

ВПЛИВ КАРБАМАЗЕПІНУ НА РІВЕНЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



**Марунчин
Наталія Андріївна**

*мол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел./факс: (044) 254-30-91
e-mail: healthylives@ukr.net*

Н.А. Марунчин, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут, В.С. Юзвенко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ВСТУП

Загальна поширеність гіпотиреозу в світі складає 2% [1]. Серед жінок вона становить 1,4–2%, серед чоловіків – 0,2%, співвідношення – близько 10:1. В Україні станом на 01.01.2013 зареєстровано 103712 тис. хворих на гіпотиреоз (у 1999 р. – 53 тис.), показник захворюваності населення у 2011 р. досягнув 22,1:100000 [2]. При проведенні

аналізу офіційних статистичних даних МОЗ України стосовно поширеності та захворюваності дорослого й дитячого населення на патологію щитоподібної залози в 2000–2009 рр. було виявлено, що кількість випадків гіпотиреозу зросла на 38,9%, а в розрахунку на 100 тис. населення – майже на 50 випадків на 100 тис. [3]. Характеризуючи гіпотиреоз як результат розвитку інших захворювань, можна

Таблиця 1

Зростання потреби в тироксині

Вагітність
Гастроінтестинальні порушення <ul style="list-style-type: none"> • порушення всмоктування в кишках • зменшення секреції шлункового соку • діабетична гастроентеропатія
Лікування медикаментами, які адсорбують тироксин <ul style="list-style-type: none"> • холестираміни • гідроксид алюмінію • карбонат кальцію • сульфат заліза
Медикаменти – активатори обміну тироксину (активатори цитохрому P450): <ul style="list-style-type: none"> • рифампіцин • карбамазепін • естрогени • фенітоїн
Медикаменти – блокатори перетворення тироксину на трийодтиронін (бета-адреноблокатори)
Порушення синтезу дейодаз, нестача селену
Цироз печінки
Зменшення активності впливу тироксину
Вік понад 65 років
Лікування андрогенами жінок

констатувати, що значний внесок у зростання кількості випадків цієї патології вносять оперативні втручання на щитоподібній залозі [4]. Усього внаслідок оперативних втручань протягом 2009 р. зареєстровано 61956 випадків гіпотиреозу [3], а в 2013 р. – 79759. Замісна терапія післяопераційного гіпотиреозу проводиться синтетичними препаратами тиреоїдних гормонів у дозі 1,5–1,7 мкг/кг після тотальної тиреоїдектомії і 0,5–0,7 мкг/кг після гемітиреоїдектомії/резекції щитоподібної залози під контролем рівня тиреотропного гормону, вільного/загального тироксину і трийодтироніну [5]. Потреба в тироксині залежить від багатьох факторів, що впливають на ефективність замісної терапії (табл. 1) [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пацієнтка, 34 р., звернулась в Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 10 березня 2015 р. із скаргами на виражену загальну слабкість, значне зниження працездатності, погіршення пам'яті, головний біль (2–3 р/міс) з підвищенням АТ до 150/90 мм рт.ст., генералізовані судоми з втратою свідомості (1 р. на 2–3 міс).

У 1997 р. пацієнтці було проведено тиреоїдектомію з приводу хронічного аутоімунного тиреоїдиту, зоб ІV–V ст. (за Ніколаєвим) із синдромом стискання органів ший. Після проведеного оперативного втручання пацієнтка постійно отримує замісну терапію левотироксином. Із збору анамнезу стало відомо про дози левотироксину і супутні препарати (табл. 2).

При підвищенні АТ (сист. 130 мм рт.ст.) пацієнтка приймала 12,5 мг каптопресу.

При огляді: загальний стан пацієнтки відносно задовільний, свідомість ясна, нормостенічної тілобудови, задовільне харчування. Зріст 171 см. Вага 63 кг. ІМТ 19,84 кг/м². Шкірні покриви і видимі

слизові оболонки блідо-рожеві, нормальної вологості. АТ 125/80 мм рт.ст. Пульс 72 уд/хв, задовільного наповнення. Серце, легені, живіт – патології не виявлено. Менструальний цикл не порушений (менархе з 14 років; тривалість 28 днів). Фізіологічні випорожнення в нормі. Набряків на нижніх кінцівках немає.

