

УДК 616.441-006.5-031.81-06:618.441-008.61

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

## ТИРЕОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

До настоящего времени отсутствует этиологическая и патогенетическая терапия диффузного токсического зоба (ДТЗ). Основной задачей лечения ДТЗ является коррекция гипертиреоза и перевод его в эутиреоидное состояние.

Основное место в медикаментозной терапии отводится тионамидам, или тиреостатикам. Антитиреоидные препараты имеют преимущество у лиц с высокой достоверностью выздоровления:

- у женщин;
- в случае среднетяжелого течения тиреотоксикоза;
- при низких уровнях антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ рТТГ);
- наличии противопоказаний к хирургическому лечению;
- у пациентов пожилого возраста.

Тиреостатики (тионамиды, препараты метилмеркаптоимидазола, препараты тиомочевины) — **тиамазол, карбимазол и пропилтиоурацил** — были внедрены в клиническую практику для лечения синдрома тиреотоксикоза в 40-е годы прошлого столетия, резко изменив судьбу, прогноз и качество жизни больных при ДТЗ.

Из перечисленных препаратов наиболее часто применяются **тиамазол** (1-метил-2-меркаптоимидазол), **карбимазол** (1-метил-2-тио-3-карбетоксиимидазол) и **пропилтиоурацил** (6-пропил-2-тиоурацил).

Основное действие тионамидов обусловлено их центральным влиянием, то есть ингибированием двух стадий биосинтеза тиреоидных гормонов: стадии органификации и конденсации. Этот эффект они осуществляют путем снижения активности пероксидазы, недостаточность которой приводит к уменьшению скорости окисления и органификации йода. Помимо этого, препараты тиомочевины конкурируют с остатками тирозила в молекуле тиреоглобулина в процессах окисления йода. Препараты тиомочевины (тионамиды), помимо своих основных эффектов, обладают и дополнительными свойствами, что необходимо учитывать при назначении того или иного препарата.

До недавнего времени в Украине в большинстве случаев для лечения ДТЗ применялось только одно действующее вещество — тиамазол. В 2013 году в Украине появилась альтернатива — хорошо себя зарекомендовавший в Европе **карбимазол**.

**Карбимазол** является неактивным соединением, но после абсорбции в желудочно-кишечном тракте он полностью конвертируется в активную форму (тиамазол) и оказывает соответствующее терапевтическое влияние.

Замена препаратов тиамазола на карбимазол сопровождается уменьшением побочных эффектов и исчезновением имеющихся аллергических проявлений, что позволяет больным продолжить лечение ДТЗ и добиться развития клинической и иммунологической ремиссии. **Терапевтические эффекты карбимазола и тиамазола эквивалентны.**

Необходимо учитывать существующий риск перекрестной аллергии между тиамазолом, карбимазолом и пропилтиоурацилом.

Препараты тиомочевины обладают иммуносупрессивным действием, что проявляется угнетением под их влиянием трансформации лимфоцитов *in vitro*, а также ингибирующим и стимулирующим эффектами на лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и на образование растворимых медиаторов и цитокинов, таких как IL-2. Тиамазол уменьшает активность перекисного окисления липидов, а также непосредственно или посредством угнетения образования  $\gamma$ -интерферона снижает экспрессию генов системы HLA на тиреоцитах и концентрацию иРНК генов I класса HLA в культуре тиреоидных клеток (Saji M. et al., 1992). Гистологическое исследование щитовидной железы (ЩЖ) после проведенной тиреоидэктомии у больных ДТЗ показало, что у пациентов, леченных до операции препаратами тиомочевины, отмечается выраженное уменьшение инфильтрации ее лимфоцитами по сравнению с теми, у кого до операции проводилась только терапия пропранололом. Терапия больных ДТЗ тиреостатиками сопровождается индукцией образования Т-супрессоров и повышением их количества в циркуляции, а также снижением содержания естественных Т-киллеров, тиреоидстимулирующих аутоантител, цитокинов и их растворимых рецепторов в сыворотке крови (Escobar-Morreale H. et al., 1996; Salvi M. et al., 1996). Однако эти положительные тенденции в показателях клеточного и гуморального иммунитета, наблюдаемые под влиянием тера-

© Панькив В.И., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

пии тиреостатиками, выявляются не у всех больных ДТЗ, а лишь у тех, у которых под влиянием лечения развивается иммунологическая ремиссия. Как считает R. Volpe (1994), иммуномодулирующий эффект тиреостатиков у больных ДТЗ опосредуется путем их влияния на тиреоциты, изменяя при этом механизмы сигнальных взаимодействий между тиреоцитами и иммунокомпетентными клетками.

