmiany
- cechy wzmożonego, chaotycznego przepływu naczyniowego centralnie w zmianie
- niska czułość poszczególnych cech (27-63%)
- wysoka specyficzność:
 - mikrozwapnienia (87,8%)
 - centralne unaczynienie (78%)
 - nieregularne granice (83,2%)
 - kształt **wyższy niż szerszy** (96%)
 - elastografia (86,2%)



Jarząb B, Dedejusz M et al. Endokrynol Pol 2018; 69: 34-74. doi: 10.5603/EP.2018.0014.

MERCK

System oceny zmian w USG i kwalifikacji do BACC–EU-TIRADS-PL

Kategoria EU-TIRADS-PL	Rodzaj zmian	Ryzyko złośliwości	Wskazania do wykonania biopsji i/lub dalszego monitorowania w USG
1	Bez zmian ogniskowych	Bliskie 0%	Kontrola USG w zależności od czynników ryzyka klinicznego
2	Zmiany ogniskowe bezczerwcowe (płynowe) Zmiany o strukturze gębszej	Bliskie 0%	BACC niezalecana (wyjątek: biopsja terapeutyczna u chorych objawowych, np. opróżnienie torbieli); kontrola USG w zależności od czynników ryzyka klinicznego
3	Normo-/izoechogeniczne lub hiperechogeniczne Kształt owalny lub okrągły Równe brzozy/granice Bez cech kategorii 5	2-4%	BACC ≥ 20 mm
4	Hipoechogeniczne Kształt owalny lub okrągły Równe brzozy/granice Bez cech kategorii 5	6-17%	BACC ≥ 15 mm
5	Obecność co najmniej jednej z cech poniżej wymienionych: • głęboka hipoechogeniczność • kształt nieregularny • orientacja nierównoległa • nierówne brzozy/granice • mikrozwapnienia • ekspansja pozatarczycowa*	> 26%*	BACC ≥ 5 mm*

*oznaczono modyfikacje w porównaniu do klasyfikacji EU-TIRADS. BACC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana



Jarząb B, Dedejusz M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Miejsce USG w diagnostyce zmian ogniskowych w tarczycy

• EU-TIRADS - 1

- ✓ bez zmian ogniskowych
- o ryzyko złośliwości bliskie **0%**
- o BACC niezalecana



EU-TIRADS - 2

- ogniska bezechowe
- ogniska lito-płynowe o strukturze gąbczastej
- ryzyko złośliwości bliskie **0%**
- BACC niezalecana (lub wyłącznie w celach terapeutycznych)



MERCK

Miejsce USG w diagnostyce zmian ogniskowych w tarczycy

EU-TIRADS - 3

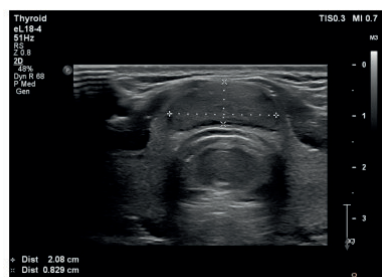
- kształt owalny
 - gładkie granice
 - izoechogeniczność lub hiperechogeniczność
 - bez sonograficznych cech zwiększonego ryzyka złośliwości
- ryzyko złośliwości **2-4%**
BACC **>20mm**



EU-TIRADS - 4

- nieznaczna hipoechogeniczność pozostałe cechy jak w klasie 3

ryzyko złośliwości **6-17%**
BACC **>15mm**



MERCK

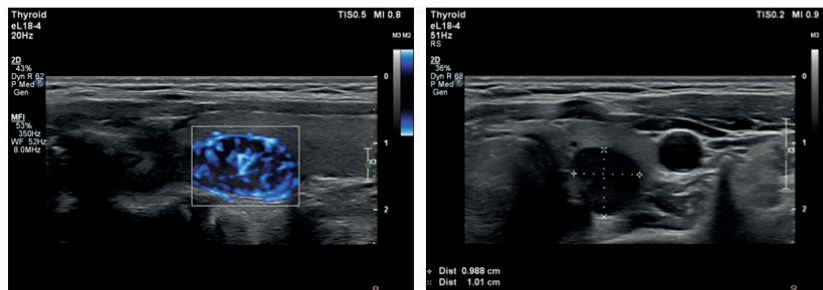
Miejsce USG w diagnostyce zmian ogniskowych w tarczycy

EU-TIRADS - 5

- kształt inny niż owalny
- nieregularne granice
- mikrozwapnienia
- głęboka hipoechogeniczność

ryzyko złośliwości **26-87%**

BACC >5mm



MERCK

Miejsce USG w diagnostyce zmian ogniskowych w tarczycy

Sztuczna inteligencja

- ❑ S-Detect wysoka czułość i specyficzność
- ❑ klasyfikacja EU-TIRADS wysoka czułość, niska specyficzność
- ❑ łączony model: S-Detect („possible malignant nodule”) i 4 lub 5 punktów w skali EU-TIRADS lub 5 punktów w skali EU-TIRADS

#1		Possibly Malignant	3 - 5
	Depth 1.01 cm Width 1.14 cm Height 1.07 cm Area 0.85 cm²	Reference K-TIRADS Composition Solid Echogenicity Hypoechoic Orientation Parallel Margin Ill-defined Spongiform Nonappearance Shape Ovoid to round Calcifications [No calcifications] Elasticity [Stiff] Central Vascularity [Appearance]	
#2		Possibly Benign	1 - 2
	Depth 1.11 cm Width 0.70 cm Height 0.83 cm Area 0.44 cm²	Reference K-TIRADS Composition Solid Echogenicity Hyper/isoechoic Orientation Non-parallel Margin Well-defined smooth Spongiform Nonappearance Shape Ovoid to round Calcifications [Microcalcifications] Elasticity [Soft] Central Vascularity [Appearance]	



MERCK

Jedynym badaniem pozwalającym jednoznacznie rozpoznać zmianę złośliwą w okresie przedoperacyjnym jest BACC

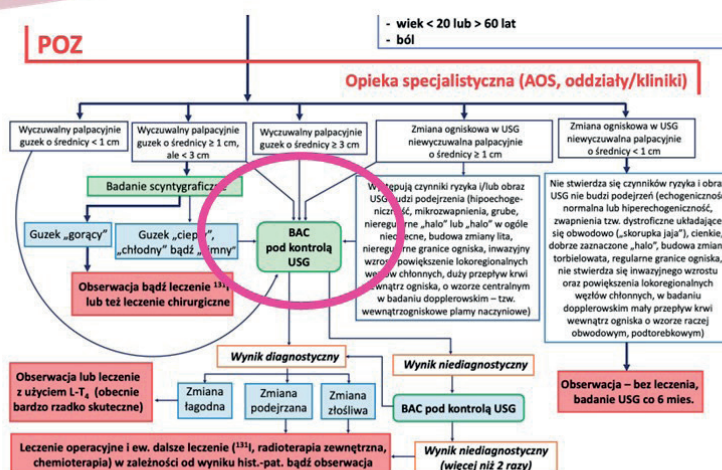


BACC jest kluczowym badaniem w algorytmie diagnostyczno-terapeutycznym chorób tarczycy w opiece specjalistycznej



MERCK

Pojedynczy guzek tarczycy - postępowanie w opiece specjalistycznej

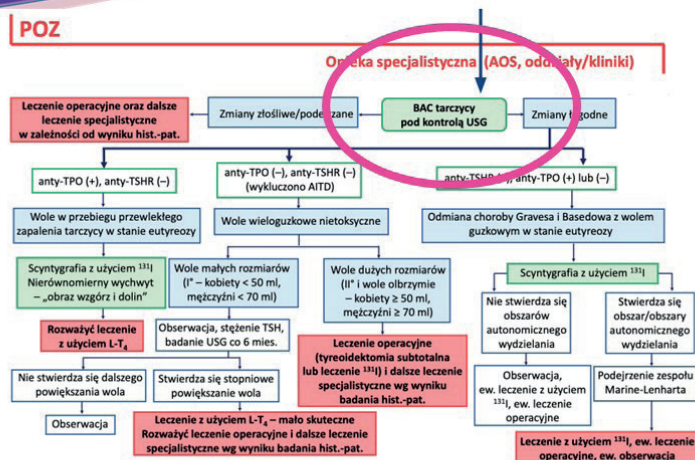


Lewiński A, Stasiak M. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii. Lekarz POZ 2/2017

MERCK

Wole guzkowe – postępowanie w opiece specjalistycznej

POZ

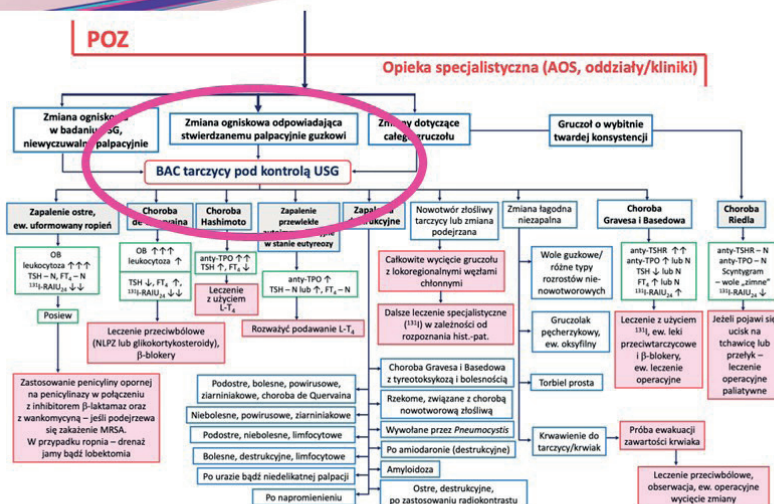


Lewiński A, Stasiak M. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii. Lekarz POZ 2/2017

MERCK

Zapalenie tarczycy – postępowanie w opiece specjalistycznej

POZ



Lewiński A, Stasiak M. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii. Lekarz POZ 2/2017

MERCK

BACC tarczycy:

1. Zmiany ogniskowe tarczycy są kwalifikowane do BACC na podstawie USG tarczycy - skala EU-TIRADS-PL
2. Ryzyko raka tarczycy jest zbliżone u osób z mnogimi ogniskami w tarczycy i u chorych z pojedynczą zmianą ogniskową



Jarzab B, Dedejusz M, Lewiński A et al. i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022 Diagnostyka

MERCK

BACC mnogich zmian tarczycy

3. Jeżeli ogniska są mnogie, każde osobno podlega ultrasonograficznej ocenie ryzyka zgodnie ze skalą EU-TIRADS-PL
4. Optymalne postępowanie zakłada dokonywanie wyboru zmian do BACC w kolejności od najwyższego do najniższego ultrasonograficznego ryzyka złośliwości według EU-TIRADS-PL



Jarzab B, Dedejusz M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Wskazania do BACC po wykryciu ogniska w innych badaniach obrazowych:

5. Ogniska wykryte w tarczycy w USG, TK lub RM wykonanym z innych wskazań powinny być kwalifikowane do BACC zgodnie z regułami przedstawionymi wyżej.
6. Obszary wzmożonego wychwytu glukozy wykryte w PET-TK z użyciem 18F-FDG oraz ognisko/ ogniska gorące w badaniu scyntygraficznym z zastosowaniem 99mTcMIBI (np. SPECT serca) powinny być poddane ocenie USG, a w przypadku potwierdzenia zmiany ogniskowej — badaniu BACC. Należy jednak przy tym uwzględnić kontekst kliniczny.



Jarząb B, Dedejusz M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Informacje wymagane na skierowaniu na BACC (Dz.U. 2017, poz. 2435)

1. Nazwisko, imię i numer prawa wykonywania zawodu oraz podpis kierującego na BACC.
2. Nazwa podmiotu wykonującego działalność leczniczą, którego lekarz zleca i kieruje na badanie.
3. Nazwisko, imię i adres chorego.
4. Numer PESEL chorego.
5. Płeć i wiek chorego.
6. Wstępne rozpoznanie kliniczne.
7. Lokalizacja i rozmiar ogniska podejrzanego.
8. Dane z wywiadu (w tym dotyczące innych nowotworów pierwotnych, ekspozycji na promieniowanie, współistniejących chorób tarczycy).
9. Informacja o leczeniu, jeśli może mieć znaczenie dla badania lub interpretacji cytologicznej.
10. Informacja o wcześniejszych BACC (data, lokalizacja punktowanego ogniska, rozpoznanie).



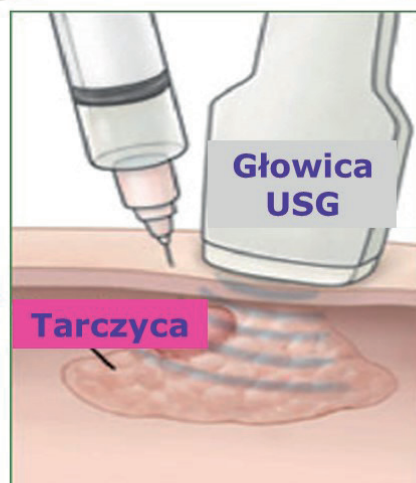
Jarząb B, Dedejusz M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Przeprowadzenie i technika BACC:

BACC zawsze wymaga
monitorowania ultrasonograficznego

Do wykonania BACC konieczna jest
pisemna zgoda chorego



Jarząb B, Dedecjus M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

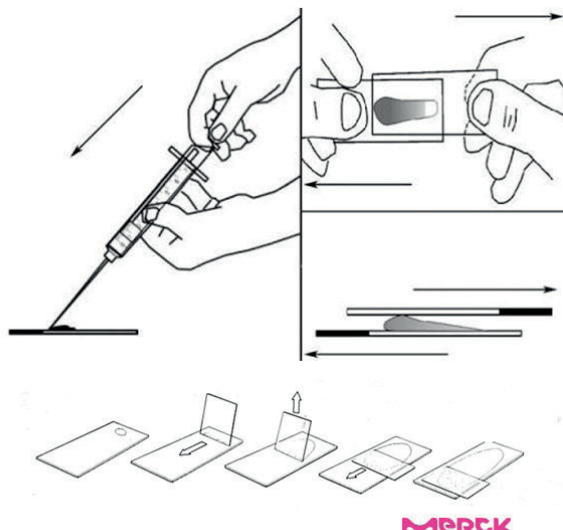
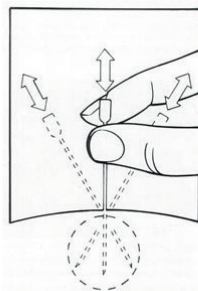
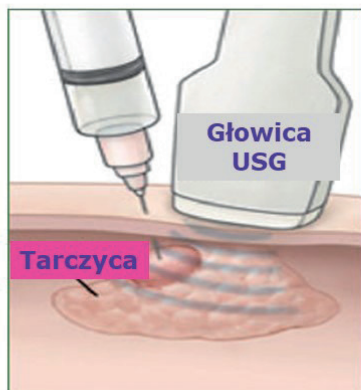
Przygotowanie pacjenta do BACC

- OKREŚLENIE CELU BADANIA
- INFORMACJA O ODCZUCIACH PODCZAS NAKŁUCIA
- INFORMACJA O POWIKŁANIACH
- ZGODA NA ZABIEG



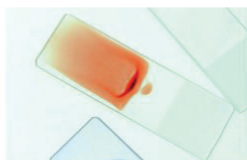
MERCK

Biopsja cienkoigłowa tarczycy – technika wykonania

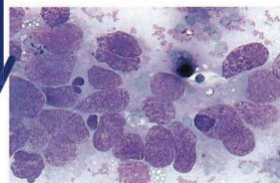
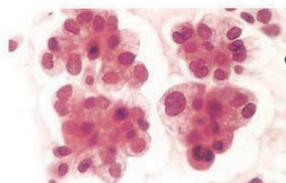


Procedury diagnostyczne BACC

Wykonanie



Po pobraniu komórek do badania wykonuje się rozmaz na szkiełku, a następnie materiał utrwala się (alkohol, cytofix) lub poddaje wysuszeniu, a na końcu zabarwia (Hematoksylina Eozyna)



MERCK

Przeprowadzenie i technika BACC:

BACC powinna być wykonana przy użyciu igły o średnicy od 0,4–0,6 mm.

W wyjątkowych wypadkach dopuszczalne jest wykorzystanie igły o większej średnicy zewnętrznej (opróżnianie torbieli).

Zmiana ogniskowa > 20 mm powinna być bioputowana w sposób umożliwiający pozyskanie materiału z różnych jej obszarów.

Celem BACC jest uzyskanie materiału komórkowego.

Po wykonanej BACC należy sprawdzić obecność materiału na szkiełku. Materiał komórkowy widoczny jest w postaci ziarnistości. Uwaga: nie należy dopuścić do wysuszenia rozmazu przeznaczonego później do barwienia hematoksyliną i eozyną (H-E).



