

УДК 616.441-006.5-053.5-053.2-089

ПАСЕЧКО Н.В., НАУМОВА Л.В., КУЛЬЧІНСЬКА В.М., ДЖУЛА М.А.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ АНТИТИРЕОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ. ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КАРБІМАЗОЛУ

При синдромі тиреотоксикозу спостерігаються клінічні та біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їх рівня [1]. У переважній більшості випадків синдром розвивається внаслідок надмірної продукції тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою (ЩЗ) (гіпертиреоз). Серед усіх форм тиреотоксикозу 90 % випадків припадає на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і тиреотоксичну аденому. ДТЗ належить до системних аутоімунних захворювань і характеризується стійкою підвищеною продукцією тиреоїдних гормонів (тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3)) та дифузним збільшенням ЩЗ. Причиною ДТЗ вважається вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) в осіб з успадкованою схильністю. Клінічно ДТЗ проявляється ураженням ЩЗ із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією: ендокринною офтальмопатією, претибіальною мікседемою, акропатією та ін. [2].

Захворювання в 1835 році вперше описав ірландський лікар Роберт Джеймс Грейвс (1797–1853), а в 1840 році німецький лікар Карл Адольф фон Базедов (1799–1854) описав характерні симптоми цієї хвороби (зоб, витрішкуваті очі та прискорене серцебиття). Тому в англійських країнах використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних — «базедова хвороба».

На сьогодні ДТЗ розглядається як аутоімунне захворювання з уродженим дефектом у системі імунологічного нагляду. При цій патології спостерігається дефіцит супресорів Т-лімфоцитів, що призводить до мутації заборонених клонів хелперів Т-лімфоцитів. Останні стимулюють В-лімфоцити до продукції специфічних імуноглобулінів, що мають властивість взаємодіяти з рецепторами ТТГ на тиреоцитах та викликати гіперфункцію і гіпертрофію ЩЗ. Надмірний вміст T_4 та T_3 зумовлює посилене поглинання кисню, підсилює процеси окиснення в тканинах, викликає роз'єднання процесів окислювального фосфорилування та зменшує накопичення енергії в макроергічних сполуках. В організмі переважають процеси дисиміляції. Виникає підвищене руйнування білка і глікогену, відтак змен-

шується їх вміст у серці, печінці, м'язах, посилюється мобілізація жиру із жирових депо. Саме ці процеси патогенезу сприяють виникненню синдромів ураження серцево-судинної, нервової, ендокринно-обмінної систем, розвитку катаболічного синдрому, ендокринної офтальмопатії тощо [3, 4].

У наш час використовують три підходи до лікування ДТЗ: консервативний, оперативний та радіологічний. Основне завдання полягає в досягненні стану стійкого еутиреозу або гіпотиреозу. Вибір методу лікування залежить від причини та тяжкості захворювання, розміру і розміщення зоба, наявності ендокринної офтальмопатії та супутньої патології, практики, що склалася в різних країнах, а також геофізичних особливостей місцевості (вміст йоду в їжі та воді), віку хворого [5].

Засобами патогенетичної терапії тиреотоксикозу, що пригнічують внутрішньотиреоїдний гормоногенез і блокують синтез тиреоїдстимулюючих антитіл, є похідні тіосечовини — карбімазол/тіамазол і пропілтіоурацил. У США традиційно віддають перевагу пропілтіоурацилу, в Європі — карбімазолу/тіамазолу. Клінічний ефект препаратів подібний, однак недовілкою пропілтіоурацилу є необхідність частішого вживання (через кожні 6 годин), і, що найважливіше, **стійкої ремісії на тлі лікування карбімазолом вдається досягти приблизно у 10 разів частіше, ніж при терапії пропілтіоурацилом.**

Метою початкового етапу лікування завжди залишається досягнення еутиреозу — нормалізації функціонального стану ЩЗ за допомогою тиреостатиків. Згодом медикаментозну терапію використовують як самостійний метод лікування, скерований на тривале підтримання еутиреоїдного стану й досягнення імунологічної ремісії. Консервативна терапія використовується також для підготовки до хірургічного лікування чи терапії радіоактивним йодом. Тиреостатична терапія, тобто базове тривале призначення препаратів, що блокують функцію ЩЗ (тиреостати-

© Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Кульчінська В.М., Джула М.А., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ків), необхідна лише у тих випадках, коли захворювання розвинулося внаслідок ДТЗ, багатовузлового токсичного зоба, токсичної аденоми або йодіндукованого тиреотоксикозу.

Новим для українських лікарів у лікуванні ДТЗ став карбімазол — препарат Еспа-карб. Цей анти-тиреодний засіб належить до сірковмісних похідних імідазолу. Карбімазолу віддають перевагу в лікуванні синдрому тиреотоксикозу у Великій Британії, Німеччині, Австрії, Франції, Австралії і Новій Зеландії, де він занесений у відповідні клінічні протоколи як препарат першого вибору [6, 7]. Дані Кокранівського огляду [8] вказують, що саме карбімазол має найбільш сприятливий профіль безпеки, насамперед щодо меншої частоти побічних ефектів, серед інших тиреостатичних препаратів.