Свидетельством иммуномодулирующего влияния тиреостатиков являются исследования A. Gamstedt и соавт. (1986), которые показали, что снижение уровня антител к рТТГ в сыворотке крови, наблюдаемое у больных ДТЗ после терапии радиоактивным йодом, отмечается лишь на фоне терапии тиамазолом, а не глюкокортикоидами (бетаметазоном), что подтверждает значимость органоспецифической, а не генерализованной иммуносупрессии. Такой иммуносупрессивный и иммуномодулирующий эффект присущ не в одинаковой степени различным анти тиреоидным препаратам.

Как показали R. Wilson и соавт. (1988), пропилтиоурацил и карбимазол, обладая одинаковым эффектом на снижение секреции гормонов ЩЖ, оказывали неодинаковое влияние на иммунную систему. **Так, у больных ДТЗ на фоне лечения карбимазолом наблюдалось более выраженное снижение концентрации в сыворотке крови антител к рТТГ и повышение количества Т-супрессорных лимфоцитов по сравнению с больными, которым проводилась терапия пропилтиоурацилом (Abraham P., Acharya S., 2010).**

Карбимазол и тиамазол назначаются перорально, и через 1–2 ч после приема их концентрация в крови достигает максимальных значений. Период полураспада тиамазола составляет 4–6 ч, а пропилтиоурацила — 75 мин, что диктует необходимость многократного приема пропилтиоурацила в течение суток. Тиамазол хорошо накапливается в щитовидной железе, и отношение его концентрации в ЩЖ к концентрации в плазме составляет 100 : 1. Терапевтический уровень тиамазола в ЩЖ сохраняется до 20 ч, что достоверно дольше по сравнению с пропилтиоурацилом. С учетом этого эффективность и преимущество тиамазола намного выше при длительном его применении по сравнению с пропилтиоурацилом.

Наиболее часто анти тиреоидные препараты применяются в режиме титрации дозы, при этом лечение начинают с максимальных терапевтических доз, затем постепенно снижая (титруя) дозу препарата, поддерживая при этом сохранение эутиреоидного состояния, до поддерживающих (минимальных) доз, прием которых продолжается длительное время — обычно более 6 месяцев, в среднем 12–18 месяцев.

Следует учесть, что тионамиды блокируют биосинтез тироксина в ЩЖ только *de novo* и поэтому клинический эффект от их применения наступает не сразу, а спустя несколько недель (обычно 3–4 нед.) от начала использования. То есть тогда, когда ранее

образованные тиреоидные гормоны, находящиеся в просвете фолликула в виде комплексной связи с тиреоглобулином, будут израсходованы, а синтез нового количества гормонов ЩЖ не происходит из-за блокады их биосинтеза тиреостатиками.

Пропилтиоурацил обладает меньшей растворимостью по сравнению с тиамазолом, а проведенные В. Marchant и соавт. в 1977 г. исследования с однократным введением пропилтиоурацила, тиамазола или карбимазола показали, что способность пропилтиоурацила к прохождению через плаценту составляет четверть от таковой тиамазола. Эти данные послужили основанием для заключения о том, что пропилтиоурацил имеет преимущества перед тиамазолом для применения его в терапии гипертириоза во время беременности. Однако D.A. Wing и соавт. (1994) установили, что применение тиамазола и пропилтиоурацила в течение беременности у матерей, страдающих ДТЗ, не имеет каких-либо различий в их влиянии на функцию ЩЖ матери и плода. Изучая транспорт тиамазола (концентрация 1,5 и 15 мкг/мл) и пропилтиоурацила (концентрация 4 и 40 мкг/мл) через плаценту, R.H. Mortimer и соавт. (1997) не выявили достоверных различий в их трансплацентарных кинетических показателях, что является ярким примером того, как однажды установленный факт, полученный с использованием иногда неадекватных, а точнее низкокчувствительных, методов исследования, может в течение длительного времени (в конкретном случае — почти 20 лет) рассматриваться в качестве основного доказательства преимущества и эффективности одного препарата перед другим.

Результаты, полученные В. Marchant и соавт., рассматривались в качестве эталона и «истинных» значений, на основании которых в течение многих лет базировалась разработка клинических рекомендаций по избирательному применению отдельных тиреостатиков для лечения ДТЗ у беременных женщин.

Препарат выбора среди анти тиреоидных средств — тиамазол/карбимазол (пропилтиоурацил используют только у беременных в первом триместре и в случае непереносимости тиамазола у пациентов, которые отказываются от других методов лечения) (Bahn R.S., Burch H.V., Cooper D.S. et al., 2011).

При этом уровень АТ рТТГ необходимо определять в начале и на 22–26-й неделе беременности для уточнения диагноза, определения активности болезни и неонатального риска.