Jarząb B, Dedejusz M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Przeciwwskazania do BACC:

Bezwzględne:

1. Ciężka skaza krwotoczna
2. Ropne ogniska skóry szyi
3. Brak współpracy i zgody chorego



MERCK

Leki wpływające na krzepnięcie a BACC tarczycy

Grupa leków	Reprezentanci	Postępowanie przed BACC tarczycy
Antagoniści witaminy K	Acenokumarol, warfaryna	Nie ma konieczności odstawienia. Rozważyć przejście na heparynę drobnocząsteczkową w wyselekcjonowanych przypadkach
NOAK		
Bezpośrednie inhibitory trombiny	Dabigatran	Odstawić $\geq 24-48$ h przed BACC w zależności od GFR: • > 80 ml/min — odstawić ≥ 24 h • $50-80$ ml/min — odstawić ≥ 36 h • $30-50$ ml/min — odstawić ≥ 48 h • < 30 ml/min — brak danych
Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa	Fondaparinux, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban	Odstawić ≥ 24 h przed BACC
Heparyna drobnocząsteczkowa	Enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna	Ostatnia dawka leku 8–12 h przed BACC
Leki przeciwplatekcyjne		
ASA w dawce do 300 mg/dobę	Kwas acetylosalicylowy	Nie ma konieczności odstawienia
Inne leki przeciwplatekcyjne	Klopidogrel, tiklopidyna, tikagrelor, prasugrel, cilostazol	Dopuszcza się wykonanie BACC, jeśli bezwzględnie wskazana i brak możliwości odstawienia leku ze względów kardiologicznych
NLPZ inne niż ASA	Ibuprofen, diklofenak, naproksen, meloksykam, nimesulid, celekoksyb i inne	Nie ma konieczności odstawienia

ASA (acetylsalicylic acid) — kwas acetylosalicylowy; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAC (novel oral anticoagulants) — doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K



Jarząb B, Dedegus M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Powikłania po BACC

Powikłania przemijające:

Krwiak

(zapobieganie: uciśnięcie miejsca biopsji bezpośrednio po jej wykonaniu.

Przy biopsji zmian głębokich rekomenduje się 30-minutową obserwację)

Ból i obrzęk

(okład z lodu, paracetamol)

Omdlenie



Jarząb B, Dedegus M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

Powikłania po BACC

Powikłania poważne — niezwykle rzadkie:

- **Porażenie nerwu krtaniowego wstęznego (ryzyko 0,036%)**
dysfonia i dysfajza rozwija się typowo w drugim dniu po BACC, ustępuje po upływie do 4 miesięcy.
- **Krwotok lub krwiak wymagający interwencji chirurgicznej.**
- **Zakażenie**
(rzadkie nawet u chorych z niedoborem odporności), zagrożeni pacjenci: z HIV, cukrzycą, gruźlicą, ale także z atopowym zapaleniem skóry.
- **Infekcje gronkowcowe.**

Jeśli stan higieniczny skóry nie jest zadowalający, należy szczególnie dokładnie odkazić skórę.



Jarząb B, Dedeć M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

WYNIKI BACC

Badanie cytologiczne daje wyniki świadczące o:

- zmianie łagodnej w 70% przypadków,
- zmianie złośliwej - w 5% do 10% przypadków,
- pozostałych przypadkach - wyniki nieokreślone (Bethesda III lub IV) - od 10% do 40%.

Cibas i Ali, Thyroid 2017;27:1341-1346



Jarząb B, Dedeć M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

BACC gruczołu tarczowego

- W 15-30% przypadkach BAC tarczycy nie można postawić ostatecznego rozpoznania wyłącznie na podstawie obrazu cytologicznego.
- W badaniu materiału pooperacyjnego w 66-80% przypadków zmiany w obrazie cytologicznym traktowane jako „nieokreślone” okazują się łagodnym procesem chorobowym, który w znacznym odsetku przypadków nie musiał być leczony chirurgicznie.

Walsh PS et al. 2012



MERCK

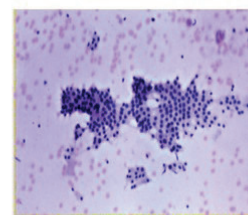
Kategorie rozpoznań cytologicznych

Kategoria I.

- biopsja niediagnostyczna – ryzyko raka 5–10%

Kategoria II.

- zmiana łagodna /guzek łagodny/- ryzyko raka < 1%
- (kategoria zawiera rozpoznania: wole guzkowe, zapalenia tarczycy, w tym przewlekłe, guzek hiperplastyczny w wolu, guzek koloidowy, obraz sugeruje guzek koloidowy, torbiel tarczycy)



MERCK

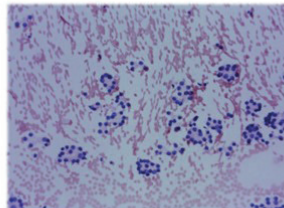
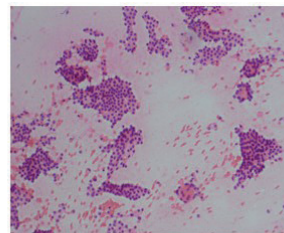
Kategorie rozpoznań cytologicznych

Kategoria III.

Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (używana tylko w rzadkich przypadkach, kiedy nie jest możliwe uściślenie-rozpoznanie cytologicznego) – ryzyko raka 5%

Kategoria IV.

Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego (PNP) – ryzyko raka 5 – 20 %



MERCK

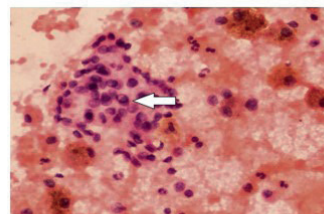
Kategorie rozpoznań cytologicznych

Kategoria V.

Podejrzenie złośliwości /podejrzenie raka/

- rozpoznanie obejmuje podejrzenie:

- raka brodawkowatego,
- raka rdzeniastego,
- chłoniaka,
- przerzutu do tarczycy,
- raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego



MERCK

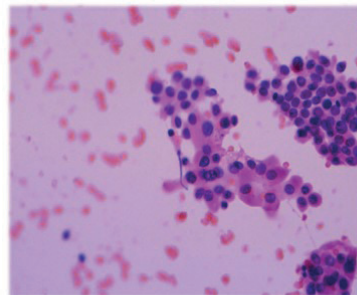
Kategorie rozpoznań cytologicznych

Kategoria VI.

Nowotwór złośliwy - ryzyko raka 95–100%

- kategoria obejmuje rozpoznania:

- raka brodawkowaty
- raka rdzeniasty
- chłoniak
- przerzut do tarczycy
- rak anaplastyczny/mięsak naczyniowy



MERCK

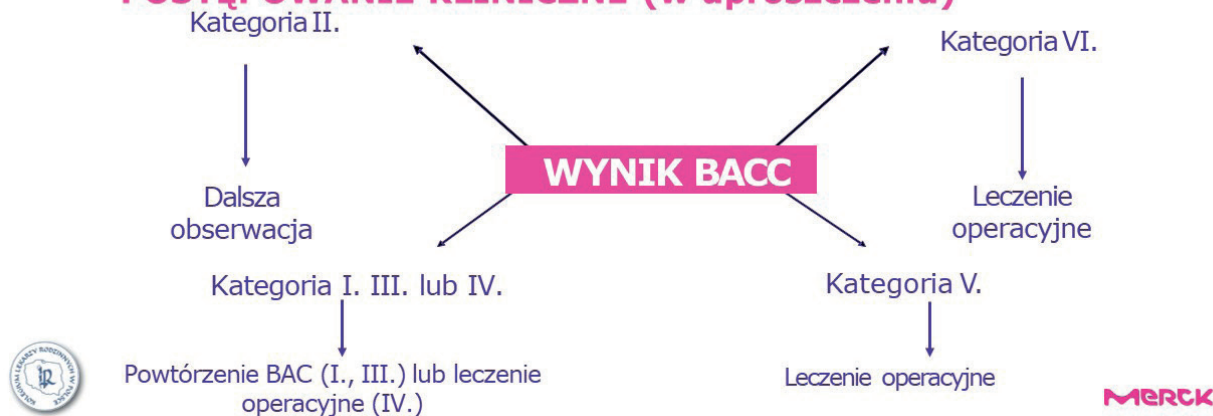
Rekomendowana terminologia	Akceptowalna terminologia	Ryzyko raka	Rozpoznania wchodzące w skład kategorii i inne uwagi
BIOPSJA NIEDIAGNOSTYCZNA		Wg niektórych nawet ponad 10 %	
ZMIANA ŁAGODNA	Guzek łagodny	<1%	Wole guzkowe, zapalenia, w tym przewlekłe, guzek hyperplastyczny w wolu, guzek koloidowy, torbiel
ZMIANA PĘCHERZYKOWA BLIŻEJ NIEOKREŚLONA		<5%	Używać sporadycznie, w przypadkach gdy niemożliwe jest uściślenie rozpoznania
PODEJRZENIE NOWOTWORU PĘCHERZYKOWEGO	Nowotwór/guz pęcherzykowy Nowotwór/guz oksyfilny	5-20%	Co najmniej 25% okazuje się nie być nowotworem. Kategoria nie jest stosowana, jeśli są cechy charakterystyczne dla jąder komórek raka brodawkowatego
PODEJRZENIE ZŁOŚLIWOŚCI	Podejrzenie raka	30-75%	Rozpoznanie obejmuje podejrzenie: raka brodawkowatego, rdzeniastego, chłoniaka, przerzutu do tarczycy, raka niezróżnicowanego/mięsaka naczyniowego ze względu na obecność martwych tkanek
NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY	Rak	95-100%	Rozpoznanie obejmuje podejrzenie: raka brodawkowatego, rdzeniastego, chłoniaka, przerzutu do tarczycy, raka niezróżnicowanego/mięsaka naczyniowego



Jarząb B, Dedecjus M, Lewiński A et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

MERCK

KATEGORIA ROZPOZNANIA BACC TARCZYCY POSTĘPOWANIE KLINICZNE (w uproszczeniu)



WIARYGODNOŚĆ I OGRANICZENIA BACC

- Rozgraniczenie *raka pęcherzykowego i gruczolaka pęcherzykowego* jest w badaniu cytologicznym niemożliwe.
- Ryzyko wyniku fałszywie dodatniego wynosi 1%.
- Ryzyko wyniku fałszywie ujemnego wynosi 1-11%. Wynika ono najczęściej z powodu niewystarczającej ilości materiału do oceny, ale także błędów pobrania, błędów interpretacyjnych i występowania torbielowatej postaci raka.



MERCK

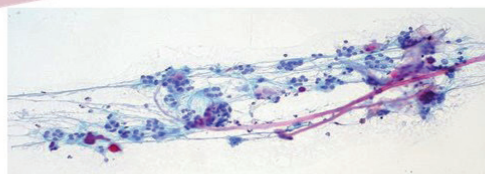
Raport z BACC tarczycy

- Informacja o lokalizacji i cechach bioputowanych guzków (dane od klinicysty)
- Informacja dotycząca oceny reprezentatywności BAC, tak jakościowej jak i ilościowej
- Opis badania cytologicznego każdego z badanych guzków/zmian
- Wniosek diagnostyczny z zakwalifikowaniem do jednej z 6 klas rozpoznań
- Dołączenie komentarza do raportu z BAC (opcjonalnie)



MERCK

PODSUMOWANIE Biopsja cienkoigłowa tarczycy

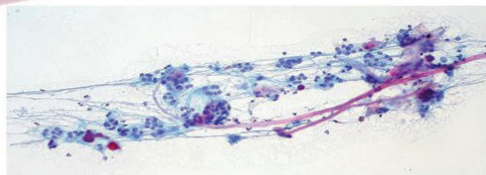


- Rekomendowana jako przedoperacyjna metoda diagnostyczna zmian patologicznych gruczołu tarczowego w Polsce i w Europie.
- Bezpieczna i małoinwazyjna technika diagnostyczna. Czułość – 83%, specyficzność – 92%.
- Ryzyko wyniku fałszywie dodatniego wynosi 1%.
- Ryzyko wyniku fałszywie ujemnego wynosi 1-11%.



MERCK

PODSUMOWANIE Biopsja cienkoigłowa tarczycy



PODSTAWOWE OGRANICZENIA

- Biopsja cienkoigłowa jest badaniem cytologicznym – zatem nie może zastąpić badań histopatologicznych
- Nie dostarcza informacji dotyczących architektury tkanki,
- Określenie ewentualnej złośliwości guza tylko na podstawie wyglądu komórek i układów przestrzennych, jakie tworzą
- Brak możliwości oceny zdolności naciekania tkanek i naczyń,
- Ryzyko nietrafienia w zmianę
- Stosunkowo częste aspiraty bezkomórkowe i ubogokomórkowe



MERCK

Euthyrox[®] N

Lewotyroksyna
sodowa



precyzyjne leczenie

niedoczynności
tarczycy

MERCK





Interpretacja badań laboratoryjnych w chorobach tarczycy

*Prof. dr hab. n. med. **Beata Matyjaszek – Matuszek***

Plan prezentacji

1. Jak pracuje oś tyreotropowa?
2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?
3. Jak interpretować stężenie TSH?
4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże
5. Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?
6. Podsumowanie



MERCK

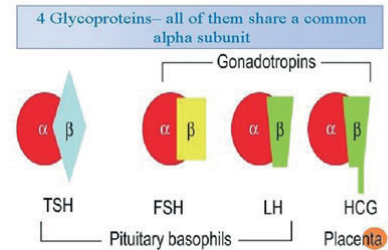
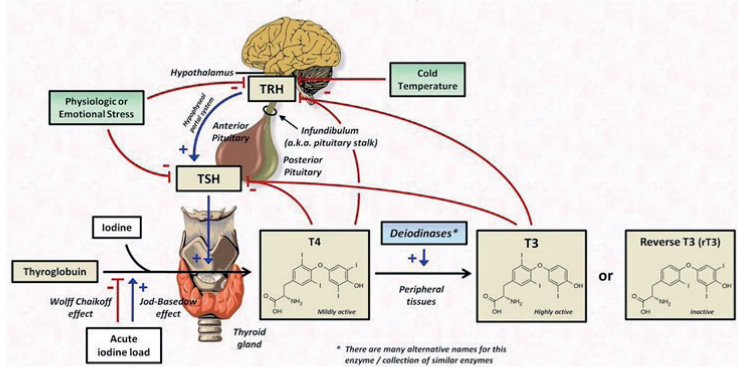
Plan prezentacji

- 1. Jak pracuje oś tyreotropowa?**
2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?
3. Jak interpretować stężenie TSH?
4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże
5. Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?
6. Podsumowanie



MERCK

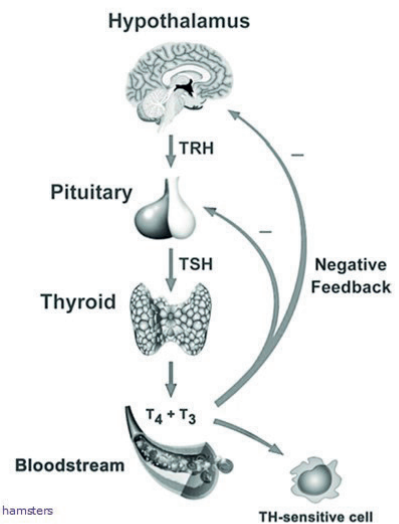
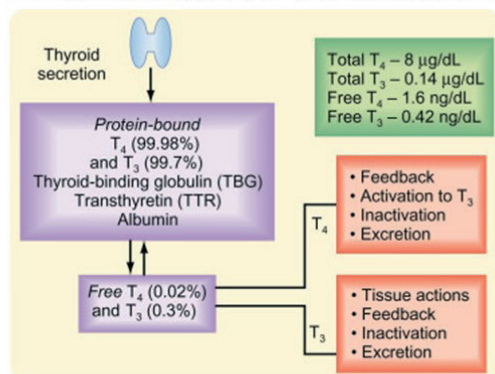
Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca



ANTERIOR AND POSTERIOR HORMONES OBJECTIVE Classification of Hormones <https://slidetodoc.com/anterior-and-posterior-hormones-objective-classification-of-hormones>, <http://izla.pl/blog/artykul/1660>, Zdjęcie z zasobów internetu

MERCK

Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca



Thyroxine Binding Protein
Expression of thyroxine binding proteins, along with hypothalamic T4 uptake, was each lower in photorefractory relative to responsive hamsters (Prendergast et al., 2002a).

Zgheib E, Kim MJ, Jorndt F, Bernal K, Tomkiewicz C, Bortoli S, Coumoul X, Barouki R, De Jesus K, Grignard E, Hubert P, Katsanou ES, Busquet F, Audouze K. Identification of non-validated endocrine disrupting chemical characterization methods by screening of the literature using artificial intelligence and by database exploration. Environ Int. 2021 Sep;154:106574. doi: 10.1016/j.envint.2021.106574. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895441.

MERCK

Plan prezentacji

1. Jak pracuje oś tyreotropowa?
- 2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?**
3. Jak interpretować stężenie TSH?
4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże
5. Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?
6. Podsumowanie



MERCK

Wskazania do oceny funkcji tarczycy

Występowanie objawów klinicznych, sugerujących niedoczynność lub nadczynność tarczycy

Obecność wola

U kobiet w ciąży, bądź planujących ciążę

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, np.: hipercholesterolemia, hiponatremia, hiperprolaktynemia, niedokrwistość...

Współwystępowanie u pacjenta chorób autoimmunizacyjnych, np.: cukrzycy typu 1, celiakii

Zaburzenia funkcji tarczycy dotyczą 15-20% populacji osób dorosłych



Pearce SH, Vaisman M, Wemeau JL. Management of subclinical hypothyroidism: the thyroidologists' view. Eur Thyroid J. 2012

MERCK

Wskazania do oceny funkcji tarczycy

Występowanie chorób tarczycy w rodzinie

U pacjentów z Zespołem Downa i Zespołem Turnera

Przed badaniem tomografii komputerowej z podaniem środka
kontrastowego

U pacjentów z jatrogennym uszkodzeniem tarczycy, np.: po tyreoidektomii,
po leczeniu radiojodem, po napromienianiu okolicy szyi

W trakcie przyjmowania niektórych leków np.:
węglanu litu, amiodaronu, interferonu

Zaburzenia
funkcji
tarczycy
dotyczą 15-
20% populacji
osób dorosłych



MERCK



Pearce SH, Vaisman M, Wemeau JL. Management of subclinical hypothyroidism: the thyroidologists' view. Eur Thyroid J. 2012

Jak często oceniać funkcję tarczycy?