Після проведених обстежень: загальний аналіз крові, біохімічні показники (білірубін загальний, сечовина, креатинін, АЛТ, АСТ, натрій, калій, кальцій іоніз., холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, цукор венозної крові), загальний аналіз сечі – в межах норми.

Привертає увагу підвищення рівня ТТГ (**38,56** мкМО/мл (норма 0,27–4,2)). На ЕКГ – синусова аритмія. Помірні зміни міокарда. При виконанні УЗД ЩЗ: щитоподібна залоза не візуалізується. Регіональні лімфатичні вузли ший не визначаються. УЗД ОЧП – патології не виявлено. На ехокардіографії: порожнини серця не розширені. Скоротлива і насосна функції міокарда збережені. Незначна недостатність мітрального клапана, тристулкового клапана і клапана легеневої артерії (0–I ст.) у межах фізіологічної норми. Холтеровський моніторинг: добовий профіль АТ типу відповідає «гіпер-дипер».

Електроенцефалограма від 22.04.2015 виконана на фоні прийому лікування за схемою: тегретол 600 мг зранку і 600 мг ввечері; тироксин 200 мг зранку. На даній електроенцефалограмі домінує альфа-ритм з частотою 8,13 Гц. Субдомінує тета-ритм з частотою 7,00 Гц. Зональні відмінності альфа-ритму і реакція активації виражені достатньо. Реєструється патерн середньовольтної електроенцефалограми. На фоновій електроенцефалограмі виявлена періодична локальна патологічна активність у передньолобових ділянках у вигляді одиничних груп повільних хвиль з максимальною амплітудою до 80 мкВ і генералізацією при вико-

Таблиця 2

Дози левотироксину і карбамазепіну

Рік	Доза левотироксину, мкг/добу	Рівень ТТГ	Т3 вільний, Т4 вільний	Супутні препарати
2010	150	20,77 mIU/l (норма 0,17–3,75)	Невідомо	Не було
2010 – травень 2013	175	11,50 (у травні 2013 р.)	Невідомо	Не було
Травень 2013 – березень 2015	200	38,56 мкМО/мл (норма 0,27–4,2) (у березні 2015 р.)	Т4 вільний: 0,976 ng/dl (норма 0,93–1,71) Т3 вільний: 2,40 pg/dl (норма 2,02–4,44)	Тегретол (карбамазепін) 800 мг/добу з травня 2013 р. із збільшенням дози протягом року до 1200 мг/добу

нанні функціональних проб в одиничні спалахи повільних хвиль з максимальною амплітудою до 124 мкВ. Епілептиморфна активність.

Консультації суміжних спеціалістів

- ▶ *Офтальмолог*: очне середовище і очне дно в нормі.
- ▶ *Кардіолог*: нейроциркуляторна дистонія за змішаним типом (гіпо- та гіпертонічним, кардіальним). Пролапс мітрального клапана (фізіологічний з рег. 0–I ст.). СН 0 ст. Астенічний синдром.
- ▶ *Невропатолог*: епісиндром. Гіпотиреоїдна енцефалопатія з атаксією, двосторонньою пірамідною недостатністю, астенічним синдромом.
- ▶ Після обстеження і консультацій суміжних спеціалістів встановлено *діагноз*: післяопераційний гіпотиреоз, тяжка форма, стадія декомпенсації. Епісиндром. Гіпотиреоїдна енцефалопатія з атаксією, двосторонньою пірамідною недостатністю, астенічним синдромом. Нейроциркуляторна дистонія за змішаним типом. Пролапс мітрального клапана (фізіологічний з рег. 0–I ст.). СН 0 ст.

Пацієнтці *призначено* левотироксин, тегретол, тівортін, реосорбілакт, метамакс.

- ▶ Подальша тактика ведення пацієнтки:
 1. Левотироксин: 200 мкг 1 р/добу зранку – постійно.
 2. Консультація епілептолога з метою корекції дози або відміни карбамазепіну (у зв'язку з впливом на метаболізм тироксину і наявністю чотирьох генералізованих судомних нападів на рік).
 3. Проведення МРТ головного мозку з в/в контрастуванням.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Тегретол (карбамазепін) – це протиепілептичний засіб, похідний карбоксаміду. Карбамазепін діє переважно на нервові клітини спинного і довгастого мозку, активує холін- та адренергічну медіаторні системи, має антидепресивну дію; також значно пригнічує активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази, знижує підвищений рівень цАМФ, що розглядається як основний механізм його протиепілептичного ефекту [7].