В длительных наблюдениях F. Azizi и соавт. (2000) показано, что у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании у матерей, которые по поводу ДТЗ получали 20 мг тиамазола в день, рост, физическое, психическое развитие и состояние функции ЩЖ находились в пределах нормы. На основании представленных исследований можно считать, что оба препарата, несмотря на различную их растворимость, в том числе в липидах, в терапевтических дозах оказывают одинаковое влияние на функцию ЩЖ новорожденного.

**Препараты тиомочевины** обычно назначают в дозе 30–40 мг (при легком тиреотоксикозе — 10–20 мг). Указанная суточная доза должна быть разделена на 4 приема (каждые 6 ч). Лишь при тяжелом гипертиреозе, протекающем со значительным увеличением ЩЖ, суточные дозы препаратов могут быть увеличены до 50–60 мг. Некоторые авторы, исходя из данных скорости метаболизма производных тиомочевины, рекомендуют указанную суточную дозу препарата принимать за один прием, то есть однократно. Если тионамиды можно принимать один раз в день, то пропилтиоурацил — минимум в два приема в течение суток, исходя из того, что его период полураспада значительно меньше по сравнению с тионамидами. При решении вопроса о применении суточной дозы тионамидов в виде однократного или многократного приема следует иметь в виду, что высокие дозы препаратов (30–40 мг) желательнее назначать не одновременно, а в 3–4 приема, для уменьшения до минимума возможности развития побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. В последующем, когда терапевтические дозы тионамидов уменьшаются и их прием не сопровождается побочными явлениями, можно изменить схему приема препаратов, имея в виду уменьшение частоты приема препарата в течение суток, вплоть до однократного.

**Поскольку длительность действия карбимазола непосредственно связана с концентрацией активного вещества в щитовидной железе, а не с периодом полувыведения из плазмы, это приводит к увеличению его анти тиреоидной активности, что обуславливает практически 24-часовую длительность действия отдельной дозы препарата и позволяет применять его один раз в сутки.**

У некоторых больных, страдающих ДТЗ, заболевание протекает с наличием тяжелой формы гипертиреоза или со значительным увеличением ЩЖ, что диктует необходимость применения более высоких как исходных, так и поддерживающих доз тионамидов. При этом следует учитывать, что побочные явления тионамидов являются **дозозависимыми**, и поэтому у больных ДТЗ при гипертиреозе средней степени выраженности дозы тионамидов, как исходные, так и поддерживающие, должны быть ниже тех, которые рутинно (30–40 мг в сутки) применяются для лечения.

Обычно такая терапевтическая доза препарата в течение 2–3,5 недели лечения приводит к уменьшению симптомов тиреотоксикоза и увеличению массы тела больных, и, как правило, к этому времени (в среднем — 3,5–4 недели от начала лечения) достигается клинический эутиреоз. С момента наступления эутиреоидного состояния доза анти тиреоидных препаратов (карбимазола или тиамазола) постепенно снижается: вначале на треть от исходной дозы, а затем на 5 мг каждые 14–16 дней до поддерживающих, которые составляют 5–10 мг в день. Необходимо подчеркнуть, что в том случае, если больной все время

от начала лечения находился на комбинированной терапии «тиреостатики +  $\beta$ -блокаторы», то перед тем как уменьшить дозу тионамидов, необходимо отменить прием  $\beta$ -блокаторов, и в случае сохранения эутиреоидного состояния в течение 5–7 дней после их отмены можно снижать на треть дозу анти тиреоидных препаратов (тиамазола, карбимазола и др.). Прием поддерживающих доз анти тиреоидных препаратов продолжается до 1–1,5 года, иногда — более двух лет. В указанный период лечения клиническая оценка состояния больного и лабораторные обследования должны проводиться с периодичностью, необходимой для поддержания эутиреоидного состояния, то есть через 4–6-недельные интервалы. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиреотоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы анти тиреоидных препаратов. После окончания лечения подобное обследование должно проводиться с интервалом 2–2,5 месяца с целью более раннего выявления возможного рецидива ДТЗ.

**Начальные дозы тионамидов** зависят от тяжести заболевания, размеров ЩЖ, возраста больных и сопутствующих заболеваний. В случае, если начальные дозы препаратов у больных с умеренным гипертиреозом и незначительным увеличением ЩЖ составляли 10–20 мг в сутки и при этой терапии клинические симптомы заболевания оставались без изменений или усилились, то через 5–6 недель дозы тионамидов должны быть увеличены и разделены на 3–4 приема в течение суток. У определенной части больных для стабилизации и ликвидации симптомов гипертиреоза требуются дозы тионамидов, превышающие 40 мг в сутки.