1x w roku u pacjenta bezobjawowego

W przypadku wystąpienia objawów dysfunkcji tarczycy

W trakcie każdej wizyty konieczne
jest przeprowadzenie badania klinicznego w kierunku chorób tarczycy



MERCK



Plan prezentacji

1. Jak pracuje oś tyreotropowa?
2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?
- 3. Jak interpretować stężenie TSH?**
4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże
5. Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?
6. Podsumowanie



MERCK

TSH w diagnostyce chorób tarczycy jest wystarczające?



TSH jest podstawowym i najczulszym parametrem w diagnostyce pierwotnych chorób tarczycy, bo jest wydzielany w odpowiedzi na stężenia wolnych hormonów

Wysoce czułe testy immunometryczne III i IV generacji

Czułość jego pomiaru szacuje się na >95%, swoistość ~90%, a jego dobowe wahania są bardzo niewielkie i nie mają znaczenia w rutynowej diagnostyce, chociaż...



Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. J Clin Endocrinol Metab. 1990

MERCK

Rytm okołodobowy TSH

Szczyt osiągnięty jest późnym wieczorem, w nocy, 23.00-5.00
(Keffer, 1996)

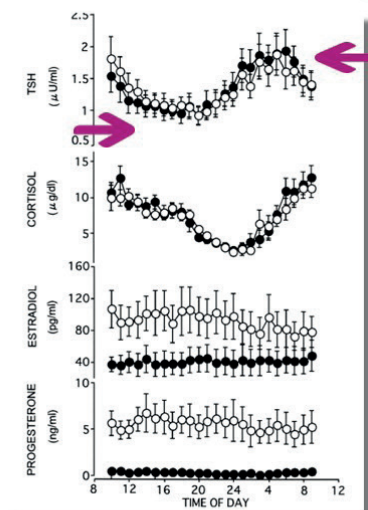
Nadir 17.00-20.00

Pulsy co 2-3 godziny, amplituda ~ 2.0 mIU/l,
między pulsami toniczne stężenie TSH

Rytm wykształca się po 4 tygodniu życia
(Mantagos i wsp., 1992)

Rytm jest odporny na czynniki zewnętrzne
(Allan i Czeisler, 1994)

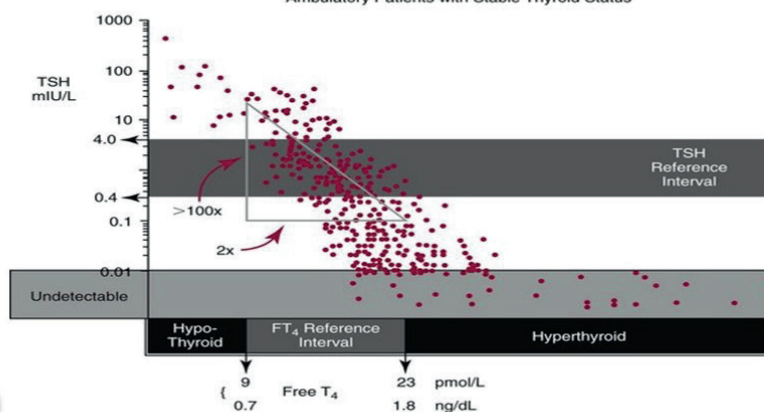
Rytm zanika jako pierwszy w nadczynności tarczycy
(Verdarli i wsp., 1988)



MERCK

Zależność TSH a FT4

TSH - Free T₄ Relationships in
Ambulatory Patients with Stable Thyroid Status



The Thyroid Pathophysiology and Thyroid Function Testing; William E. Winter, M.D., Desmond Schatz, M.D. and Roger L. Bertholf, Ph.D.

MERCK



Badanie TSH na czczo?

Standard wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych:

- na czczo, między 7.00 a 9.00,
- po nocnym odpoczynku,
- bez leków?



Nair R. et al. Does fasting or postprandial state affect thyroid function testing? Indian J Endocrinol Metab. 2014,
Ruchala M.: Choroby tarczycy – cz. 1: choroba Hashimoto i niedoczynność tarczycy. Med. Prakt., 2014; 11: 88–96



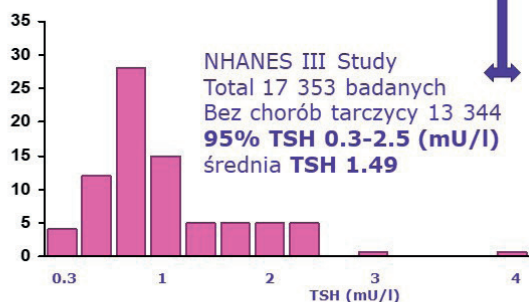
- Stężenie TSH po posiłku istotnie ↓ niż na CZCZO
- Bo aktywność w nocy ↑ TSH
- zmiana stężenia TSH po przyjęciu L-T4 (okres połowicznego rozpadu = 7dni) następuje z pewnym opóźnieniem, **nie jest więc istotne, czy oznaczenie TSH zostanie wykonane po czy przed lekiem**

MERCK

Jaki jest rzeczywisty zakres normy dla TSH?

NORMA = 0,3/0,4 - 4,0/4,5 mIU/l

↓
Powszechnie akceptowana



ARGUMENTY ZA

- Wg American Association of Clinical Endocrinologists:
0,3 – 3,0 mIU/l
- Wg National Academy of Clinical Biochemistry:
0,4 – 2,5 mIU/l
- TSH > 2 mIU/l: większe ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy w ciągu 20 lat
- Rzeczywisty zakres norm dla TSH dla regionów uprzednio ubogich w jod, do jakich należy Polska, ustalono na **0,25 - 2,12 µIU/ml**



Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; Endocr Prakt 2002, Endocr News 2004, (Clin Endocrinol 1977) (Volzke H et al. Thyroid 2005)

MERCK

A jakie TSH w ciąży?

- **Normy TSH dla ciąży są inne niż dla populacji ogólnej**, bo pomiary TSH i HT są pod wpływem zmian fizjologicznych zachodzących w czasie ciąży
- Podczas oceny funkcji tarczycy i interpretacji wyników, **zaleca się uwzględnienie wpływu stosowanych leków**, zwłaszcza przy technice wspomaganego rozrodu.
- **Normy TSH dla każdego trymestru powinny być ustalane odrębnie** dla populacji polskiej, najlepiej dla danego laboratorium w każdym ośrodku położniczym.

Tabela 1. Przedziały wartości referencyjnych dla stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej trijodotyroniny (FT3), wolnej tyroksyny (FT4) w poszczególnych trymestrach ciąży w populacji polskiej [8]

Trymestr*	I	II	III
TSH [mIU/l]	0,009–3,18	0,05–3,44	0,11–3,53
FT3 [pmol/l]	3,63–6,55	3,29–5,45	3,1–5,37
FT4 [pmol/l]	11,99–21,89	10,46–16,67	8,96–17,23

*Dla metody elektrochemiluminescencyjnej

Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Muldner M, Ruchala M, et al. Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology [Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego]. Endokrynol Pol. 2021



W interpretacji wyników badań TSH należy wziąć pod uwagę:

interferencje metod immunochemicznych

przyjmowane leki

ciężę

non-thyroidal illness
(ciężkie choroby, w tym niewydolność nerek)

odrębności wieku: dziecięcego i podeszłego

makrocząstki hormonów



MERCK

<https://sekrety-zdrowia.org/tarczycza-diagnozowani>

Plan prezentacji

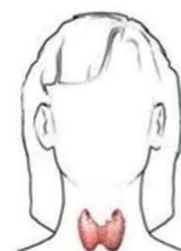
1. Jak pracuje oś tyreotropowa?
2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?
3. Jak interpretować stężenie TSH?
- 4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże**
5. Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?
6. Podsumowanie



MERCK

Kiedy sam pomiar stężenia TSH może być mylący?

- Wtórna niedoczynność tarczycy
- Wtórna nadczynność tarczycy / Gruczolak przysadki wydzielający TSH (tyreotropinoma)
- Początkowa faza leczenia nadczynności tarczycy (stężenie TSH może pozostać obniżone pomimo normalizacji wolnych hormonów tarczycy)
- Oporność na hormony tarczycy
- Zaburzenia transportu lub metabolizmu hormonów tarczycy
- Inne ciężkie choroby niezwiązane z tarczycą



Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013

MERCK

TSH	ft4	ft3
N	N	N

- **Eutyreoza** – chory nie wymaga dalszej diagnostyki w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy



MERCK

Ocena funkcji tarczycy

TSH ↑↓
(badanie przesiewowe)



ft4 i/lub ft3



Pearce SH, Vaisman M, Wemeau JL. Management of subclinical hypothyroidism: the thyroidologists' view. Eur Thyroid J. 2012



MERCK

<https://www.vecteezy.com/vector-art/3724562-human-thyroid-organ>

TSH	fT4	fT3
↓	N	N

- **Subkliniczna nadczynność tarczycy** - najczęściej choroba Graves-Basedowa, guzek autonomiczny lub wole guzkowe nadczynne
- **Pacjent w trakcie leczenia tyreostatykiem**
- Leki - GKS, amiodaron, fenytoina, dopamina
- **Zespoły pozataarczycowe**, w tym zespół niskiej T3 i zespół niskiej T3 i T4, są rozpoznawane najczęściej u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkich chorób ogólnoustrojowych
- I trymestr ciąży
- Celowa supresja TSH po leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy
- Początkowa faza wtórnej niedoczynności tarczycy



MERCK

TSH	fT4	fT3
↓	↑	↑

Pierwotna nadczynność tarczycy

- najczęściej choroba Graves-Basedowa,
- guzek autonomiczny lub wole guzkowe nadczynne
- Hashitoxicosis - przejściowo
- Podostre zapalenie tarczycy - przejściowo



MERCK

TSH	fT4	fT3
↓	N	↑

Pierwotna trójjodotyroninowa nadczynność tarczycy (T3-toksykoza)

- najczęściej choroba Graves-Basedowa,
- guzek autonomiczny lub wole guzkowe nadczynne
- częściej na terenach z niedoborem jodu



MERCK

TSH	fT4	fT3
↑	↓	↓ / N

- **Pierwotna niedoczynność tarczycy** – najczęściej choroba Hashimoto, stan po leczeniu jodem radioaktywnym lub stan po tyreoidektomii



MERCK

TSH	fT4	fT3
↑	N	N

- **Subkliniczna niedoczynność tarczycy** - najczęściej choroba Hashimoto, stan po leczeniu jodem radioaktywnym lub stan po tyreoidektomii
- **Chory w trakcie leczenia lewotyroksyną** - najczęściej związane z niewłaściwą dawką leku, nieregularnym lub niewłaściwym przyjmowaniem leku, zaburzenia wchłaniania leku
- **Leki** - haloperidol, sulpiryd, metoklopramid
- **Zespoły pozataarczycowe**
- **Współistniejące choroby** - zespoły psychiatryczne i pierwotna niedoczynność kory nadnerczy



MERCK

TSH	fT4	fT3
N / ↑	↑	(↑)

- **Wtórna nadczynność tarczycy** - bardzo rzadko występujące gruczolaki przysadki mózgowej wydzielające TSH. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić bardzo rzadkie zespoły oporności na hormony i błędy laboratoryjne
- **Leki** - amiodaron, radiologiczne środki cieniujące zawierające jod, heparyna, NLPZ



MERCK

TSH	fT4	fT3
N/↓	↓	(↓)

- **Wtórna niedoczynność tarczycy** – bardzo rzadko występujące choroby izolowane, częściej stwierdzana wielohormonalna niedoczynność przysadki, dlatego zawsze należy wykluczyć współistnienie niedoczynności kory nadnerczy
- **Zespoły pozataarczycowe**, w tym zespół niskiej T3 i zespół niskiej T3 i T4, są rozpoznawane najczęściej u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkich chorób ogólnoustrojowych
- **Leki** – fenobarbital, fenytoina



MERCK



Wpływ leków na wyniki TSH/FT4/FT3

TSH	FT4	FT3	LEK
↓/N	↓	↓	dopamina, GKS, SS, metformina, fenobarbital, fenytoina
↑	↓	↓	jod, lit, inhibitory kinazy tyrozynowej
↓	↑	↓	amiodaron, propranolol, GKS
↑	N	N	haloperidol, sulpiryd, metoklopramid
↓	N	N	GKS, amiodaron, fenytoina, dopamina
↑/N	↑	↑	amiodaron, radiologiczne środki cieniujące zawierające jod, heparyna, NLPZ
N	↑	↓	salicylany, NLPZ, fenytoina, heparyna, karbamazepina

MERCK



Sprawa biotyny

- W wielu metodach immunochemicznych stosowany jest układ streptawidyna/awidyna-biotyna.
- Najczęstsza interferencja w przypadku stosowania suplementacji biotyną:
TSH ↓ (metody niekompetycyjne)
FT4 i FT3 ↑ (metody kompetycyjne)
anty TSH-R ↑ (metody kompetycyjne)
- Aby zmniejszyć/zniwelować interferencję pacjenci powinni zaprzestać przyjmowania biotyny przez co najmniej 2 dni (optymalnie 7dni), ale przy małej dawce <5 mg/d wystarczy 1 dzień



Wijeratne NG, Doery JC, Lu ZX. Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: a pharmacokinetic study. Pathology 2012
Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. Thyroid 2016

MERCK

Plan prezentacji

1. Jak pracuje oś tyreotropowa?
2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?
3. Jak interpretować stężenie TSH?
4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże
5. **Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?**
6. Podsumowanie



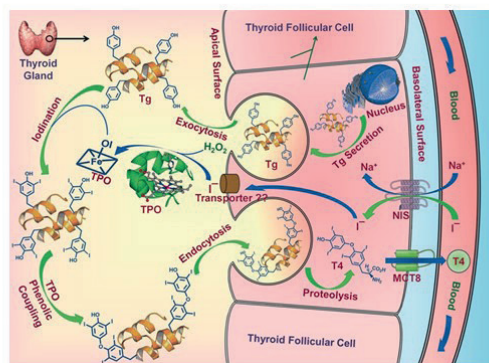
MERCK

Przeciwciała antyperoksydazowe TPOAb 1/2

- **TPOAb** skierowane przeciwko TPO w klasie IgG
- Istotna rola w etiopatogenezie AITD:
cytotoksyczność związana z aktywacją układu dopełniacza i k. NK+ blokowanie aktywności TPO
- Dodatkowo przeciwciała przeciwtarczycowe są silnie związane z HT, ale nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stopniem zapalenia tarczycy a stężeniem TPOAb, ATG i TSH.



Anila KR, Nayak N, Jayasree K. Cytomorphologic spectrum of lymphocytic thyroiditis and correlation between cytological grading and biochemical parameters. J Cytol. 2016



TPO jest kluczowym enzymem w produkcji h.tarczycy, katalizuje utlenianie I, joduje reszty tyrozynowe i sprzęga jodotyrozyny

MERCK

Przeciwciała antyperoksydazowe TPOAb 2/2

- Oznaczenie TPOAb powinno być wykonane jednorazowo w celu rozpoznania autoimmunizacyjnej choroby tarczycy, ale nie jest przydatne w monitorowaniu chorób tarczycy
- ↑TPOAb bez towarzyszącej niedoczynności tarczycy nie pozwala na rozpoznanie choroby Hashimoto = przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy przebiegające bez zaburzeń czynności gruczołu/eutyreoza
- TPOAb w surowicy zmniejsza się u większości pacjentów z ch. Hashimoto w trakcie leczenia lewotyroksyną, ale może to wynikać także z naturalnego przebiegu choroby, ale nie można wykluczyć wpływu obniżonego stężenia TSH
- ↑TPOAb może się pojawić po leczeniu I^{131} i bezpośrednio po operacji tarczycy, czy rozpoznaniu podostrego zapalenia tarczycy (ok.10% przypadków), ale zwykle w małych stężeniach



Engler H, Riesen WF, Keller B. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. Clin Chim Acta. 1994
Does TSH Trigger the Anti-thyroid Autoimmune Processes? Observation on a Large Cohort of Naive Patients with Thyroid Hemigenesis. Szczepanek-Parulska E, Zybek-Koak A, Woliński K, Czarnocka B, Ruchała M. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016 Mar 14.