У дослідженні, проведеному в Україні [9], **встановлена більша ефективність карбімазолу порівняно з тіамазолом, що проявилось швидшим досягненням клінічного ефекту та компенсації тиреотоксикозу, вірогідним зменшенням тиреодного об'єму та рівня антитіл до рецепторів ТТГ.** Використання карбімазолу сприяє зменшенню добової дози тиреостатичних препаратів у хворих на ДТЗ майже на 20 %, що знижує ризик виникнення ускладнень терапії.

Клінічний випадок ведення хворої з частими рецидивами ДТЗ

Хвора Н., 54 років, надійшла до клініки Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського зі скаргами на виражену загальну слабкість, зменшення маси тіла на 20 кг за останній рік, випинання очних яблук, відчуття піску в очах, почервоніння очей, виражену дратівливість, серцебиття, підвищену пітливість, поганий нічний сон.

З анамнезу відомо, що хвора 3 роки тому лікувалася вперше з приводу ДТЗ, тиреотоксикозу тяжкого ступеня. Отримувала тіамазол (тирозол) у дозі 40 мг/добу з поступовим зниженням дози до 5 мг/добу, бета-блокатори та седативну терапію впродовж року. Через рік на тлі проведеної терапії у хворої неодноразово виникали рецидиви тиреотоксикозу (останній рецидив — півроку тому). У цей же час виникла ендокринна офтальмопатія. При рецидиві хворій знову збільшено дозу тіамазолу до 40 мг/добу, бета-блокаторів та седативних препаратів. Ще через 8–12 місяців після вживання тіамазолу (тирозолу) пацієнтка почала відзначати алергічну реакцію у вигляді свербіжів шкіри та висипання за типом кропив'янки. При цьому алергічні реакції виникали при підвищенні дози зазначеного препарату до 40 мг/добу після рецидиву тиреотоксикозу. На підтримуючій терапії алергічних проявів у пацієнтки не спостерігалось.

Об'єктивні дані при прийомі пацієнтки в стаціонар. Хвора зниженого харчування. Дефіцит маси тіла (індекс маси тіла — 16 кг/м²). Частота серцевих скорочень 140/хв, артеріальний тиск 140/80 мм рт.ст. Діяльність серця ритмічна, тони звучні, тахікардія. Над легенями везикулярне дихання. Язик вологий. Живіт м'який,

неболючий. Печінка поблизу краю реберної дуги. Набряки відсутні. Щитоподібна залоза щільна, рівномірно збільшена в розмірах до II ступеня, неболюча при пальпації. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Позитивні симптоми Марі, «телеграфного стовпа», Дальрімплія, Крауса. Ендокринна офтальмопатія.

Дані лабораторного та інструментального дослідження. Загальний аналіз крові: без особливостей. Біохімічний аналіз крові: знижений рівень білка — 53,2 ммоль/л, загального холестерину — 1,2 ммоль/л; цукор крові — 3,7 ммоль/л. Аналіз крові на гормони: ТТГ — 0,005 мМО/л, Т₄ вільний — 65 нмоль/л. Антитіла до рецептора ТТГ — 21,6 МО/л.

Ультразвукове дослідження (УЗД): ЩЗ збільшена в розмірах, права частка — 12,8 см³, ліва частка — 16,9 см³, структура неоднорідна, підвищеної ехогенності, вузлових утворень не виявлено. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені.

З огляду на попередній анамнез та рецидивуючий характер перебігу тиреотоксикозу, а також наявність алергічної реакції на тіамазол (тирозол) у дозі понад 10 мг хворій було призначено карбімазол (Еспа-карб) у дозі 40 мг/добу. Крім карбімазолу, хвора приймала бета-адреноблокатор (метопролол у дозі 200 мг/добу), седативну і метаболічну терапію. Вже на другий тиждень хвора почала відзначати покращення загального стану, що проявлялося зникненням дратівливості, зменшенням випинання очних яблук, зменшенням їх почервоніння та зникненням відчуття піску в очах. Через 2 тижні при лабораторному обстеженні виявлено тенденцію до зниження Т₄ вільного до 46 нмоль/л. Алергічних реакцій у вигляді почервоніння шкіри чи висипань за типом кропив'янки виявлено не було. Маючи на увазі схильність пацієнтки до частих рецидивів тиреотоксикозу, терапію Еспа-карбом у дозі 40 мг було продовжено до чотирьох тижнів. На п'ятий тиждень проведено повторне визначення рівня гормонів крові. Аналіз крові на гормони: ТТГ — 0,1 мМО/л, Т₄ вільний — 25 нмоль/л, антитіла до рецептора ТТГ — 9,2 МО/мл.

Слід зазначити, що після досягнення стану еутиреозу бета-блокатори (метопролол) хворій було відмінено, а дозу седативної терапії зменшено вдвічі. З п'ятого тижня у хворої клінічно та лабораторно підтверджено еутиреоз, і дозу Еспа-карбу поступово знижували за схемою: спочатку на 5–10 мг від початкової дози, а далі — на 5 мг кожні 2 тижні. Наголошено, що хвора не повинна припиняти прийом підтримуючої терапії впродовж 1–1,5 року з постійним контролем ТТГ та Т₄ вільного кожні 4–6 тижнів. При зниженні дози Еспа-Карбу до 5 мг/добу гормональне дослідження рекомендується проводити кожні 2–2,5 місяця з метою більш раннього виявлення можливого рецидиву ДТЗ.