У некоторых больных, страдающих ДТЗ, на фоне приема тиреостатических препаратов, обычно на третьем месяце терапии, может наблюдаться увеличение размеров ЩЖ, что является следствием значительного (меньше нижней границы нормы) снижения уровня тиреоидных гормонов в крови. При условии восстановления функции обратной связи («гипофиз — ЩЖ») это приводит к повышению секреции ТТГ, которая, в свою очередь, способствует стимуляции (гиперплазии) ЩЖ и увеличению ее размеров (струмогенное действие анти тиреоидных препаратов).

С одной стороны, такой струмогенный эффект от проводимой анти тиреоидной терапии — это свидетельство восстановления системы обратных связей в регуляции ЩЖ со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, что является косвенным свидетельством снижения или нормализации уровня тиреоидстимулирующих антител в сыворотке крови больных. Таким образом, струмогенный эффект, развивающийся на фоне терапии ДТЗ тиреостатиками, следует расценивать как хороший прогностический признак благоприятного прогноза лечения ДТЗ и развития не только клинической, но и иммунологической ремиссии от проводимой медикаментозной терапии.

С другой стороны, выраженный струмогенный эффект и дальнейшее увеличение ЩЖ на фоне проводимого лечения, естественно, нежелательны и требуют назначения корригирующей терапии, способной не только остановить прогрессирование увеличения ЩЖ, но и одновременно создать условия для последующего уменьшения размеров ЩЖ. Такой струмогенный эффект от анти тиреоидной терапии, как правило, следует ожидать к концу 2–3-го месяца от начала лечения. Для предупреждения струмогенного действия тиреостатиков рекомендуется дополнительное назначение в этот период небольших доз препаратов тиреоидных гормонов (15–50 мкг тироксина в день), причем дозу L-тироксина подбирают так, чтобы состояние больного в течение продолжающегося лечения оставалось эутиреоидным.

В ряде публикаций показано, что при комбинированном применении тиреостатиков с L-тироксином частота рецидивов ДТЗ снижается (до 35 %) по сравнению с больными, у которых терапия в течение 18 месяцев проводилась только тиреостатиками. Так, В. McIver и соавт. (1996) обследовали и лечили 111 больных с ДТЗ, у которых в течение первого месяца использовали 40 мг карбимазола, а после рандомизации больных разделили на две группы: монотерапия карбимазолом (первая группа — 52 больных) и комбинированная терапия — карбимазол + L-тироксин (вторая группа — 59 больных). Доза тироксина вначале составляла 100 мкг в сутки, а затем подбиралась индивидуально и поддерживалась в количестве, необходимом для ингибирования секреции ТТГ. В течение 18 месяцев наблюдения терапии концентрация тиреоидстимулирующих антител снижалась с  $23,4 \pm 28,4$  ЕД/л до  $3,4 \pm 7,3$  ЕД/л (первая группа) и с  $30,6 \pm 35,0$  ЕД/л до  $5,3 \pm 12,1$  ЕД/л (вторая группа). У восьми больных первой группы наблюдался рецидив ДТЗ через 6 ± 4 месяца после окончания терапии. У такого же количества больных (8 человек), получавших комбинированную терапию (вторая группа), рецидив ДТЗ развился через 4 ± 7 месяцев после окончания терапии. Эти данные убедительно показывают, что дополнительное назначение тироксина не влияет на уровень ремиссии.

Кроме того, были опубликованы также сообщения японских авторов (Mashio Y. et al., 1988) об одинаковой терапевтической эффективности малых (10 мг) и больших (40 мг) суточных доз тиреостатических препаратов при лечении ДТЗ. С целью подтверждения этих данных было проведено многоцентровое (15 европейских клиник) исследование (Reinwein D. et al., 1993), в котором 251 больной получал 10 мг, а 258 больных — 40 мг тиамазола. У больных определялось содержание тиреоидстимулирующих антител, тиреоидных гормонов, ТТГ и оценивалось состояние ЩЖ. Через 3 недели от начала лечения эутиреоидное состояние отмечалось у 65 % больных, принимавших большие дозы тиамазола, по сравнению с 42 % больных, получавших малые дозы препарата. Еще через 3 недели (6 недель от начала лечения) эутиреоидное

состояние наблюдалось у 93 и 78 % соответственно. Через 12 недель от начала терапии клинические признаки тиреотоксикоза наблюдались у 0,5 % больных, получавших 40 мг, и у 4 % больных, принимавших 10 мг препарата. Полученные результаты убедительно показали преимущество больших доз тиреостатических препаратов в начальной фазе лечения ДТЗ.