MERCK

Przeciwciała przeciwtarczycowe w diagnostyce chorób tarczycy

	zdrowi	przewlekłe zapalenie tarczycy	choroba Gravesa	weryfikacja oznaczeń Tg
TPO-Ab	5 – 10%	98%	60%	
TRAb	3%	10%	96%	
Tg-Ab	15%	50 – 60%	30%	15%



Rotondi M et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2014

MERCK

Wskazania do oznaczania TPOAb

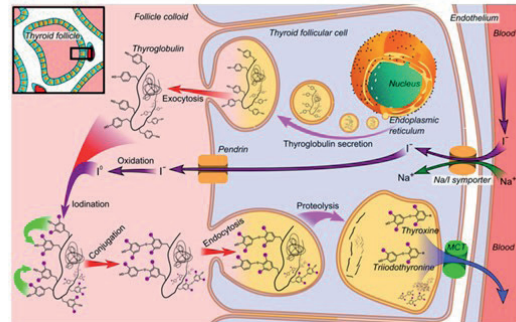
- Objawy wskazujące na nadczynność lub niedoczynność tarczycy, czy obecność wola
- Obraz USG sugeruje chorobę autoimmunizacyjną
- Rozpoznana w przeszłości choroba tarczycy
- Obecność chorób autoimmunizacyjnych (cukrzyca t.1, bielactwo...)
- (+) wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunizacyjnych
- Gdy TSH > 2,5 mIU/l u kobiet w wieku prokreacyjnym
- W przypadku poronień i porodów przedwczesnych czy leczenia niepłodności
- W zespołach genetycznych (z. Downa, z. Turnera), które predysponują do autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy



MERCK

Przeciwciała przeciw tyreoglobulinie TgAb

- TgAb skierowane przeciwko Tg w klasie IgG immunoglobulin
- Rola w etiopatogenezie AITD kontrowersyjna, wtórna do uwolnienia Tg na drodze uszkodzenia komórki
- Wskazania do oznaczenia:
 - podejrzenie AITD, gdy oznaczenie TPO Ab jest negatywne
 - zróżnicowany rak tarczycy przed oznaczeniem Tg
 - uszkodzenie tyreocyty np. ch. Hashimoto, ch. G-B, z. de Quervaina, po terapii I¹³¹



Tyreoglobulina - glikoproteina, główny składnik koloidu, magazynuje hormony tarczycy

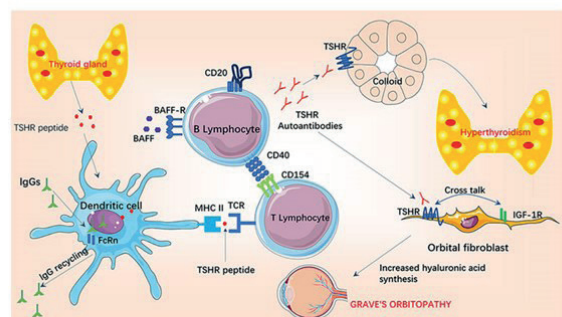


Mondal S, Raja K, Schweizer U, et al. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. Angew Chem Int Ed Engl. 2016

MERCK

Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH TRAb

- **TRAb** to przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi TSH
- Aktywacja cykazy adenylowej $\uparrow$ stężenia cAMP $\rightarrow$ T4 i T3 $\rightarrow$ nadczynność i wole (przeciwciała stymulujące receptor TSH - (TSAb)
- przeciwciała blokujące receptor TSH - (TBAb) $\rightarrow$ niedoczynność tarczycy



na podstawie UpToDate

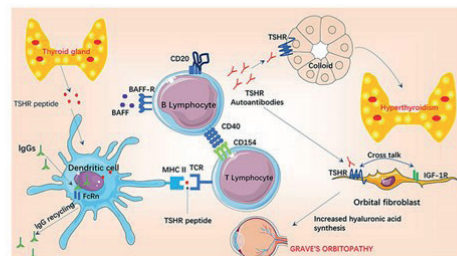


MERCK

Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH TRAb

Wskazania do oznaczania:

- Różnicowanie przyczyn nadczynności tarczycy, pomiędzy ch. Graves-Basedowa a wolem guzowatym/ ch. Hashimoto/ poporodowe zapalenie tarczycy
- Orbitopatia z eutyreozą, ale negatywne jej nie wykluczają
- U ciężarnych z ch. G-B w II /II trymestrze, TRAb 3x powyżej to ryzyko dla płodu/norodka
- Wskazanie do powtórzenia badań TRAb : ocena skuteczności terapii i szansa na remisję choroby, w przypadku wysokich stężeń duże ryzyko nawrotu choroby



na podstawie UpToDate

MERCK



Plan prezentacji

1. Jak pracuje oś tyreotropowa?
2. Jakie są wskazania do oceny funkcji tarczycy?
3. Jak interpretować stężenie TSH?
4. Kiedy TSH nie wystarcza? To FT4/FT3 pomoże
5. Od p/ciała do p/ciała – jak interpretować?
6. Podsumowanie

MERCK



Podsumowanie

1. **TSH jest podstawowym** i najczulszym parametrem w diagnostyce pierwotnych chorób tarczycy
2. W przypadku **nieprawidłowego stężenia TSH** zawsze należy **oznaczyć FT4 i FT3**
3. Oznaczenie **TPOAb, TgAb i TRAb** wykorzystuje się **w diagnostyce chorób autoimmunizacyjnych tarczycy**
4. **TRAb** to główny **marker choroby Graves-Basedowa**
5. Przy interpretacji wyników badań laboratoryjnych zawsze należy uwzględnić kontekst kliniczny



MERCK

Thyrozol[®]

tiamazol 5/10/20 mg

**Terapia
nadczynności
tarczycy bez
garści tabletek**



MERCK



Leczenie hormonami tarczycy u pacjentów w różnym wieku i różnych sytuacjach klinicznych

*Dr hab. n. med. **Katarzyna Ziemnicka***

Niedoczynność tarczycy – przyczyny

Pierwotna niedoczynność tarczycy

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy

Jatrogenna - tyreoidektomia

- leczenie jodem promieniotwórczym

- radioterapia

Podostre zapalenie tarczycy

Niedobór lub nadmiar jodu

Choroby naciekowe

- sarkoidoza

- hemochromatoza

Wrodzona niedoczynność tarczycy

- agenezja

- dyshormonogeneza



Ross DS., UpToDate 2022

MERCK

Niedoczynność tarczycy – przyczyny

Pierwotna niedoczynność tarczycy

Leki:

- hamujące czynność tarczycy: tionamidy, lit, amiodaron, gwajafenazyna, preparaty jodku potasu, środki zawierające betadyne
- zmniejszające wchłanianie tyroksyny: cholestyramina, węglan wapnia, sukralfat, preparaty siarczanu żelaza, raloksyfen, leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku, ciprofloksacyna,
- wykorzystywane w immunoterapii: interferon alfa, interleukina-2, inhibitory punktu kontrolnego (np. ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab)
- działające destrukcyjnie na gruczoł: inhibitory kinaz tyrozynowych (np. sorafenib, sunitynib)



Ross DS., UpToDate 2022

MERCK

Niedoczynność tarczycy – przyczyny

Wtórna niedoczynność tarczycy

Niedobór TSH – choroby przysadki (niedoczynność wrodzona lub nabyta spowodowana nowotworami okolicy siodła tureckiego, chorobami naczekowymi lub zapalnymi, zmianami naczyniopochodnymi, uszkodzeniem jatrogennym – radioterapia, zabieg operacyjny lub pourazowym)

Trzeciorzędowa niedoczynność tarczycy

Niedobór TRH – choroby podwzgórza (nowotwór, choroby naczekowe lub zapalne, zmiany pourazowe)

Uogólniona oporność na hormony tarczycy



Ross DS., UpToDate 2022

MERCK

Objawy niedoczynności tarczycy

- Suchość, szorstkość i bledność skóry
- Suchość i wypadanie włosów
- Łamliwość paznokci
- Nietolerancja zimna
- Skłonność do obrzęków (poczucie opuchnięcia)
- Przyrost masy ciała
- Bradykardia
- Wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi
- Zaparcie
- Senność, apatia, ociężałość, zaburzenia koncentracji, obniżenie nastroju
- Pogorszenie tolerancji wysiłku, duszności
- Chrypka
- Pogorszenie słuchu
- Zaburzenia miesiączkowania, obfite miesiączki, problem z płodnością



M.Bolanowski, Lekarz POZ; 2016/3: 186-192

MERCK

Niedoczynność tarczycy

Subkliniczna
(fT3, fT4 w normie,
podwyższone TSH)

Jawna
(fT3, fT4 obniżone,
podwyższone TSH)

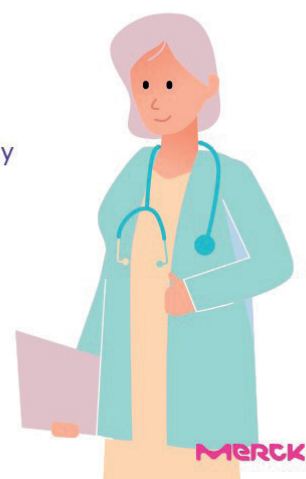


MERCK

Leczenie niedoczynności tarczycy

Lewotyroksyna – otrzymywany syntetycznie analog tyroksyny
(sól sodowa lewotyroksyny)

Trijodotyronina – preparaty łączone z lewotyroksyną
- czysta T3 – niezarejestrowana w Polsce



MERCK

Niedoczynność tarczycy (NT) – kilka istotnych faktów

- ok. 5% populacji (*kolejne 5% prawdopodobnie nie zdiagnozowane*) choruje na NT – w tym 2/3 chorych ma formę subkliniczną
- 99% pacjentów ma pierwotną NT
- pierwotna NT 8-9x częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn
- najwyższy wskaźnik zachorowania przypada na 30-50 r.ż.

Podwyższenie przeciwciał przeciw-tarczycowych:

- u 2-17% kobiet w ciąży
- u ok. 95% pacjentów z jawną NT i ok. 50% pacjentów z subkliniczną NT
- anty-TPO u osób powyżej 65 r.ż – podwyższone u 47,9% kobiet i 28,04% mężczyzn przy czym TSH > 4,5 wykazano u 10,35% kobiet i 5,63% mężczyzn – *BADANIA PolSenior*
- **p-ciała przeciw-tarczycowe występują u ok. 40% chorych z cukrzycą typu 1 i u ok. 50% krewnych osób z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy**



Chiovato L i in. *Adv Ther* 2019; 36 (suppl 2): 47-58. Alexander EK i in. *THYROID* 2017; 3: 315-38. Milewicz A i in. *Przewodnik Lekarza* 2012; 15 (1): 19-22. Salvatore D i in. *Williams Textbook of Endocrinology* 2016, Chapter 11: 333-368, Elsevier Inc.

MERCK

MŁODA KOBIETA

↓
PLANUJE CIĄŻĘ

↓
NIE PLANUJE CIĄŻY



MERCK

Skutki niedoboru hormonów tarczycy w ciąży

- Stan przedrzucawkowy i nadciśnienie ciążowe
- Przerwanie ciąży łożyska
- Nieprawidłowe tętno płodu
- Przedwczesny poród, w tym bardzo wczesny (przed 32 tygodniem).
- Niska masa urodzeniowa
- Zwiększony odsetek cięć cesarskich
- Krwotok poporodowy
- Zachorowalność i śmiertelność okołoporodowa
- Upośledzenie neuropsychologiczne i poznawcze u dziecka



Mannisto T i in. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 2725-2733



Niedoczynność tarczycy a ciąża

Rutynowe oznaczanie TSH:

- przy obecności przeciwciał przeciwciężarnych – kontrola TSH co ok. 6 miesięcy, następnie przed rozpoczęciem starań o ciążę i na początku ciąży (co 4 tygodnie do połowy ciąży a następnie 1x ok. 30 tyg. ciąży)
- po tyreoidotomii
- po leczeniu radiojodem
- z niepowodzeniami prokreacyjnymi (zaburzenia płodności, powtarzające się poronienia samoistne)
- przed planowanym przystąpieniem do technik wspomaganego rozrodu



A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2021; 72 (5) 425-458

MERCK

Pacjentka w ciąży:

Z rozpoznaną wcześniej niedoczynnością tarczycy

- zapotrzebowanie na L-tyroksynę w **pierwszym trymestrze ciąży wzrasta o co najmniej 20-30%** (lub np. zastosować dwie dodatkowe tabletki w ciągu tygodnia)

Z nowo rozpoznaną niedoczynnością tarczycy

- bardzo ważne jest **jak najszybsze wyrównanie niedoczynności tarczycy** (nie stosujemy powolnego zwiększania dawki) zależnie od stężenia TSH:
- **pierwsza dawka to zazwyczaj 25-50 mcg dziennie, jeśli TSH > 10 to co najmniej 50-75 mcg dziennie**



A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2021; 72 (5) 425-458

MERCK

Pacjentka planująca ciążę

TSH < 2,5 mIU/L + podwyższone
p-ciała p-tarczycowe
(anty-TPO, anty-Tg)
**MONITOROWANIE
CZYNNOŚCI TARCZYCY**

TSH > 2,5 mIU/L –
włączenie L-tyroksyny



Stężenie TSH powinno się mieścić pomiędzy dolną granicą wartości referencyjnej a 2,5 mIU/L
Kontrolne badania TSH – po 6-8 tyg. od włączenia leczenia



A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2021; 72 (5) 425-458

MERCK

**Przedziały wartości referencyjnych dla stężeń TSH, fT3, fT4
w poszczególnych trymestrach ciąży w populacji polskiej
(metoda ECLIA)**

Trymestr	pierwszy	drugi	trzeci
TSH [mIU/l]	0,009-3,18	0,05-3,44	0,11-3,53
fT3 [pmol/l]	3,63-6,55	3,29-5,45	3,1-5,37
fT4 [pmol/l]	11,99-21,88	10,46-16,67	8,96-17,23



NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY U KOBIETY CIĘŻARNEJ

– STĘŻENIE TSH POWYŻEJ GÓRNEJ GRANICY WARTOŚCI REFERENCYJNYCH OKREŚLONYCH DLA CIĄŻY



A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2021; 72 (5) 425-458

MERCK

Pacjentka w ciąży

TSH 2,5- 3,18 mIU/L w I trymestrze ciąży + podwyższone p-ciąła p-tarczycowe, dodatni wywiad rodzinny (autoimmunizacja) = podejrzenie niedoboru HT
L-T4 lub monitorowanie czynności tarczycy

TSH > 3,18 mIU/L – I trymestr, > 3,44 mIU/L - II trymestr, > 3,53 mIU/L - III trymestr
Niedoczynność tarczycy – leczenie L-T4

Stężenie TSH powinno się mieścić pomiędzy dolną granicą wartości referencyjnej dla danego trymestru ciąży a w przypadku I trymestru < 2,5 mIU/L.

Kontrolne badania TSH u kobiet w ciąży leczonych L-tyroksyną – co 4 tyg. do połowy ciąży, a następnie 1x ok. 30 tyg. ciąży



A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2021; 72 (5) 425-458

MERCK

UWAGA!

Wszystkim kobietom w ciąży i karmiącym leczonym z powodu niedoczynności tarczycy należy dodatkowo podawać preparaty zawierające **jod w dawce 150-200 µg dziennie!**

U kobiet w ciąży nie należy stosować preparatów liotyroniny (t3), w tym preparatów złożonych zawierających t3 i t4



Zygmunt A i in. Endokrynologia Polska 2015; 66 (5): 404-411
A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2021; 72 (5) 425-458

Pacjentka z zaburzeniami płodności – w trakcie procedury wspomaganego rozrodu

TSH < 2,5 mIU/L (przed procedurą)
**MONITOROWANIE
CZYNNOŚCI TARCZYCY**

TSH > 2,5 mIU/L – (przed
procedurą)
- włączenie L-tyroksyny

TSH > 3,18 mIU/L
- (w trakcie procedury)
- włączenie L-tyroksyny
jeśli anty-TPO/anty-Tg > normy

Stężenie TSH powinno się mieścić pomiędzy dolną granicą wartości referencyjnej a 2,5 mIU/L.

Kontrolne badania TSH u kobiet z podwyższonymi przeciwciałami anty-TPO/anty-Tg poddającym się procedurom wspomaganego rozrodu – co 4 tyg. do połowy ciąży, a następnie 1x ok. 30 tyg. ciąży.



A. Hubalewska-Dydejczyk i in. Endokrynologia Polska, 2022; 73 (4) 663-679

MERCK

Młoda kobieta

TEMAT DO DYSKUSJI

Wywiad w kierunku zaburzeń czynności tarczycy i chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie?

Objawy sugerujące niedoczynność tarczycy?

Obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych?

Zaburzenia miesiączkowania (przyczyny ginekologicznej nie stwierdzono)?

Niedobór żelaza (ze wskazaniem na zaburzenia wchłaniania)?



JAKIE TSH POWINNO NAS ZANIEPOKOIĆ?

MERCK

PACJENT Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ TARCZYCY PO TYREOIDEKTOMII



MERCK

Pacjent z rakiem tarczycy

WYRÓWNIANIE NIEDOBORU HORMONÓW TARCZYCY

(RAK RDZENIASTY, NISKOZRÓŻNICOWANY,
ANAPLASTYCZNY)

DOCELOWE TSH – 0,5-2,0 mIU/L

(dotyczy też pozostałych pacjentów po
tyreoidektomii bez rozpoznania nowotworu
złośliwego)

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE – ZAPOBIEGANIE NAWROTOWI CHOROBY

(RAK ZRÓŻNICOWANY TARCZYCY –
BRODAWKOWATY, PĘCHERZYKOWY)



Jarząb B. i in. Endokrynologia Polska 2022, 73 (2): 240-300



Leczenie zapobiegające nawrotowi choroby nowotworowej (raki zróżnicowane tarczycy)

TSH jest czynnikiem wzrostowym dla komórek raka zróżnicowanego tarczycy.