УЗД (після трьох місяців терапії): ЩЗ збільшена в розмірах, права частка — 14,2 см³, ліва частка — 18,1 см³, структура неоднорідна, підвищеної ехогенності, вузлових утворень не виявлено. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Виявлене незначне збільшення ЩЗ при УЗД може свідчити про відновлення системи

зворотніх зв'язків у регуляції ЩЗ з боку гіпоталамо-гіпофізарної системи. Це є додатковим свідченням зниження або нормалізації рівня тиреоїдстимулюючих антитіл у сироватці крові хворих. Отже, струмогенний ефект, що виник на тлі терапії ДТЗ тиреостатиками, та зменшення рівня антитіл до рецептора ТТГ слід розцінювати як індикатор сприятливого перебігу захворювання і розвитку не лише клінічної, але й імунологічної ремісії після проведеної медикаментозної терапії.

Проведене лікування Еспа-Карбом дозволило нормалізувати рівень периферичних тиреоїдних гормонів та істотно понизити титр антитіл до рецепторів ТТГ, що свідчить про суттєве зниження ризику виникнення рецидиву тиреотоксикозу.

Оскільки пацієнтка відзначала побічні реакції на тіамазол (тирозол), особливу увагу ми звертали на переносимість карбімазолу (Еспа-карбу) та виникнення будь-яких побічних чи алергічних реакцій. **Такі явища, як нудота, головний біль, артралгії, шлунково-кишкові розлади, шкірні висипання, свербіж, у хворої не спостерігалися, незважаючи на тривалий курс прийому Еспа-карбу (4 тижні у дозі 40 мг/добу).** Відхилень у показниках загального аналізу крові відзначено не було.

Зважаючи на той факт, що пацієнтка вперше приймала Еспа-карб на тлі обтяженого алергологічного анамнезу, при виписці було наголошено на необхідності ретельного контролю за перебігом захворювання. Регулярне відвідування ендокринолога за місцем проживання було обов'язковим.

Хвора зверталася в клініку через 6 місяців від початку лікування Еспа-карбом. При огляді у хворої ознаки тиреотоксикозу відсутні. При гормональному обстеженні крові виявлено нормалізацію рівнів ТТГ (0,9 мМО/л), T_4 вільного (23 нмоль/л), а також зменшення рівня антитіл до рецепторів ТТГ (до 2,5 МО/мл).

Хоча історично склалося так, що карбімазол з'явився в арсеналі українських ендокринологів нещодавно, вагомий міжнародний та власний досвід привертають до нього пильну увагу. Препарат карбімазол (Еспа-карб) підтвердив свою ефективність та безпечність не тільки як анти tireoїдний препарат для лікування вперше виявленого ДТЗ та тиреотоксикозу. Він продемонстрував відчутний ефект як альтернатива іншим тиреостатичним препаратам у лікуванні хворих на ДТЗ із рецидивуючим перебігом і наявністю алергічних реакцій на інші препарати тіосечовини (тіамазол,

пропілтіоурацил). Призначення карбімазолу є, безумовно, обґрунтованим при високому титрі антитіл до рецепторів ТТГ і тиреотоксичному кризі, що наочно підтверджено наведеним клінічним випадком. З огляду на це застосування карбімазолу має посісти належне місце в схемах лікування ДТЗ та розширити його можливості у разі як легкого, так і складного та тривалого перебігу захворювання.

Список літератури

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреология: Руководство*. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Н.Ю. Сириденко, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-Принт, 2012. — 143 с.
3. Мкртумян А.М. *Заболевания щитовидной железы: Руководство для врачей* / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, Н.А. Петунина. — М.: Медфорум, 2012. — 128 с.
4. Паньків В.І. *Практична тиреологія*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
5. Mandel S.J., Larsen P.R., Davies T.F. *Thyrotoxicosis* // *Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology*. — 12th ed. — Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, 2011. — Chap. 12.
6. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al.; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists* // *Thyroid*. — 2011. — Vol. 21(6). — P. 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
7. *Clinical Management of Thyroid Disease* / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. — Baltimore, Maryland: John Hopkins University School of Medicine, 2009. — 860 p.
8. *Anti-thyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review)* / P. Abraham, A. Avenell, S.C. McGeoch [et al.] // *The Cochrane Library*. — 2010. — Issue 1.
9. Паньків В.І. Порівняльна оцінка ефективності препарату Еспа-карб у лікуванні хворих із гіпертиреозом // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2014. — № 4(60). — С. 43-48.
10. Parasa M., Chinthakunta B.K.C., Vemuri N.N., Shaik M.S. *Out of the blue! Thyroid crisis* // *Anesth. Essays Res.* — 2015 Jan-Apr. — 9(1). — 130-132. doi: 10.4103/0259-1162.150179.

Отримано 09.04.15 ■