Применение тионамидов для лечения ДТЗ ассоциировалось с уменьшением выраженности как клеточного иммунитета (снижение инфильтрации лимфоцитами фолликулов ЩЖ), так и гуморального иммунитета, что сопровождается снижением титра аутоантител к антигенам ЩЖ, включая антитела к ТПО, тиреоглобулину и рТТГ.

Основной целью применения анти тиреоидных препаратов для лечения ДТЗ является достижение эутиреоидного состояния, сохраняющегося на протяжении длительного времени, и снижение частоты развития рецидивов заболевания. Для этого тиреостатики следует применять длительно, то есть в течение 1–2 лет, в среднем около 18 месяцев. В течение первых 3–6 месяцев применяются минимально эффективные дозы, составляющие от 40 до 20 мг тиамазола/карбимазола, которые затем адекватно снижаются каждые 4–6 недель под контролем клинического течения заболевания и нормализации показателей уровня ТТГ, тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Через 6 месяцев от начала терапии переходят, как правило, на поддерживающие дозы, которые обычно составляют около 5 мг тиамазола/карбимазола в сутки. Изучая эффективность поддерживающих доз анти тиреоидных препаратов, применяемых не менее 6 месяцев после достижения эутиреоидного состояния у 57 больных, страдающих ДТЗ, Т. Kashiwai и соавт. (2003) показали их положительный эффект на увеличение длительности ремиссии в течении ДТЗ. У 81 % пролеченных таким образом больных, страдающих ДТЗ, ремиссия сохранялась в течение более двух лет, и лишь у 19 % больных в течение указанного времени развился рецидив ДТЗ.

**Применение более высоких доз (60 мг/сут карбимазола, тиамазола или 700 мг/сут пропилтиоурацила) считается нецелесообразным.** Установлено, что карбимазол или тиамазол не обладают дозозависимым эффектом на внутритиреоидальные аутоиммунные процессы, как на Т-звено иммунитета (количество Т-активированных лимфоцитов и антиген-представляющих клеток (Paschke R. et al., 1995)), так и на В-звено иммунитета (содержание р<sub>2</sub>-микрoglobулина, растворимых антигенов I класса, растворимых рецепторов к IL-2 в сыворотке крови больных, страдающих ДТЗ (Escobar-Morreale H. et al., 1996)).

Проведенные в начале 80-х годов прошлого столетия исследования показали, что препараты тиамазола обладают определенными иммуномодулирующими свойствами, и исходя из этого некоторые авторы, представляющие значительное меньшинство, рекомендовали применять для лечения ДТЗ фиксированные, относительно высокие дозы тионамидов в

комбинации с L-тироксинами для предупреждения ятрогенного гипотиреоза, называя такой режим лечения ДТЗ «блокируй и замещай».

Определенной поддержкой и обоснованием для применения указанной схемы лечения ДТЗ стали исследования, в которых было показано, что более выраженный иммуномодулирующий эффект проявляется на фоне высоких доз тионамидов (Kou S.W. et al., 1994; Volpe R., 1994). Однако длительное применение таких доз тиреостатиков сочетается с высокой частотой развития гипотиреоза. Для предупреждения развития ятрогенного гипотиреоза, но сохранения при этом иммуномодулирующего эффекта тиреостатиков при использовании их высоких доз указанные авторы предложили одновременное применение высоких доз тиреостатиков и L-тироксина.

Эта тактика лечения ДТЗ получила определенное распространение, комбинацию тиамазола с левотироксином («блокируй и замещай») используют в том числе и в Украине. Отдельные авторы (Фадеев В.В. и др., 2005) считают, что схема «блокируй и замещай» проста в использовании, поскольку позволяет полностью заблокировать продукцию тиреоидных гормонов, что исключает, по их мнению, возможность возвращения тиреотоксикоза. Однако в 1995 г. H. Tamai и соавт. опубликовали убедительные данные об отсутствии влияния комбинированной терапии тиамазолом в сочетании с  $T_4$  на содержание тиреоидстимулирующих антител в сыворотке крови больных ДТЗ. При этом не было различий в уровне антител к рТТГ у больных двух групп: а) получавших лечение метимазолом +  $T_4$  или б) находящихся на лечении только тиамазолом.

Справедливо возникает вопрос о том, имеет ли какие-либо преимущества применение медикаментозной терапии ДТЗ по схеме «блокируй и замещай» перед применяемой в большинстве случаев терапией только тионамидами, которая также называется методом титрации антигипотиреодных препаратов. Если при первой схеме лечения больному назначают фиксированные дозы тионамидов в комбинации с L-тироксинами, то при второй схеме лечения применение тиреостатиков начинают с высоких доз, в последующем постепенно уменьшая дозу тионамидов до минимально эффективной, на фоне которой сохраняется эутиреоидное состояние. Как уже отмечалось, ремиссия на фоне такой длительной терапии тионамидами составляет от 25 до 90 % (Klein I. et al., 1994; Franklyn J.A., 1994; McIver V. et al., 1996).