Terapia z pełną supresją – TSH < 0,1 mIU/L

- u chorych z niepełną odpowiedzią biochemiczną
(stymulowana tyreoglobulina > 10 ng/ml lub tyreoglobulina podczas supresji TSH > 1,0 ng/ml)
- u chorych z dużym ryzykiem wznowy nowotworu

Terapia z niepełną supresją – TSH 0,1-0,5 mIU/L lub **terapia substytucyjna**

- u chorych z niskim ryzykiem wznowy i zaawansowaniem pT1b-T2N0M0
- u chorych z zaawansowaniem pT1aN0M0
- u chorych z rakiem tarczycy po lobektomii

RODZAJ TERAPII JEST USTALANY INDYWIDUALNIE!

U TYCH CHORYCH NALEŻY UNIKAĆ STĘŻENIA TSH > 2,0 mIU/L



Jarząb B. i in. Endokrynologia Polska 2022, 73 (2): 240-300



Terapia supresyjna l-tyroksyną w raku tarczycy

fT3 w granicach normy (dolnych lub bliżej środka normy)

TSH <0,1 mIU/L (testy III generacji) (*mnijšie ryzyko objawów ubocznych*)

ZWRACAMY UWAGĘ NA ZALECENIA ZAWARTE W KARCIE INFORMACYJNEJ Z HOSPITALIZACJI!

Jeśli pojawią się objawy uboczne wynikające z nadmiaru tyroksyny to decyzję dotyczącą zmiany dawki L-T4 powinien podjąć lekarz nadzorujący terapię raka tarczycy!



MERCK

Leczenie niedoczynności u chorych z chorobami układu krążenia

Niedoczynność tarczycy zwiększa m.in. ryzyko:

- śmierci w ostrej niewydolności krążenia
- bardziej zaawansowanego przebiegu przewlekłej niewydolności krążenia

Terapia L-tyroksyną u chorych z niedoczynnością tarczycy m.in.

- redukuje ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu (np. w kardiomiopatiach)
- wpływa korzystnie na gospodarkę lipidową i sztywność naczyń
- zmniejsza ryzyko ostrej niewydolności wieńcowej (efekt może zależeć od wieku pacjenta)



MERCK

Biondi B, 70 Years of Levothyroxine, 85-96, Springer 2021

Leczenie niedoczynności u chorych z chorobami układu krążenia

Subkliniczna niedoczynność tarczycy (SCH) – terapia u chorych < 65 r.z.

(ETA 2013)

Terapia SCH oparta na ocenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej hipotyreozy

(LATS 2013)

Leczenie należy rozpoczynać od bardzo małych dawek L-T4 (nawet 12,5 mcg dziennie) i ściśle monitorować objawy ze strony układu krążenia (arytmie, ciśnienie tętnicze krwi etc.)

(ATA 2014)



Sue LY i in. Front Endocrinol 2020, 11: 591588



MERCK

Niedoczynność tarczycy w starszym wieku

subkliniczna niedoczynność tarczycy *versus* jawna niedoczynność tarczycy

TSH	Wiek poniżej 60-75 lat	Wiek powyżej 65-70 lat
< 7,0 mIU/L	Monitorowanie, jeśli pojawiają się objawy hipotyreozy – leczyć!	Nie leczyć (wartości typowe dla wieku)
7,0-10,0 mIU/L	Leczyć	Monitorowanie, jeśli pojawiają się objawy hipotyreozy – leczyć!
> 10 mIU/L	Leczyć	Leczyć



Ross D, Journal of Internal Medicine 2022, 291: 128-140 (USA)

MERCK

Górna granica zakresu normy zależna od wieku (dane z USA)

Wiek	TSH (mIU/L)
20-29	3,56
30-39	3,69
40-49	3,82
50-59	4,03
60-69	4,33
70-79	5,90
80+	7,49

TERAPIA L-T4 POWINNA UTRZYMYWAĆ TSH W ŚRODKU ZAKRESU NORMY DLA WIEKU LUB W GÓRNYM ZAKRESIE NORMY DLA WIEKU (W PRZYPADKU OSÓB STARSZYCH). Podobne zakresy norm uzyskano w innych badaniach np. NHANES III.

IM STARSZY PACJENT TYM NIŻSZA DAWKA POCZĄTKOWA L-TYROKSYNY!



Ross J, Journal of Internal Medicine 2022, 291: 128-140 (USA)
Efraimidis G i in. Front Endocrinol 2021, 12: 641560

MERCK

Główne zagrożenia wynikające z nadmiernego leczenia lewotyroksyną pacjentów w podeszłym wieku z jawną lub subkliniczną niedoczynnością tarczycy.

- Arytmie sercowe (migotanie przedsionków lub inne tachyarytmie)
- Globalne zmniejszenie wydolności fizycznej serca
- Postępująca niewydolność serca
- Zmniejszenie gęstości mineralnej kości prowadzące do osteoporozy
- Postępujący kataboliczny ubytek mięśni prowadzący do niewydolności mięśniowej
- Inne konsekwencje kataboliczne, takie jak utrata białka, witamin i innych substancji
- Zaburzenia poznawcze postępujące do przedwczesnej demencji
- Postępujące pogorszenie jakości życia
- Przedwczesna śmierć - najczęściej sercowa



Effraimidis G i in. Front Endocrinol 2021, 12: 641560

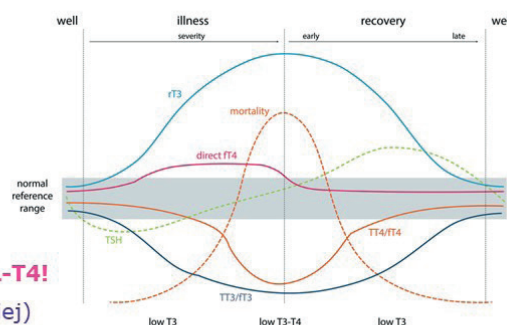
MERCK

UWAGA! Zespół niskiej T3 / niskiej T4 (TSH prawidłowe lub nieco obniżone)

Zespół niskiej T3 (lub niskiej T3 i T4) występuje u pacjentów w stanie krytycznym, może się on również rozwinąć w przypadku chorób przewlekłych, takich jak choroby serca, nerek, wątroby, cukrzyca, depresja, a także przy niskim spożyciu kalorii.

LECZYMY CHOROBE PODSTAWOWĄ, NIE PODAJEMY L-T4!

(L-T4 tylko u chorych z hipotyreozą zdiagnozowaną wcześniej)



Effraimidis G i in. Front Endocrinol 2021, 12: 641560

MERCK

Centralna (wtórna i trzeciorzędowa) niedoczynność tarczycy

Uszkodzenie podwzgórza lub przysadki → niskie fT3, niskie fT4, niskie TSH

UWAGA! Zanim włączy się hormony tarczycy należy wykluczyć wtórną niedoczynność kory nadnerczy (spowodowaną niedoborem ACTH)!!

MONITOROWANIE LECZENIA ODBYWA SIĘ POPRZECZ KONTROLĘ fT3, fT4 i TSH po 4-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia L-T4.

(TSH spada < 0,1 mIU/L po wdrożeniu terapii L-T4 w tej grupie chorych)



Persani L i in. Eur Thyroid J 2018, 7: 225-237

MERCK

Istotne informacje dotyczące terapii L-tyroksyną

- Fizjologiczne wydzielanie tyroksyny przez tarczycę wynosi **ok. 1,5 µg/kg/dzień**
- Okres półtrwania L-tyroksyny – **ok. 7 dni.**
- Lek należy pobierać co najmniej 30 minut przed posiłkiem (włączając kawę, herbatę i inne leki) rano lub co najmniej **3 godziny po ostatnim posiłku wieczorem.**
- Przy braku czynników interferujących wchłanianość leku w jelicie cienkim wynosi ok. 80%. Wchłanianie rozpoczyna się **ok. 20-30 min po połknięciu** leku a kończy po ok. 3 godzinach.
- TSH należy kontrolować **co najmniej 4-6 tygodniach** od włączenia leczenia L-T4 lub zmiany dawki. Po uzyskaniu eutyreozы kontrolne badanie można wykonywać raz na 6-12 mies.



Hoermann R i in. *Drugs in Context* 2019; 8: 212597. Jonkass J *Curr Opin Oncol* 2016; 28 (1): 18-25. Giassi K i in. *Trials* 2019, 20: 742. Wiesner A i in. *Pharmaceuticals* 2021, 14: 206

MERCK

Czynniki wpływające na dobór właściwej dawki L-tyroksyny u pacjenta z niedoczynnością tarczycy

- Negowanie zaleceń lekarskich
- Zmiana rodzaju leku
- Błędy w dawkowaniu
- Czynniki wpływające na wzrost TBG (np. preparaty zawierające estrogeny)
- Zmiany masy ciała
- Nawyki żywieniowe (posiłek, kawa, herbata, inne leki)
- Zabiegi operacyjne w obrębie przewodu pokarmowego
- Zespół złego wchłaniania, zapalenia żołądka
- Zakażenie H. pylori



Miccoli P i in. *Front Endocrinol* 2020; 11: 626268

MERCK

Interakcje lewotyroksyny

- L-T4 może zmniejszyć efektywność działania empagliflozyny, liraglutynu, semaglutynu, bromokryptyny, digoksyny
- kwas acetylosalicylowy zwiększa efektywność działania L-T4
- amiodaron, atenolol, betametazon, citalopram, escitalopram, estradiol, zmniejsza efektywność działania L-T4
- wydłuża metabolizm – celekoksybu, diklofenaku, diltiazemu
- zwiększa efektywność terapeutyczną heparyny

i wiele innych



(<https://qd.drugbank.com>)

MERCK

Leki, które należy pobrać wcześniej niż 4 godziny po L-tyroksynie

- Suplementy zawierające wapń (w tym preparaty wielowitaminowe)
- Suplementy i preparaty lecznicze zawierające żelazo (w tym preparaty wielowitaminowe)
- Leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe
- Sukralfat
- Cholestyramina, kolestypol



American Association of Clinical Endocrinology (AACE). Hypothyroidism.
Available at: <https://www.aace.com/disease-and-conditions/thyroid/what-hypothyroidism>.
2021.

MERCK

Dziękuję Państwu za uwagę!



MERCK

Novothyral[®]

sól sodowa lewotyroksyny 75 / 100 µg
sól sodowa liotyroniny (T3) 15 / 20 µg

Połączenie
T3 i T4 w jednej
tabletce



MERCK



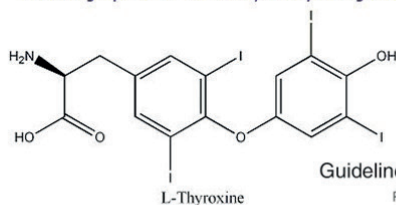
Nowoczesne rozwiązania pomocne w leczeniu pacjentów

*Prof. dr hab. n. med. **Marek Ruchała***

MERCK

Podstawy leczenia

- L-tyroksyna jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu niedoczynności tarczycy
- Okres półtrwania leku: ok. 7 dni
- Lek najlepiej stosować 60min przed śniadaniem, lub 3 lub więcej godzin po kolacji przed snem, zwyczajowo 30min – gorszy efekt



Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism
Prepared by the American Thyroid Association
Task Force on Thyroid Hormone Replacement

THYROID
Volume 24, Number 12, 2014

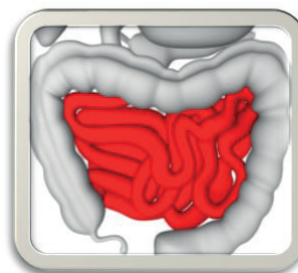
MERCK



Leczenie klasyczne

Absorbowana ze światła przewodu pokarmowego w przeciągu około 3 godzin od momentu podania, głównie w jelicie **czczym i krętym**, a w mniejszym stopniu również w dwunastnicy.

Maksymalizacja wchłoniętej dawki dzięki kwaśnemu odczynowi soku żołądkowego



Bevenga S et al. 1995

Munoz-Torres M

MERCK



PODSTAWY LECZENIA - na podstawie wyników laboratoryjnych oraz stanu pacjenta włączamy leczenie dawką L- tyroksyny

- Średnia zalecana dawka L-tyroksyny **1.6-1.7 µg/kg/24h**
- U osób starszych zwykle zapotrzebowanie jest mniejsze
- **Tradycyjne** podejście: rozpoczynamy od leczenia **dawką mniejszą**, stopniowo ją zwiększając aż do dawki docelowej
- U pacjentów młodszych, bez chorób współistniejących możliwe jest **rozpoczęcie leczenia od pełnej dawki leku**
- **Leczenie powinno być spersonalizowane**



MERCK

PODSTAWY LECZENIA - monitorowanie

- Konieczna jest pełna informacja dla pacjenta o sposobie leczenia i konsekwencjach klinicznych braku wyrównania hormonalnego
- Monitorujemy leczenie poprzez badanie kliniczne i wykonanie oznaczeń laboratoryjnych **nie szybciej niż co 6 do 8 tygodni**, i ewentualnie korygujemy dawkę
- Po uzyskaniu eutyreozy monitorujemy leczenie **przynajmniej raz w roku**
- W przypadku stwierdzenia **zmian ogniskowych konieczna kontrola sonograficzna**



MERCK

PODSTAWY LECZENIA

- **Dawka musi być indywidualnie dobrana do pacjenta i powinna uwzględniać:**
- Wiek
- Płeć
- Masę ciała
- Rozpoznanie
- Stopień wchłaniania leku
- Towarzyszące choroby
- Plany prokreacyjne
- Cechy indywidualne jednostki, np. metabolizm wolnych hormonów tarczycy,
- Charakterystyki pobieranych preparatów



MERCK

PODSTAWY LECZENIA – indywidualny dobór dawki

RAZ USTALONA DAWKA MOŻE PODLEGAĆ ZMIANIE W CZASIE LECZENIA!!!

Sytuacja mogące wpływać na zapotrzebowanie na LT4:

- Progresja choroby
- ↑ lub ↓ masy ciała
- Ciąża
- Stosowanie leków hormonalnych (doustna antykoncepcja, HTZ)
- Leki (digoksyna, antykoagulanty, β -blokery, GKS, leki przeciwpadaczkowe, ryfampicyna, cholestyramina, fibraty, preparaty Fe, Al i Ca, IPP, H2-blokery, metformina)
- Dieta (wysokobłonnikowa, wegetariańska, bogata w soję, kawa)
- Zespół Złego Wchłaniania



MERCK

POPULACJE, W KTÓRYCH PRECYZYJNE DAWKOWANIE LEWOTYROKSYNY JEST SPRAWĄ NADRZĘDNĄ

- Pacjenci z (lub z ryzykiem) **choroby serca**
- Pacjenci z (lub z ryzykiem) **osteoporozy**
- Pacjenci w **starszym wieku**
- Kobiety w **ciąży** i planujące ciążę
- Pacjenci z **rakiem tarczycy**
- **Dzieci**



MERCK

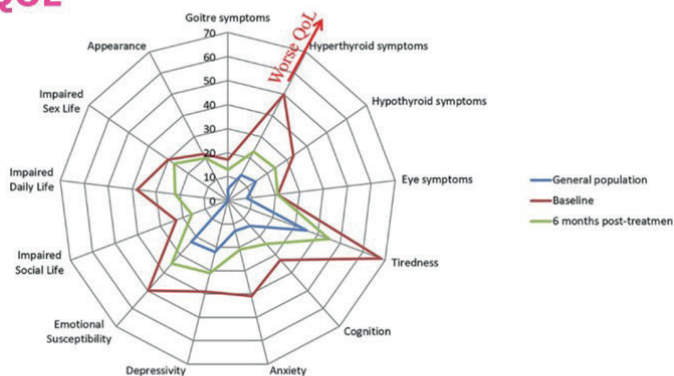
Podstawowe cele leczenia

- Normalizacja poziomu hormonów tarczycy
- Ustąpienie objawów choroby
- Unikanie przedawkowania i niedostatecznego dawkowania leków
- Informowanie chorych o możliwych przyczynach zaburzeń wchłaniania oraz konieczności stałego stosowania leków
- **dobrze samopoczucie pacjenta.**



MERCK

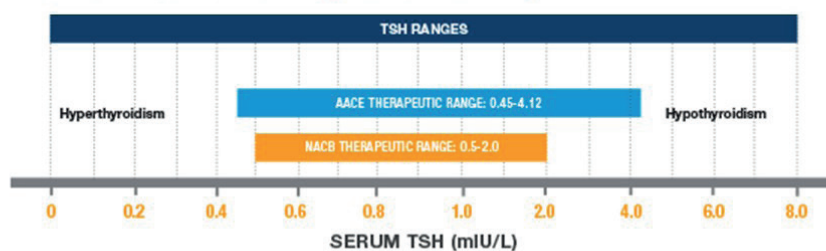
Jakość życia - QOL



Effraïmidis G, Watt T, Feldt-Rasmussen U. Levothyroxine Therapy in Elderly Patients With Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 12;12:641560.

MERCK

Prawidłowe TSH- jakie normy?



+ ENLARGE

Wartofsky L. i wsp. *JCEM*, 2005; 90: 5483-5488.

MERCK

**Normy TSH identyczne
u wszystkich pacjentów?**

Treatment With Thyroid Hormone

Bernadette Biondi and Leonard Wartofsky

Endocrine Reviews, June 2014, 35(3):433-512

Department of Clinical Medicine and Surgery (B.B.), University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy; and
Washington Hospital Center, 5, W3, Washington, D.C. 20010

Wiek	Pożądane stężenie TSH (mU/l) w czasie leczenia tyroksyną zależy od wieku pacjenta i współistniejących schorzeń
Dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy	<5,0, optymalnie 0,5-2,0 ze stężeniem m ft4 w górnym zakresie normy w 1 roku życia
Planowana ciąża	<1,2
Kobiety ciężarne	< 2,5
Młodzi dorośli	1- 2,5
Wiek średni	1,5-3,0
≤ 65 lat	> 4,5
60-70 lat	> 6,0
70-80 lat	> 7-8,0
Niedoczynność centralna	ft4 w górnej połowie normy
Rak tarczycy	Wg zasad stratyfikacji raka



MERCK

**Przyczyny braku
optymalnego leczenia**



Nieadekwatna
dawka leku

Brak
współpracy
pacjenta

BRAK WYRÓWNIANIA HORMONALNEGO

**POWIKŁANIA
ZWIĄZANE ZE STANEM HIPO- BĄDŹ
HIPERTYREOZY**

**PRAWIDŁOWA WSPÓŁPRACA POMIĘDZY LEKARZEM
A PACJENTEM W NAJWIĘKSZYM STOPNIU ZAPEWNIĄ
OPTYMALIZACJĘ LECZENIA**

MERCK



Przyczyny braku współpracy

Nawet do **33% pacjentów** leczonych L-tyroksyną podaje brak pełnej współpracy z lekarzem podczas leczenia.

Zwykle powodem jest m.in.:

- Brak wiary w efektywność leczenia
- Oszczędność
- Zaprzestanie pobierania leków po ustąpieniu objawów
- Zapominanie o konieczności wzięcia leku
- Niechęć pacjentów do zaleceń lekarza
- Nieprzestrzeganie przepisanych zaleceń
- Brak świadomości, że leczenie L-tyroksyną jest leczeniem długotrwałym



MERCK

Przyczyny braku optymalnej opieki

- Progresywny i podstępny charakter schorzenia z koniecznością codziennego długotrwałego stosowania leków często w zwiększanych dawkach
- Wpływ innych schorzeń na przebieg leczenia
- Wpływ wielu leków na przebieg schorzenia i oznaczenia hormonalne
- Zaburzenia wchłaniania
- Wpływ codziennych sytuacji życiowych na możliwość stosowania leków
- Brak współpracy z pacjentem – także brak odpowiedniej informacji dla pacjenta
- Częste zmiany preparatów LT4
- **Niewłaściwe stosowanie leków – lek wchłania się tylko w środowisku kwaśnym**



MERCK

Konsekwencję złego wyrównania hormonalnego

ZBYT DUŻA DAWKA:

- Nasiloną osteoporozą
- Złamania kostne
- Migotanie przedsionków i inne zaburzenia rytmu
- Objawy nadczynności tarczycy
- Nerwowość
- Częściej u starszych kobiet



Joint Statement on the U.S. Food and Drug Administration's Decision Regarding Bioequivalence of Levothyroxine Sodium
Mammen JS et al. 2015

ZBYT MAŁA DAWKA:

- Powrót objawów niedoczynności tarczycy
- Niekorzystny wpływ na zdrowie
- Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i LDL
- Upośledzenie czynności poznawczych
- Nieodpowiednia supresja TSH u pacjentów z rakiem tarczycy
- Powiększenie i zmiany odrostowe tarczycy
- Poród przedwczesny
- Zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca
- hipercholesterolemia

MERCK

Narzędzia pomocne w optymalizacji leczenia

- Właściwa edukacja pacjenta odnośnie sposobu stosowania leku oraz konieczności stałego dożywotniego leczenia
- Unikanie niepotrzebnego komplikowania oraz częstych zmian schematu leczenia
- Włączenie w proces leczenia personelu farmaceutycznego aby nie zamieniano leków a w przypadku zamiany leku informowanie o konieczności ponownej oceny hormonalnej



MERCK

Zamiana leku - konsekwencje

- Czasem w aptece wobec braku leku lub znaczącej różnicy w cenie pacjent otrzymuje inny preparat niż ten stosowany wcześniej.
- Udowodniono, że preparaty od różnych producentów mogą wykazywać różną biodostępność.
- Zamiana jednej lewotyroksyny na inną zawsze wiąże się z koniecznością ponownego wykonania badań **poziomów hormonów tarczycy TSH, T3 i T4**



Joint Statement on the U.S. Food and Drug Administration's Decision
Regarding Bioequivalence of Levothyroxine Sodium

MERCK

Zamiana leku - konsekwencje

Zamiana jednego produktu lewotyroksyny na inny, po uzyskaniu u pacjenta stanu stacjonarnego może:

- spowodować wystąpienie objawów niedodawkowania lub przedawkowania lewotyroksyny
- prowadzić do rozwoju nadczynności lub niedoczynności tarczycy
- prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych ze strony innych narządów
- być pracochłonne dla lekarza



MERCK

Zamiana leku - konsekwencje

- W dużym badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów leczonych LT4 z powodu niedoczynności tarczycy w Stanach Zjednoczonych odnotowano blisko **200 przypadków występowania efektów ubocznych leczenia**, związanych zarówno ze zbyt dużą, jak i zbyt małą dawką leku.
- **88.9% z tych przypadków** było spowodowane ze zmianą przyjmowanego preparatu.
- **Należy kontrolować, czy pacjent przyjmuje ten sam preparat.**



MERCK

Narzędzia pomocne w optymalizacji leczenia

Wyszkolenie właściwych nawyków u pacjenta:

- **Przechowywanie** tabletek z L-tyroksyną na stoliku nocnym,
- Alarm w telefonie z informacją o konieczności zastosowania leku
- Przypominająca notatka na lodówce



MERCK

Podsumowanie

Time for
Review



shutterstock.com - 200286518



- Pacjenci z niedoczynnością tarczycy powinni otrzymać leczenie odpowiednią dawką LT4, początkowo oszacowaną na podstawie wagi pacjenta – badanie kontrolne po 6-8 tygodniach
- Ryzyko powikłań związanych z leczeniem jest związane z wiekiem i płcią pacjenta oraz współwystępowaniem innych schorzeń

MERCK

Podsumowanie

Time for
Review



shutterstock.com - 200286518



- Przy problemach z uzyskaniem eutyreozy należy rozważyć wszystkie możliwe przyczyny
- Poprzez edukację pacjenta oraz poprawę kontroli nad leczeniem często można uzyskać poprawę
- Ustalenie dawki leku i sposobu stosowania
- Konieczność stałego leczenia i jego nieuchronność
- Informacja o możliwej progresji choroby

MERCK

Podsumowanie



shutterstock.com - 200286518



- Należy zidentyfikować na podstawie wywiadu inne możliwe przyczyny zaburzeń wchłaniania bądź wydalania LT4 np. interakcje lekowe czy choroby przewodu pokarmowego
- W takich przypadkach leczenie przyczynowe w/w chorób poprawia wyniki leczenia niedoczynności tarczycy.
- Zawsze należy się upewnić, czy bez naszej wiedzy pacjent nie zmienił przyjmowanego preparatu...

MERCK

Dziękuję za uwagę



MERCK

Jodid[®]

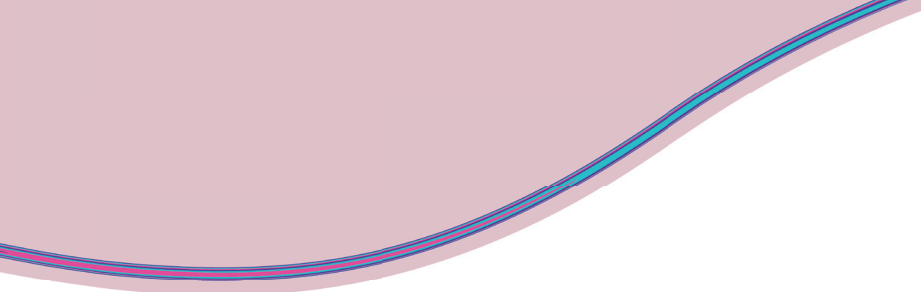
jodek potasu 100/200 µg

**Jedyny preparat
jodku potasu
na receptę**

MERCK



Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dashed lines.



Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dashed lines.

Skrócona informacja o leku Euthyrox® N 25, 50, 75, 88 µg, 100, 112 µg, 125, 137 µg, 150, 175, 200, 25 / 50 / 75 / 88 / 100 / 112 / 125 / 137 / 150 / 175 / 200 mikrogramów, tabletki. Skład 1 tabletki zawiera odpowiednio 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg lewotyroksyny sodowej (*Levothyroxinum natricum*). **Postać farmaceutyczna** Tabletki. Biaława, okrągła tabletki, płaska, z rowkiem dzielącym po obu stronach, ze ścietymi krawędziami i napisem na jednej stronie: EM 25/EM 50/EM 75/EM 88/EM 100/EM 112/EM 125/EM 137/EM 150/EM 175/EM 200. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Wskazania do stosowania** Euthyrox N 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200: leczenie wola obojętnego. Euthyrox N 88 µg, 112 µg, 137 µg: leczenie wola obojętnego, głównie u dorosłych, u których stosowanie jodu nie jest wskazane. Euthyrox N 25, 50, 75, 88 µg, 100, 112 µg, 125, 137 µg, 150, 175, 200: zapobieganie nawrotom po chirurgicznym usunięciu wola obojętnego, w zależności od stopnia zachowanej czynności tarczycy po operacji; terapia substytucyjna w niedoczynności tarczycy; terapia supresyjna w raku tarczycy. Euthyrox N 25, 50, 75, 88 µg, 100, 112 µg, 137 µg: suplementacja skojarzona ze stosowaniem leków przeciwtarczycowych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy. Euthyrox N 100, 150, 200: zastosowanie diagnostyczne w testach zahamowania czynności tarczycy. **Dawkowanie** W celu umożliwienia leczenia każdego pacjenta zgodnie z jego indywidualnymi potrzebami, tabletki zawierające lewotyroksynę sodową dostępne są w dawkach od 25 µg do 200 µg. Dzięki temu większość pacjentów może przyjmować tylko jedną tabletkę na dobę. Podane zalecenia dotyczące dawkowania są jedynie ogólnymi wskazówkami. Zaleca się określenie indywidualnej dawki dobowej na podstawie wyników badań laboratoryjnych i oceny klinicznej. W związku z tym, że u wielu pacjentów stwierdza się zwiększone stężenia T_4 i fT_4 , lepszym punktem odniesienia dla dalszej terapii jest wyższe stężenie w surowicy hormonu pobudzającego tarczycę (tyreotropiny). Leczenie hormonem tarczycy należy rozpoczynać od małych dawek i zwiększać je stopniowo co 2-4 tygodnie, aż do uzyskania pełnej dawki substytucyjnej. Zalecana dawka (µg lewotyroksyny sodowej na dobę): leczenie wola obojętnego i zapobieganie nawrotom po chirurgicznym usunięciu wola obojętnego: 75–200; terapia substytucyjna w niedoczynności tarczycy u dorosłych: dawka początkowa 25–50, dawka podtrzymująca 100–200; u dzieci i młodzieży: dawka początkowa 12,5–50, dawka podtrzymująca 100–150 µg/m² pc.; terapia supresyjna w raku tarczycy: 150–300; suplementacja skojarzona ze stosowaniem leków przeciwtarczycowych w trakcie leczenia nadczynności tarczycy: 50–100; w testach zahamowania czynności tarczycy: Euthyrox N 100 – 2 tabl. na dobę 1 tyd. lub 2 tyg. przed testem, Euthyrox N 150 – ½ tabl. na dobę 3 tyg. lub 4 tyg. przed testem, 1 tabl. na dobę 1 tyd. lub 2 tyg. przed testem, Euthyrox N 200 – 1 tabl. na dobę 1 tyd. lub 2 tyg. przed testem. Z praktyki wynika, że pacjentom o małej masie ciała i z dużym wolem guzowym wystarczają mniejsze dawki leku. U osób w podeszłym wieku, u osób z chorobą niedokrwinną serca oraz u pacjentów z ciężką lub długotrwałą niedoczynnością tarczycy, rozpoczynając leczenie hormonami tarczycy należy zachować szczególną ostrożność. To oznacza, że należy zastosować małą dawkę początkową (np. 12,5 mikrogramów na dobę), a następnie zwiększać ją stopniowo w dłuższych odstępach czasu (np. o 12,5 mikrogramów na dobę raz na 2 tygodnie), często kontrolując stężenie hormonów tarczycy. Może zaistnieć potrzeba rozważenia dawek mniejszych niż optymalne dawki zapewniające pełną substytucję, czego wynikiem będzie brak pełnego wyrównania stężeń TSH. **Dzieci i młodzież** U noworodków i niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, u których ważna jest szybka substytucja, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mikrogramów do 15 mikrogramów/kg masy ciała na dobę przez pierwsze 3 miesiące. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, na podstawie oceny klinicznej oraz stężeń hormonów tarczycy i TSH. **Sposób podawania** Dawki dobowe należy przyjmować jednorazowo. Pojedynczą dawkę dobową przyjmować rano, na czczo, pół godziny przed śniadaniem, najlepiej z niewielką ilością płynu (np. pół szklanki wody). Niemowlętom należy podawać pełną dawkę dobową jednorazowo, co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu. Tabletki należy rozpuścić w niewielkiej ilości wody. Tak przygotowaną, bezzapachową, bezzapachową, zawieszając, zawieszając należy podawać z dodatkową, niewielką ilością płynu. Leczenie trwa zazwyczaj całe życie, jeśli jest to substytucja w niedoczynności tarczycy lub substytucja po strumektomii, tyroidektomii lub profilaktyka nawrotów po usunięciu wola obojętnego. Leczenie towarzyszące terapii nadczynności tarczycy po uzyskaniu eutyreozы jest wskazane przez okres stosowania leków przeciwtarczycowych. W łagodnym wolu obojętnym konieczne jest leczenie trwające od 6 miesięcy do 2 lat. Aby uniknąć nawrotu wola zaleca się, aby po zmniejszeniu wielkości wola stosować profilaktykę przy pomocy małych dawek jodu (100 mikrogramów do 200 mikrogramów na dobę). Jeśli leczenie farmakologiczne nie przyniesie w tym okresie czasu spodziewanych wyników, należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub podanie jodu radioaktywnego. W obrocie dostępne są różne moce tego samego produktu, takie jak: Euthyrox N 25; Euthyrox N 50; Euthyrox N 75; Euthyrox N 88 µg; Euthyrox N 100; Euthyrox N 112 µg; Euthyrox N 125; Euthyrox N 137 µg; Euthyrox N 150; Euthyrox N 175; Euthyrox N 200. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nieleczona niedoczynność kory nadnerczy, nieleczona niedoczynność przysadki i nieleczona nadczynność tarczycy. Leczenia produktem Euthyrox N nie wolno rozpoczynać po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego, w czasie zapalenia mięśnia sercowego oraz w czasie ostrego zapalenia wszystkich warstw serca (*pancarditis*). W czasie ciąży lewotyroksyny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami przeciwtarczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Przed rozpoczęciem leczenia hormonami tarczycy należy wykluczyć następujące choroby lub rozpocząć ich leczenie: niewydolność wieńcowa, dławica piersiowa, miażdżycza naczyń, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność przysadki, niedoczynność kory nadnerczy, autonomiczna czynność tarczycy. Na początku stosowania lewotyroksyny u pacjentów z ryzykiem zaburzeń psychicznych należy szczególnie monitorować i rozpoczynać leczenie od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać. W przypadku pojawienia się objawów psychicznych, należy rozważyć dostosowanie dawki lewotyroksyny. U pacjentów z niewydolnością wieńcową, niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca z tachykardią, należy unikać nawet niewielkiej nadczynności tarczycy indukowanej lekami. W związku z tym w takich przypadkach należy często kontrolować stężenie hormonów tarczycy. W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy, należy określić jej przyczynę przed włączeniem terapii substytucyjnej i jeśli jest taka potrzeba, wdrożyć leczenie substytucyjne skompensowanej niedoczynności nadnerczy. W przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy należy zastosować odpowiednią terapię zastępczą przed rozpoczęciem stosowania lewotyroksyny, aby zapobiec ostrej niewydolności kory nadnerczy. W przypadku podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy przed leczeniem przeprowadzić test z TRH lub wykonać scyntyografię supresyjną. Rozpoczynając leczenie lewotyroksyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniowa spowodowana niedojrzałą czynnością nadnerczy. U kobiet po menopauzie z niedoczynnością tarczycy i zagrożonych zwiększonym ryzykiem osteoporozy, należy unikać większego niż fizjologiczne stężenia lewotyroksyny w surowicy i w związku z tym należy bardzo starannie kontrolować parametry czynności tarczycy. Nie należy stosować lewotyroksyny w stanach hipertyreozы poza tymi przypadkami, kiedy jest ona stosowana jednocześnie z lekami przeciwtarczycowymi w trakcie leczenia nadczynności tarczycy. Nie wolno podawać hormonów tarczycy w celu zmniejszenia masy ciała. U pacjentów w stanie eutyreozы leczenie lewotyroksyną nie powoduje zmniejszenia masy ciała. Duże dawki leku mogą powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Nie należy stosować dużych dawek lewotyroksyny w skojarzeniu z niektórymi substancjami na odchudzanie, np. z lekami sympatykomimetycznymi. Jeśli konieczna jest zmiana na inny produkt zawierający lewotyroksynę, wymagana jest ścisła kontrola, w tym monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych w okresie przejściowym ze względu na potencjalne ryzyko zaburzeń równowagi hormonów tarczycy. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki. Stosując jednocześnie lewotyroksynę z orlistatem może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) pogorszenia kontroli niedoczynności tarczycy. Pacjenci przyjmujący lewotyroksynę powinni konsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia orlistatem. Oba leki powinny być przyjmowane o różnych porach dnia; konieczna może być także zmiana dawki lewotyroksyny. Zaleca się również monitorowanie pacjentów i okresową kontrolę stężeń hormonu w surowicy. Pacjenci z cukrzycą i pacjenci stosujący leczenie przeciwzakaźkowe. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletki, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** W czasie stosowania lewotyroksyny sodowej objawy niepożądane nie powinny występować, o ile produkt jest stosowany zgodnie z zaleceniami i jeśli monitorowane są parametry kliniczne i laboratoryjne. Po przekroczeniu indywidualnej granicy tolerancji soli sodowej lewotyroksyny lub po przedawkowaniu leku możliwe jest wystąpienie następujących objawów, typowych dla nadczynności tarczycy, szczególnie jeśli na początku leczenia zbyt szybko zwiększa się dawkowanie leku: zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków i skurcze dodatkowe), tachykardia, kołatanie serca, dolegliwości dławicowe, ból głowy, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, uderzenia gorąca, gorączka, wymioty, zaburzenia miesiączkowania, rzekomy guz mózgu, drżenia, niepokój ruchowy, bezsenność, nadmierne pocenie się, zmniejszenie masy ciała, biegunka. W takich przypadkach dawkę dobową należy zmniejszyć lub odstawić lek na kilka dni. Terapię można ostrożnie wznowić po ustąpieniu działań niepożądanych. W przypadku nadwrażliwości na produkt mogą wystąpić reakcje alergiczne, szczególnie skórne (wysypka, pokrzywka) oraz związane z układem oddechowym, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny** Merck Sp. z o.o., tel.: + 48 22 535 97 00, faks: + 48 22 535 97 03; www.merck.pl. **Numerzy pozwoleń wydane przez URPLWMIPIB** 25 µg: 10511, 50 µg: 10512, 75 µg: 10513, 88 µg: 15702, 100 µg: 10514, 112 µg: 15703, 125 µg: 10515, 137 µg: 15704, 150 µg: 10516, 175 µg: 10517, 200 µg: 10518. **Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.** **Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.** **Zgłaszanie działań niepożądanych:** drug.safety.easterneurope@merckgroup.com; informacja medyczna: medinfo_pl@merckgroup.com.