Лечебный эффект тионамидов и наступление ремиссии ДТЗ обусловлены не только угнетением биосинтеза тиреоидных гормонов, но и их иммуномодулирующим действием.

На модулирующий эффект высоких доз тиреостатиков указывали S.W. Kou и соавт. (1994) и R. Volpe (1994), что явилось основанием для применения схемы «блокируй и замещай» для лечения ДТЗ. Однако исследования других авторов не под-

твердили различий в частоте рецидивов ДТЗ или изменений уровня антител к рТТГ у больных, получавших терапию тиамазолом в комбинации с тироксином (Edmonds C.J., Tellez M., 1994; Tamai H. et al., 1995; McIver V. et al., 1996). В проспективном исследовании A. Lucas и соавт. (1997) две рандомизированные группы больных (30 пациентов в каждой группе), страдающих ДТЗ, получали в течение  $18,4 \pm 2,6$  месяца лечение карбимазолом (1-я группа) или карбимазолом в комбинации с тироксином (2-я группа). Пациенты наблюдались до развития у них рецидива или в последующие  $4,98 \pm 1,60$  года после окончания лечения. Различий в клинических параметрах, содержании тиреоидных гормонов, иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ с рецептором в сыворотке крови у больных, получавших указанную терапию, выявлено не было. Уровень ТТГ в сыворотке крови оставался «неопределяемым» у 16 из 60 наблюдаемых больных (9 больных из 1-й и 7 больных из 2-й группы). Рецидив ДТЗ развился у 38 больных (63,3 %): у 18 больных (60 %) 1-й группы и у 20 больных (66,7 %) 2-й группы. У 14 из 16 больных (87 %) с рецидивом ДТЗ содержание ТТГ в сыворотке крови было ниже чувствительности метода, а у 24 из 44 больных (54,5 %) больных уровень ТТГ в сыворотке крови был в пределах нормы. Это проявлялось уменьшением выраженности как клеточного, так и гуморального иммунитета, что сопровождалось снижением титра аутоантител к антигенам ЩЖ, включая антитела к ТПО, тиреоглобулину и рТТГ.

**Выбор антигипотиреодного препарата**, как и вообще лечения, является индивидуальным и во многом зависит от опыта и профессионализма врача. Об эффективности антигипотиреодной терапии можно судить по содержанию общего и свободного  $T_4$  и  $T_3$ , количеству тироксинсвязывающих белков. Следует иметь в виду, что в период лечения тиреостатиками ЩЖ больше секретирует  $T_3$ , чем  $T_4$ , поэтому уровень  $T_4$  в сыворотке крови больных при наступлении у них эутиреоидного состояния может быть на нижней границе нормы или даже незначительно снижен. Больные, находящиеся на терапии тиреостатиками, должны быть обследованы через каждые 3–4 месяца (мониторинг массы тела, АД, частоты пульса, определение свободного  $T_4$ ,  $T_3$ , ТТГ и антител к рТТГ). После окончания медикаментозного лечения больные должны находиться в течение 2–3 лет под диспансерным наблюдением.

Риск рецидива после прекращения полного курса антигипотиреодных препаратов составляет 50–70 % и значительно возрастает у мужчин, курильщиков, при большом размере зоба, высоких титрах АТ рТТГ. Риск рецидива не уменьшается в случае увеличения срока лечения свыше 18 месяцев. Анализ крови на АТ рТТГ, который проводят в конце лечения тиреостатиками, полезен для оценки риска рецидива (нормальные уровни свидетельствуют в пользу большей досто-

верности ремиссии). Рецидив тиреотоксикоза после 12–18-месячного курса лечения тиреостатиками является показанием к хирургическому вмешательству или назначению  $^{131}\text{I}$ , а в случае отказа пациента от предложенной терапии можно продолжить лечение тионамидами в малых дозах длительностью более 18 месяцев.

### Особенности ведения пациентов с субклиническим гипертиреозом

Лица старше 65 лет, женщины в постменопаузальном периоде, не принимающие эстрогены или бисфосфонаты, пациенты с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, остеопорозом, а также лица с симптомами тиреотоксикоза, у которых зафиксированы персистирующие уровни ТТГ  $< 0,1$  мМЕ/мл, нуждаются в лечении.

### Осложнения тиреостатической терапии

Терапия антитиреоидными препаратами может в некоторых случаях сопровождаться побочными явлениями, к которым относятся зуд и кожная сыпь, сравнительно быстро исчезающими при приеме антигистаминных препаратов. Реже встречается гранулоцитопения и даже агранулоцитоз (по данным разных авторов, от 0,02 до 0,3 %), при наличии которых проводимое лечение следует прервать и использовать альтернативные методы лечения. Количество гранулоцитов увеличивается до нормы спустя несколько дней после отмены тиреостатиков. Описаны и другие осложнения медикаментозной терапии (артралгия, васкулиты, тромбоцитопения, гипопротромбинемия, холестатический гепатит, некроз печени, невриты и выпадение волос).

Некоторые авторы считают, что выпадение волос, умеренная лейкопения и артралгия являются не следствием побочного действия тиреостатиков, а симптомами нормализации нарушенной до этого функции ЩЖ. Перечисленные побочные явления чаще встречаются при применении производных тиоурацила. **Производные имидазола (карбимазол, тиамазол) являются более безопасными препаратами.** Тем не менее больные до начала терапии тиреостатиками должны быть предупреждены о возможных побочных явлениях и необходимости проведения общего анализа крови, особенно в период применения максимальных доз препарата. Также пациенты должны немедленно обращаться за медицинской помощью к лечащему врачу при появлении болей в горле или фурункулеза, воспалении слизистых оболочек, повышении температуры.

Побочные эффекты применения антитиреоидных препаратов, исходя из степени их выраженности, подразделяются на две группы: минорные, или «малые», и выраженные, или «большие». D.S. Cooreg (1999) провел анализ частоты побочных явлений, описанных в литературе с 1966 по 1999 г. Побочные явления тионамидов чаще развиваются у больных,

получавших метимазол в дозах более 40 мг в сутки, тогда как у пропилтиоурацила такая зависимость отсутствует и побочные явления могут развиваться даже в случае применения умеренных доз препарата. Кожные реакции иногда проходят самостоятельно на фоне продолжающейся терапии, в других случаях — при дополнительном применении антигистаминных препаратов, тогда как в большинстве случаев необходимо было отменять получаемый препарат тионамидов и переходить на альтернативную терапию. Однако почти в 50 % таких случаев имеется перекрестная побочная реакция между двумя указанными препаратами (метимазол или тапазол и пропилтиоурацил). В связи с этим целесообразно после отмены препарата применять альтернативный вид лечения — оперативное лечение или применение радиоактивного йода.

Лейкопения, или снижение количества лейкоцитов в крови ниже  $4 \cdot 10^9/\text{л}$ , встречается у 10 % больных, получающих тионамиды, но при этом прерывать медикаментозное лечение не следует. В случае дальнейшего снижения количества лейкоцитов менее  $3 \cdot 10^9/\text{л}$  следует прервать лечение и рекомендовать больному альтернативный вид лечения. Указанную рекомендацию необходимо выполнять, так как снижение количества лейкоцитов в крови менее  $3 \cdot 10^9/\text{л}$  является предвестником развития агранулоцитоза, лечение которого сопряжено с различными трудностями. Для своевременной диагностики возможного развития лейкопении нужно в первые 2–3 месяца лечения проводить общий анализ крови каждые 2–3 недели. В последующем, когда дозы препарата уменьшатся, частоту повторного проведения общего анализа крови можно уменьшить и проводить общий анализ крови с интервалами 1 раз в 2–3 месяца.

Интересное наблюдение о побочном действии тиамазола было представлено S. Suzuki и соавт. (1997), сообщившими о четырех больных, получавших терапию тиамазолом, у которых через 1–3 месяца от начала лечения появились мышечные судороги, повысилось содержание в сыворотке крови креатинкиназы на фоне еще сохраняющихся явлений гипертиреоза. По мнению авторов, указанное состояние развилось как следствие быстрого снижения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови и повреждения скелетных мышц. Указанные явления у больных удалось купировать снижением дозы тиамазола или дополнительным назначением L-тироксина.

Так называемые выраженные, или «большие», побочные реакции встречаются у 0,2–0,5 % больных и проявляются в виде агранулоцитоза (0,1–0,5 %) и очень редко — тромбоцитопении, гипопротромбинемии, гепатита 0,1–0,2 %, редко — холестатического гепатита (метимазол), апластической анемии, васкулитов или системного волчаночноподобного синдрома и умеренной гипогликемии (метимазол).

Агранулоцитоз — побочная реакция применения тионамидов, при которой количество гранулоцитов в крови снижается до уровня  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  или почти до «неопределяемого количества». Агранулоцитоз, как и другие побочные явления терапии тионамидами, в большинстве случаев развивается в течение первых 80–90 дней лечения, то есть в тот период, когда больной получает наиболее высокие дозы лекарств.