Ceny Euthyrox N*: detaliczna/wysokość dopłaty pacjenta: 25 µg/50 tabl: 5,61/5,61; 25 µg/100 tabl: 8,17/7,63; 50 µg/50 tabl: 6,53/5,99; 50 µg/100 tabl: 11,91/8,00; 75 µg/50 tabl: 7,60/5,20; 75 µg/100 tabl: 13,49/7,61; 88 µg/50 tabl: 7,92/4,54; 100 µg/50 tabl: 8,20/4,29; 100 µg/100 tabl: 14,85/7,11; 112 µg/50 tabl: 8,65/4,26; 125 µg/50 tabl: 9,31/4,44; 125 µg/100 tabl: 17,94/8,89; 137 µg/50 tabl: 9,78/4,87; 150 µg/50 tabl: 10,89/5,33; 150 µg/100 tabl: 19,51/10,67; 175 µg/50 tabl: 12,77/6,22; 200 µg/50 tabl: 13,78/7,11 zł.

*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2023 r.
Na podstawie ChPL z dnia 12.2021 r.

Skrócona informacja o leku Thyrozol® 5 mg, 10 mg, 20 mg, tabletki powlekane. Skład Każda tabletki powlekana Thyrozol, zawiera 5 mg / 10 mg / 20 mg tiamazolu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki (Thyrozol, 5 mg, 10 mg, 20 mg) zawiera odpowiednio 200 mg, 195 mg, 185 mg laktozy jednowodnej **Postać farmaceutyczna** Tabletki powlekane. Thyrozol, 5 mg: żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach. Thyrozol, 10 mg: szaro-pomarańczowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach. Thyrozol, 20 mg: brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Wskazania do stosowania** Leczenie nadczynności tarczycy, w tym leczenie zachowawcze nadczynności tarczycy, szczególnie w przypadku nieobecności wola lub obecności małego wola; przygotowanie do zabiegu operacyjnego we wszystkich postaciach nadczynności tarczycy; przygotowanie do leczenia jodem radioaktywnym, szczególnie u pacjentów z ciężką nadczynnością tarczycy; terapia okresowa po leczeniu jodem radioaktywnym; leczenie profilaktyczne u pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy, gruczolakami autonomicznymi lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie, u których absolutnie konieczna jest ekspozycja na jod (np. badanie z użyciem środków kontrastowych zawierających jod). **Dawkowanie i sposób podawania** Tiamazol jest aktywnym metabolitem karbimazolu lecz 1 mg tiamazolu nie jest równoważny 1 mg karbimazolu. Należy wziąć to pod uwagę rozpoczynając leczenie tiamazolem lub w przypadku przedstawienia leczenia karbimazolem na tiamazol. Poniżej podano zalecane dawki Dawkowanie Dorośli W zależności od ciężkości choroby i spożycia jodu, leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki dobowej tiamazolu od 10 do 40 mg. W wielu przypadkach zahamowanie produkcji hormonów tarczycy zwykle można osiągnąć przy dawkach początkowych 20 do 30 mg tiamazolu na dobę. W łagodnych przypadkach pełna dawka blokująca może nie być konieczna i wówczas należy rozważyć mniejszą dawkę początkową. W ciężkich przypadkach nadczynności tarczycy może być konieczna dawka początkowa 40 mg tiamazolu. Dawkę dobiera się indywidualnie w zależności od stanu metabolicznego pacjenta, na podstawie zwiększenia stężenia hormonów tarczycy. W terapii podtrzymującej zalecane są następujące schematy leczenia a) Dobowa dawka podtrzymująca od 5 do 20 mg tiamazolu w skojarzeniu z lewotyroksyną, aby uniknąć niedoczynności tarczycy. b) Dobowa dawka tiamazolu od 2,5 do 10 mg w monoterapii. Nadczynność tarczycy indukowana jodem może wymagać większych dawek. Dzieci i młodzież Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat) Dawkę początkową w leczeniu dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat) należy ustalić na podstawie masy ciała pacjenta. Zwykle stosowana dawka początkowa to 0,5 mg/kg m.c. na dobę podzielona na dwie lub trzy równe dawki. W terapii podtrzymującej dobową dawkę może być zmniejszona i podawana raz na dobę w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Może być konieczne dodatkowe leczenie lewotyroksyną w celu uniknięcia niedoczynności tarczycy. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 40 mg tiamazolu. Stosowanie u dzieci (w wieku ≤2 lat) Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tiamazolu u dzieci w wieku ≤2 lat nie było systematycznie oceniane. Z tego względu nie jest zalecane stosowanie tiamazolu u dzieci w wieku 2 lat i poniżej. Zachowawcze leczenie nadczynności tarczycy Leczenie ma na celu uzyskanie stanu metabolicznego jak w eutyreozie i długotrwałej remisyi po określonym czasie trwania leczenia. W zależności od doboru pacjentów do leczenia, remisję uzyskuje się u maksymalnie 50% pacjentów po roku. Opisywane wskaźniki remisji wyraźnie się różnią, choć nie wyjaśniono do końca przyczyn odpowiedzialnej za te różnice. Do czynników, które prawdopodobnie mają znaczenie należą: typ nadczynności tarczycy (immunologiczna lub nieimmunologiczna), czas trwania leczenia, dawka tiamazolu oraz podaż jodu w diecie lub jatrogena podaż jodu. W zachowawczym leczeniu nadczynności tarczycy terapię prowadzi się zwykle przez 6 miesięcy do 2 lat (przeciętnie jeden rok). Statystycznie prawdopodobieństwo remisji zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia. W przypadkach, w których nie można osiągnąć remisji, a nie ma możliwości lub zgody na zastosowanie radykalnych metod terapeutycznych, tiamazol można stosować jako przewlekłe leczenie przeciwtarczycowe, w jak najmniejszej dawce, bez dodawania lub w skojarzeniu z małą dawką lewotyroksyny. Pacjenci z dużym wolem tarczycy i uciskiem na tchawicę powinni otrzymywać, jeśli w ogóle, jedynie krótkotrwałe leczenie tiamazolem, ponieważ długotrwałe podawanie leku może powodować powiększanie się wola. Konieczne może być szczególnie dokładne monitorowanie leczenia (stężenie TSH, światło tchawicy). Preferuje się łączenie tej terapii z dodatkowym podawaniem lewotyroksyny. Leczenie przedoperacyjne Tymczasowe, wstępne leczenie (przez 3 do 4 tygodni lub dłużej, w zależności od indywidualnej potrzeby) może służyć do osiągnięcia metabolicznego stanu eutyreozy, zmniejszając tym samym ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić jak najszybciej po uzyskaniu eutyreozy. W przeciwnym razie konieczne jest suplementacyjne leczenie lewotyroksyną. Leczenie można zakończyć na dzień przed operacją. Spowodowane tiamazolem zwiększenie kruchości tkanek tarczycy i ryzyka krwawienia można skompensować dodatkowym, przedoperacyjnym podaniem dużej dawki jodu w ciągu dziesięciu dni poprzedzających operację (terapia jodowa Plummera). Leczenie przed terapią jodem radioaktywnym Osiągnięcie eutyreozy przed zastosowaniem jodu radioaktywnego ma ważne znaczenie szczególnie w ciężkich przypadkach nadczynności tarczycy, gdyż w pojedynczych przypadkach, po terapii jodem radioaktywnym bez wstępnego leczenia opisywano występowanie przełomu tarczycowego. Uwaga: pochodne tionamidu mogą zmniejszać jodowrażliwość tkanki tarczycy. W przypadku planowego leczenia gruczolaków autonomicznych należy zapobiegać aktywacji tkanki paraneoplasticznej przy pomocy leczenia poprzedzającego. Okresowa terapia przeciwtarczycowa po leczeniu jodem radioaktywnym Czas trwania leczenia i dawkę leku należy ustalać indywidualnie, w zależności od nasilenia obrazu klinicznego i szacowanego okresu czasu, po którym pojawiają się efekty leczenia jodem radioaktywnym (około 4 do 6 miesięcy). Leczenie profilaktyczne u pacjentów zagrożonych ryzykiem wystąpienia nadczynności tarczycy w wyniku podania substancji i zawierających jod w celach diagnostycznych Zazwyczaj, przez około 10 dni podaje się 10 do 20 mg tiamazolu i/lub 1 g nadtlenku na dobę (np. w sytuacji podania środków kontrastowych wydalanych przez nerki). Czas trwania leczenia zależy od czasu, przez jaki substancja zawierająca jod pozostaje w organizmie. Szczególne grupy pacjentów Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens osoczowy tiamazolu jest zmniejszony. W związku z tym dawkę leku należy utrzymywać na jak najniższym poziomie, a pacjentów należy ściśle monitorować. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Z uwagi na brak danych dotyczących farmakokinetyki tiamazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się ostrożne, indywidualne dostosowywanie dawki pod ścisłą kontrolą. Dawka powinna być możliwie najmniejsza. Pacjenci w podeszłym wieku Pomimo, że się nie przewiduje kumulacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się indywidualne dostosowywanie dawki pod ścisłą kontrolą. Sposób podawania Tabletki należy połykać w całości i popijać odpowiednią ilością płynu. W czasie początkowej terapii nadczynności tarczycy dużymi dawkami leku podane powyżej dawki dobowe można podzielić na kilka dawek i przyjmować je w regularnych odstępach czasu w ciągu dnia. Dawkę podtrzymującą można przyjmować raz na dobę, rano, podczas śniadania lub po śniadaniu. **Przeciwwskazania** Thyrozolu nie wolno stosować u pacjentów: z nadwrażliwością na tiamazol, inne pochodne tionamidu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ze zmianami w obrazie krwi obwodowej (granulocytopenia); z cholestazą obecną przed rozpoczęciem leczenia nie spowodowaną przez nadczynność tarczycy; z wcześniej występującym uszkodzeniem szpiku po leczeniu tiamazolem lub karbimazolem; u pacjentów u których w przeszłości wystąpiło ostre zapalenie trzustki po podaniu tiamazolu lub proleku karbimazolu. Skojarzone leczenie tiamazolem i hormonami tarczycy jest przeciwwskazane w czasie ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Thyrozol nie powinien być stosowany u pacjentów z łagodnymi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. wysypka alergiczna, świąd). Tiamazol powinien być stosowany jedynie przez krótki okres czasu i pod warunkiem starannej obserwacji u pacjentów z dużym wolem tarczycy wywierającym ucisk na tchawicę, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo powiększenia się rozmiarów wola. **Zapalenie naczyń** W przypadku wystąpienia objawów zapalenia naczyń produkt leczniczy należy odstawić, jeśli konieczne. Na ogół objawy ustępują po zaprzestaniu leczenia. **Mielotoksyczność** Opisywano występowanie agranulocytozy w około 0,3 do 0,6% przypadków. Przed rozpoczęciem leczenia należy zwrócić uwagę pacjenta na objawy agranulocytozy (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie gardła, gorączka). Zazwyczaj agranulocytoza pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, lecz może wystąpić jeszcze parę miesięcy po rozpoczęciu terapii oraz podczas ponownego włączenia leku do terapii. Zaleca się ścisłą kontrolę morfologii krwi przed i po rozpoczęciu leczenia, szczególnie w przypadkach występowania wcześniej łagodnej granulocytopenii przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu wykonania morfologii krwi. W razie potwierdzenia agranulocytozy konieczne jest odstawienie leku. Rzadko występują inne mielotoksyczne działania niepożądane przy przyjmowaniu zalecanych dawek. Często opisywano działania niepożądane w związku ze stosowaniem dużych dawek tiamazolu (około 120 mg na dobę). Takie dawki powinny być zarezerwowane do specjalnych wskazań (ciężkie postaci choroby, przełom tyrotoxiczny). Wystąpienie toksycznego działania na szpik kostny podczas leczenia tiamazolem wymaga odstawienia produktu leczniczego i, w razie potrzeby, przejścia na lek przeciwtarczycowy należący do innej grupy. **Ostre zapalenie trzustki** W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ostrego zapalenia trzustki u pacjentów otrzymujących tiamazol lub prolek karbimazol. Jeśli u pacjenta wystąpi ostre zapalenie trzustki, należy natychmiast przerwać podawanie tiamazolu. Nie podawać tiamazolu pacjentom, u których w przeszłości wystąpiło ostre zapalenie trzustki po podaniu tiamazolu lub proleku karbimazolu. Ponowne podanie leku może spowodować nawrót ostrego zapalenia trzustki ze skróconym czasem do wystąpienia objawów. **Kobiety w wieku rozrodczym i ciąża** Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Zastosowanie tiamazolu u kobiet w ciąży można rozważyć wyłącznie po przeprowadzeniu indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli tiamazol stosuje się w okresie ciąży, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę, bez dodatkowego podawania hormonów tarczycy. Uzasadnione jest ścisłe kontrolowanie stanu matki, płodu i noworodka. **Kontrola nadczynności tarczycy** Zbyt duże dawki mogą prowadzić do subklinicznej lub objawowej niedoczynności tarczycy i powiększenia wola z powodu wzrostu stężenia TSH. Dlatego po uzyskaniu eutyreozy należy natychmiast zmniejszyć dawkę tiamazolu i, w razie potrzeby, dodatkowo podać lewotyroksynę. Nie powinno się przerywać leczenia tiamazolem i stosować samej lewotyroksyny. Powiększenie wola w czasie terapii tiamazolem pomimo supresji TSH jest wynikiem choroby podstawowej i nie można temu zapobiec dodatkowym podawaniem lewotyroksyny. Osiągnięcie prawidłowych stężeń TSH jest kluczowe w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia lub pogorszenia orbitopatii endokrynnej. Jakkolwiek choroba ta jest w dużym stopniu niezależna od przebiegu choroby tarczycy. Schorzenie to, samo w sobie, nie powinno być powodem zmiany leczenia i nie może być traktowane jako działanie niepożądane prawidłowo prowadzonej terapii. W niewielkim odsetku przypadków po terapii przeciwtarczycowej bez dodatkowej ablacji może wystąpić późna niedoczynność tarczycy. Prawdopodobnie nie jest to niepożądane działanie leku, ale wynik procesów zapalnych i destrukcyjnych toczących się w mięszu tarczycy w związku z chorobą podstawową. Zmniejszenie patologicznie zwiększonego w nadczynności tarczycy zużycia energii może prowadzić do (zazwyczaj pożądanego) zwiększenia masy ciała w czasie leczenia tiamazolem. Należy poinformować pacjentów, że poprawa w obrazie klinicznym wskazuje na normalizację zużycia. Substancje pomocnicze Thyrozol zawiera laktozę, dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny

od sodu". **Działania niepożądane** Przy ocenie działań niepożądanych wykorzystano następujące definicje ich częstości występowania: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia krwi i układu limfatycznego** *Niezbyt często* Agranulocytoza występuje w około 0,3-0,6% przypadków. Może ujawnić się dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach od rozpoczęcia leczenia i wymaga odstawienia leku. W większości przypadków następuje samoistna poprawa. *Bardzo rzadko* Trombocytopenia. Pancytopenia.