Другим «большим» побочным явлением применения тионамидов является апластическая анемия или панцитопения, встречающаяся почти в 10 раз реже агранулоцитоза и, вероятнее всего, также иммунной этиологии. Клиническая картина близка к той, которая встречается при агранулоцитозе, но при этом присоединяются кровотечения как результат тромбоцитопении. Артриты как следствие терапии тионамидами встречаются редко, а если развиваются, то обычно в первые 3 месяца после назначения лечения; этиология их, как считают большинство авторов, также является иммунной. При наличии такого осложнения рекомендуется прервать прием тионамидов. Описано применение при этом глюкокортикоидов, но их эффективность очень сомнительна. Чаще рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты, и длительность терапии составляет 1–3 недели.

Одним из серьезных побочных явлений при применении пропилтиоурацила является гепатотоксичность.

**Резюмируя**, необходимо отметить, что основными препаратами для лечения ДТЗ являются тионамиды. Достижение клинической ремиссии сочетается с необходимостью их длительного применения не менее 1–2 лет (в среднем 1,5 года), хотя у некоторых больных ремиссия заболевания может быть достигнута и после нескольких месяцев. Так, рецидив ДТЗ наблюдался в 62 % случаев у больных, которым проводилась терапия тионамидами в течение 6 месяцев, тогда как среди больных, получавших указанную терапию в течение 18 месяцев, рецидив заболевания отмечался лишь у 42 % больных (Allanic H. et al., 1990). В другом исследовании рецидив ДТЗ возникал у 46 % больных, которым терапия проводилась в течение 12 месяцев, тогда как у больных, получавших тионамиды в течение 24 месяцев, частота рецидива ДТЗ была выше и наблюдалась в 54 % случаев (Garcia-Mayor R.V.G. et al., 1992). Более того, как отмечалось выше, применение тионамидов в сочетании с  $T_4$  (принцип «блокируй и замещай») сопровождалось рецидивом заболевания у 41 % больных после терапии в течение 6 месяцев и рецидивом у 35 % больных, получавших лечение в течение 1 года (Weetman A.P. et al., 1994). Тщательный анализ, проведенный Р. Abraham и соавт. (2005), эффективности различных антигипертиреозидных препаратов (карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил), режимов (метод титрации дозы и метод «блокируй и замещай») и длительности их применения (6 месяцев и свыше 6 месяцев) у 3923 больных,

страдающих ДТЗ, показал, что, несмотря на почти сравнимую эффективность применения режима титрации дозы антигипертиреозидных препаратов и метода «блокируй и замещай», при применении антигипертиреозидных препаратов в режиме титрации дозы частота побочных эффектов статистически более низкая по сравнению с методом «блокируй и замещай». У 16 % больных, страдающих ДТЗ и получавших медикаментозную терапию в режиме «блокируй и замещай», последняя была прервана из-за развития различных побочных явлений, тогда как по этой же причине лечение в режиме титрации дозы было прервано лишь у 9 % больных. Кроме того, восстановление эутиреозидного состояния было зафиксировано у 51 % больных, получавших медикаментозную терапию в режиме «блокируй и замещай», а у больных, получавших антигипертиреозидную терапию в режиме титрации дозы, восстановление эутиреозидной функции ЩЖ было зарегистрировано у 54 % пациентов, находящихся под наблюдением. Оптимальная длительность антигипертиреозидной терапии при проведении режима титрации дозы составляет 12–18 месяцев. Не получено какого-либо положительного эффекта от продолжения заместительной терапии L-тироксином после окончания курса антигипертиреозидной терапии. У детей, страдающих ДТЗ, для достижения ремиссии требуется более длительное применение тиреостатиков, и, по данным В.М. Липпе и соавт. (1987), частота ремиссии увеличивается на 25 % каждые последующие 2 года бесперывного лечения.

## Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреология (руководство)*. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Боднар П.Н. (ред.). *Эндокринология*. — Винница: Нова книга, 2007. — 344 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: Учебник*. — М.: Медиа, 2009. — 2-е изд. — 432 с.
4. Паньків В.І. *Практична тиреологія*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
5. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко*. — М.: Литтерра, 2006. — С. 406-428.
6. *Clinical Management of Thyroid Disease // Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick*. — John Hopkins University School of Medicine. — Baltimore, Maryland, 2009. — 860 p.
7. Delange F., Fischer D.A. *The thyroid gland // Clinical Paediatric Endocrinology*. — Oxford: Blackwell Science, 1995. — P. 397-433.
8. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologists // Endocr. Pract.* — 2011. — Vol. 17, № 3. — 65.
9. Nussey S.S., Whitehead S.A. *Endocrinology. An integrated approach*. — BIOS Scientific Publishers Limited, 2001. — 358 p.

Получено 03.04.13 □