Uogólniona limfadenopatia. **Zaburzenia endokrynologiczne** *Bardzo rzadko* Autoimmunologiczny zespół insulinowy (z wyraźnym spadkiem stężenia glukozy we krwi). **Zaburzenia układu nerwowego** *Rzadko* Zaburzenia smaku (zmienione odczuwanie smaku, brak odczuwania smaku) występują rzadko; mogą się cofnąć po zakończeniu terapii. Normalizacja może jednak potrwać kilka tygodni. *Bardzo rzadko* Zapalenie nerwu. Polineuropatia. **Zaburzenia naczyniowe** Częstość *nieznana* Zapalenie naczyń. **Zaburzenia żołądka i jelit** *Bardzo rzadko* Ostry obrzęk ślinianki. Częstość *nieznana* Ostre zapalenie trzustki **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** *Bardzo rzadko* Opisano pojedyncze przypadki żółtaczki cholestatycznej i toksycznego zapalenia wątroby. Zazwyczaj objawy ustępują po odstawieniu leku. Klinicznie niejasne objawy cholestazy podczas leczenia należy różnicować z zaburzeniami wywołanymi samą nadczynnością tarczycy, takimi jak zwiększenie aktywności GGTP (gammaglutamylotranspeptydaza) i fosfatazy alkalicznej lub jej izoenzymu specyficznego dla kości. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** *Bardzo często* Skórne reakcje alergiczne różnego stopnia (świąd, wysypka, pokrzywka). W większości przypadków mają łagodny przebieg i często ustępują w czasie dalszego leczenia. *Bardzo rzadko* Ciężkie postaci skórnych reakcji alergicznych, w tym uogólnione zapalenie skóry. Łysienie. Toczeń rumieniowy indukowany lekiem. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** Często Bóle stawów mogą rozwijać się stopniowo i mogą pojawić się nawet po kilku miesiącach leczenia. **Zaburzenia ogólne i stanów miejsc podania** *Rzadko* Gorączka polekowa. **Dzieci i młodzież** Częstość występowania, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są porównywalne z występującymi u dorosłych. Ciężkie skórne reakcje nadwrażliwości opisano zarówno u dorosłych i dzieci oraz młodzieży, włączając zespół Stevensa-Johnsona (bardzo rzadko, w tym w pojedynczych przypadkach: ciężkie postaci, obejmujące ogólne zapalenie skóry opisano również jedynie w pojedynczych przypadkach). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny** Merck Sp. z o.o., tel.: +48 22 535 97 00, : +48 22 535 97 03; www.merck.pl. **Numery pozwoleń wydane przez URPLWMIpB** Thyrozol 5 mg: 15802; Thyrozol 10 mg: 15803; Thyrozol 20 mg: 15804.

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp. Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zgłaszanie działań niepożądanych: drug.safety.easterneurope@merckgroup.com; **informacja medyczna:** medinfo_pl@merckgroup.com.

Na podstawie ChPL z dnia 21.05.2021

Skrócona informacja o leku Novothyral® 75/Novothyral®, 75 µg + 15 µg/100 µg + 20 µg, tabletki **Skład** Jedna tabletki Novothyral 75 zawiera 75 µg soli sodowej lewotyrosyny oraz 15 µg soli sodowej liothyroniny. Jedna tabletki Novothyral zawiera 100 µg soli sodowej lewotyrosyny oraz 20 µg soli sodowej liothyroniny. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** laktoza jednowodna 65,91 mg (Novothyral 75)/65,88 mg (Novothyral). **Postać farmaceutyczna** Tabletki. Białawe, okrągłe tabletki z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Na górnej powierzchni tabletki Novothyral 75 wytłoczone jest oznakowanie: EM 44. **Wskazania do stosowania** Substytucyjne leczenie niedoczynności tarczycy każdego pochodzenia: pierwotna niedoczynność tarczycy (dziedziczna lub nabyta, np. po chirurgicznych operacjach, napromieniowaniu, przyjmowaniu leków); wtórna niedoczynność tarczycy. W stanie eutyreozy: profilaktyka nawracającego wola, po jego resekcji; leczenie wola nienowotworowego. Leczenie supresyjne i substytucyjne w nowotworze złośliwym tarczycy, przede wszystkim po tyroidektomii. **Dawkowanie** Podane zalecenia dotyczące dawkowania są jedynie ogólnymi wskazówkami. Zaleca się określenie indywidualnej dawki dobowej na podstawie badań laboratoryjnych oraz badania lekarskiego. U poszczególnych pacjentów występują różnice pod względem skuteczności i tolerancji hormonów tarczycy. Z tego powodu kliniczna obserwacja pacjenta oraz kontrola stężenia hormonów ma decydujące znaczenie dla leczenia (liotyronina, TSH). W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dobową lub przerwać podawanie leku na okres kilku dni. Od razu po stwierdzeniu ustąpienia działań niepożądanych można kontynuować leczenie, dawkując ostrożnie. Zaleca się stosowanie następujących dawek (wartości orientacyjne). **Niedoczynność tarczycy** Dzieci w wieku od 4 do 12 lat: ½-1 tabletki produktu leczniczego Novothyral 75/Novothyral na dobę. Młodzież i dorośli: ½-2 tabletki produktu leczniczego Novothyral 75/Novothyral na dobę. Zwykle dawka początkowa wynosi ½ tabletki produktu leczniczego Novothyral 75/Novothyral na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji, dawka dobową jest co dwa tygodnie zwiększana o ½ tabletki produktu leczniczego Novothyral 75/Novothyral. Dla młodzieży i dorosłych obowiązują poniższe zalecenia dotyczące dawkowania. **Leczenie wola nienowotworowego** ½-1 tabletki produktu leczniczego Novothyral 75/Novothyral na dobę. **Zapobieganie nawrotom wola po jego resekcji** ½-1 tabletki produktu leczniczego Novothyral 75/Novothyral na dobę. **Stan po operacji z powodu złośliwego nowotworu tarczycy** 2-3 tabletki produktu leczniczego Novothyral 75 lub 1-2 tabletki produktu leczniczego Novothyral na dobę. Należy zachować szczególną ostrożność stosując terapię hormonami tarczycy w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, dzieci, pacjentów z chorobą wieńcową oraz pacjentów z ciężką, długo istniejącą niedoczynnością tarczycy. Należy stosować małą dawkę początkową, a następnie powoli zwiększać ją w dłuższych odstępach czasu, często kontrolując stężenie hormonów tarczycy. Z praktyki wynika, że pacjenci w podeszłym wieku, z małą masą ciała oraz pacjenci z dużym wolem guzkowym wymagają stosowania mniejszej dawki całkowitej. U pacjentów w podeszłym wieku powinno się dodatkowo podawać większą dawkę lewotyrosyny, natomiast mniejszą dawkę liothyroniny niż zwykle. **Sposób podawania** Dawki dobowe należy przyjmować jednorazowo. Pojedynczą dawkę dobową należy przyjmować rano, na czczo, pół godziny przed śniadaniem, najlepiej z niewielką ilością płynu (np. pół szklanki wody). **Czas trwania leczenia** W przypadku niedoczynności tarczycy oraz tyroidektomii z powodu złośliwego nowotworu tarczycy terapia jest prowadzona zazwyczaj przez całe życie, natomiast w przypadku wola nienowotworowego i profilaktyki nawrotów wola, w zależności od indywidualnych okoliczności przez okres od kilku miesięcy lub lat, nawet do końca życia. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadczynność tarczycy nieznanego pochodzenia. Nieleczona niedoczynność przysadki. Nieleczona niedoczynność kory nadnerczy. Leczenia produktem Novothyral 75/Novothyral nie wolno rozpoczynać u pacjentów po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego, w czasie zapalenia mięśnia sercowego oraz w czasie ostrego zapalenia całego serca (pancarditis). Podczas ciąży nie należy stosować lewotyrosyny w skojarzeniu z lekami przeciwtarczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Nie wolno podawać hormonów tarczycy w celu zmniejszenia masy ciała. U pacjentów w stanie eutyreozy leczenie lewotyrosyną nie powoduje zmniejszenia masy ciała. Duże dawki leku mogą powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania dużych dawek lewotyrosyny w skojarzeniu z niektórymi substancjami na odchudzanie, np. z lekami sympatykomimetycznymi. Przed rozpoczęciem leczenia hormonami tarczycy należy wykluczyć następujące choroby lub rozpocząć ich leczenie: niewydolność wieńcowa, dławica piersiowa, miażdżycę naczyń, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność przysadki, niedoczynność kory nadnerczy, autonomiczna czynność tarczycy. Na początku stosowania hormonów tarczycy u pacjentów z ryzykiem zaburzeń psychicznych należy szczególnie monitorować i rozpoczynać leczenie od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać. W przypadku pojawienia się objawów psychicznych, należy rozważyć dostosowanie dawki lewotyrosyny. U pacjentów z niewydolnością wieńcową, niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca z tachykardią należy unikać nawet niewielkiej nadczynności tarczycy indukowanej lekami. W takich przypadkach należy często kontrolować stężenie hormonów tarczycy. W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy należy przed rozpoczęciem terapii zastępczej wyjaśnić jej przyczynę i w razie potrzeby przy współistnieniu niewydolności kory nadnerczy rozpocząć odpowiednią terapię zastępczą. W przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy należy zastosować odpowiednią terapię zastępczą przed rozpoczęciem stosowania lewotyrosyny, aby zapobiec ostrej niewydolności kory nadnerczy. W przypadku podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy należy przed leczeniem przeprowadzić test z TRH lub wykonać scyntyografię supresyjną. Rozpoczynając leczenie lewotyrosyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniowa spowodowana niedojrzałą czynnością nadnerczy. U kobiet po menopauzie z niedoczynnością tarczycy ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy, należy unikać większego niż fizjologiczne stężenia lewotyrosyny w surowicy i w związku z tym należy bardzo starannie kontrolować parametry czynności tarczycy. Jeśli konieczna jest zmiana na inny produkt zawierający lewotyrosynę, wymagana jest ścisła kontrola, w tym monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych w okresie przejściowym ze względu na potencjalne ryzyko zaburzeń równowagi hormonów tarczycy. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki. Stosując jednocześnie hormony tarczycy z orlistatem może dojść do niedoczynności tarczycy i (lub) pogorszenia kontroli niedoczynności tarczycy. Pacjenci przyjmujący lewotyrosynę powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem leczenia orlistatem. Oba leki powinny być przyjmowane o różnych porach dnia; konieczna może być także zmiana dawki lewotyrosyny. Zaleca się również monitorowanie pacjentów okresowo kontrolując stężenie hormonu w surowicy. Novothyral 75 zawiera 65,91 mg laktozy jednowodnej. Novothyral zawiera 65,88 mg laktozy jednowodnej. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy Novothyral 75/Novothyral zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** Jeśli produkt leczniczy Novothyral 75 jest dawkowany zgodnie z zaleceniami oraz przeprowadzana jest kontrola parametrów klinicznych i laboratoryjnych, nie należy się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych. Jeżeli w pojedynczych przypadkach dojdzie do nietolerancji stosowanej dawki lub przedawkowania leku, to mogą, w szczególności przy szybkim zwiększaniu dawki, pojawić się na początku leczenia objawy

kliniczne typowe dla nadczynności tarczycy, jak np.: zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków i skurcze dodatkowe), tachykardia, kołatanie serca, napady dławicy piersiowej, ból głowy, osłabienie i kurcze mięśni, uderzenia gorąca, gorączka, wymioty, zaburzenia miesiączkowania, rzekomy guz mózgu, drżenie, niepokój ruchowy, bezsenność, nadmierne pocenie się, zmniejszenie masy ciała, biegunka. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę dobową leku lub odstawić lek na kilka dni. Po ustąpieniu działań niepożądanych można wznowić leczenie przy ostrożnym dawkowaniu produktu. W przypadku nadwrażliwości na którykolwiek ze składników produktu Novothyral 75 mogą wystąpić reakcje uczuleniowe (wysypka, pokrzywka), zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301 faks: + 48 22 49 21 309 strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny** Merck Sp. z o.o., tel.: + 48 22 53 59 700, faks: + 48 22 53 59 703; www.merck.pl. **Numerzy pozwoleń wydane przez URPLWMIpB** Novothyral 75: R/1782, Novothyral: R/1783. **Lek wydawany na receptę. Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zgłaszanie działań niepożądanych:** drug.safety.easterneurope@merckgroup.com; **informacja medyczna:** medinfo_pl@merckgroup.com.

Na podstawie ChPL z 12.2021

Skrócona informacja o leku Jodid® 100, Jodid® 200. Substancja czynna Potasu jodek (Kalii jodidum). Tabletki Jodid 100 zawiera 100 mikrogramów jodu, w postaci jodku potasu. Tabletki Jodid 200 zawiera 200 mikrogramów jodu, w postaci jodku potasu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. **Postać farmaceutyczna** Tabletki. **Wskazania** Profilaktyka wola w warunkach niedoboru jodu, zwłaszcza w okresie ciąży i karmienia piersią; zapobieganie nawrotom wola po zakończeniu leczenia hormonami tarczycy lub po zabiegu chirurgicznego usunięcia wola wywołanego niedoborem jodu; leczenie wola wywołanego niedoborem jodu u noworodków, dzieci i młodzieży. **Dawkowanie i sposób podawania** Jeśli lekarz nie zaleci inaczej należy stosować się do zamieszczonych poniżej schematów dawkowania: podczas ustalania właściwej dawki produktu Jodid dla każdego pacjenta, należy wziąć pod uwagę regionalne i indywidualne różnice w dostarczaniu jodu z pożywieniem. Jest to szczególnie istotne u noworodków, niemowląt i dzieci do 4 roku życia. **Zapobieganie powstawaniu wola w przypadku niedoboru jodu** *Niemowlęta i dzieci* 50 – 100 mikrogramów jodu/dobę; *Młodzież i dorośli* 100 – 200 mikrogramów jodu/dobę; *Okres ciąży i karmienia piersią* 200 mikrogramów jodu/dobę. **Zapobieganie nawrotom wola po zakończeniu terapii hormonami tarczycy lub po zabiegu chirurgicznego usunięcia wola wywołanego niedoborem jodu** 100 – 200 mikrogramów jodu/dobę. **Leczenie wola wywołanego niedoborem jodu** *Noworodki, dzieci* 200 mikrogramów jodu/dobę; *Młodzież* 200 mikrogramów jodu/dobę. **Sposób stosowania** po posiłkach z odpowiednią ilością płynu, tj. z połową szklanki wody. Profilaktyczne podawanie tabletek z jodkiem zwykle musi trwać wiele lat, często do końca życia. W leczeniu wola wywołanego niedoborem jodu u noworodków, zwykle wystarczają od 2 do 4 tygodni leczenia. Dzieci i młodzież zwykle wymagają podawania jodu od 6 do 12 miesięcy, a nawet dłużej. **Przeciwwskazania** Jawną nadczynność tarczycy. Utajoną nadczynność tarczycy, w dawkach jodu przekraczających 150 mikrogramów /dobę. Autonomiczny gruczolak tarczycy oraz ogniskowe lub rozsiane wole guzkowe o autonomicznym wydzielaniu. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Przed zastosowaniem produktu Jodid należy upewnić się, czy u chorego nie występuje obecnie ani nie stwierdzano w przeszłości nadczynności tarczycy ani wola guzkowatego. Przed rozpoczęciem leczenia jodem należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia rozlanego lub ogniskowego autonomicznego wydzielania hormonów tarczycy. W takim przypadku możliwe jest wywołanie nadczynności tarczycy podawaniem jodu w dawkach większych niż 150 mikrogramów na dobę. Wysycenie tarczycy jodem może uniemożliwić optymalną kumulację jodu radioaktywnego podawanego w celach diagnostycznych lub leczniczych. Należy unikać podawania produktu leczniczego przed podawaniem jodu radioaktywnego w celach diagnostycznych lub leczniczych. Produkt Jodid zawiera laktozę: nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) czy zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy. **Działania niepożądane** W przypadku, gdy w tarczycy istnieją duże ogniska wydzielania autonomicznego nie można całkowicie wykluczyć ujawnienia się nadczynności tarczycy spowodowanej dawkami jodu przekraczającymi 150 mikrogramów /dobę. U osób z predyspozycją do autoimmunologicznych chorób tarczycy możliwe jest powstawanie przeciwciał TPO (przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycy). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, email ndl@urpl.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny** Merck Sp. z o.o., tel.: + 48 22 535 97 00, faks: + 48 22 535 97 03; www.merck.pl. **Numerzy pozwoleń wydane przez URPLWMIpB** Jodid® 100: R/0767, Jodid® 200: R/0768. **Lek wydawany na receptę. Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zgłaszanie działań niepożądanych:** drug.safety.easterneurope@merckgroup.com; **informacja medyczna:** medinfo_pl@merckgroup.com.

Na podstawie ChPL z 08.2022



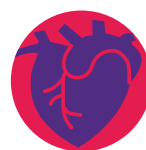
Zapraszamy do świata **cyfrowej edukacji** stworzonego we współpracy z Ekspertami i Towarzystwami naukowymi. **cyfrowe centrum kongresowe Merck** to unikalna platforma edukacyjna oferująca aktualne informacje z zakresów:



diabetologia



tyreologia



kardiologia



neurologia



onkologia



rozrodczość



**Wejdź
i zarejestruj
się już dziś na:**

www.cckmerck.pl

MERCK