Показання для призначення карбамазепіну: епілепсія; складні чи прості парціальні судомні напади (з втратою чи без втрати свідомості) з вторинною генералізацією або без неї; генералізовані тоніко-клонічні судомні напади; змішані форми

судомних нападів; гострі маніакальні стани; підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах; синдром алкогольної абстиненції; ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова й атипова); ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва.

Побічні ефекти карбамазепіну з боку ендокринної системи:

1. Набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми крові внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що інколи призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами (часто).
2. Підвищення рівня пролактину крові (дуже рідко).

Карбамазепін може впливати на функцію ЩЗ наступним чином:

1. Знижувати концентрацію гормонів щитоподібної залози (вільний/загальний Т4 і Т3) і підвищувати рівень тиреостимулюючого гормону (ТТГ), що, як правило, не супроводжується клінічними проявами.
2. Зменшувати або нівелювати ефект левотироксину, що викликає необхідність корекції дози замісної терапії у пацієнтів з гіпотиреозом [8].

У 2007 р. на 9-й Європейській ендокринологічній конференції у Будапешті було представлено дослідження на тему: «Карбамазепін і ризик розвитку гіпотиреозу: проспективне дослідження» з метою встановити, чи впливає карбамазепін на рівень тиреоїдних гормонів у пацієнтів із замісною гормональною (тиреоїдною) терапією порівняно з пацієнтами без порушень тиреоїдного статусу. У дослідженні взяли участь 29 пацієнтів, які приймали карбамазепін. У них визначали рівень ТТГ, загальний Т4 і вільний Т4 перед прийомом карбамазепіну (150 мг/добу в перший тиждень і далі 450 мг/добу) і через 7 тижнів після цього.

Пацієнти були розподілені на дві групи:

Контрольна група А: перед початком лікування карбамазепіном у 19 пацієнтів не було порушень тиреоїдного статусу.

Група В: 10 пацієнтів отримували замісну терапію L-тироксином (у середньому 100 мкг/добу) в зв'язку з гіпотиреозом і перед початком лікування карбамазепіном були компенсовані.

У дослідженні порівнювали зміни показників

ТТГ, загального і вільного Т4 після лікування карбамазепіном між двома групами.

Результати. Через тиждень після початку лікування карбамазепіном у контрольній групі А загальний Т4 був значно знижений – від 15 до 25% (Friedman, $P < 0,001$); у той же час вільний Т4 був знижений лише від 10 до 15% ($P < 0,001$). При цьому відбувалося супутнє зростання співвідношення вільного Т4 до загального Т4 ($P < 0,001$); показники ТТГ перебували в межах норми ($P = 0,073$).

У групі В (пацієнти, що приймали гормональну замісну терапію) таке ж зниження загального Т4 і вільного Т4 супроводжувалось вірогідним зростанням рівнів ТТГ ($P = 0,011$); при цьому зміна співвідношення вільного Т4 до загального Т4 виявилась невірогідною ($P = 0,218$). У трьох з десяти пацієнтів ТТГ зріс на 5 mU/L на 3-му і 4-му тижнях, що спричинило потребу корекції дози левотироксину.

ВИСНОВКИ

Отже, дане дослідження виявило, що у пацієнтів без порушень тиреоїдного статусу карбамазепін спричинив незначні зміни рівня гормонів без клінічних проявів завдяки адаптивній здатності організму. У пацієнтів, що отримували замісну терапію в зв'язку з гіпотиреозом, адаптивні можливості організму знижені, й тому карбамазепін може спричинити субклінічний та клінічний гіпотиреоз, що, в свою чергу, потребує контролю тиреоїдної функції на початкових етапах лікування карбамазепіном [9].

Через два роки після початку лікування карбамазепіном рівень ТТГ пацієнтки зріс втричі порівняно з рівнем до лікування (ТТГ – 11,50 у травні 2013 р.; ТТГ – 38,56 мкМО/мл у березні 2015 р.) і майже в 10 разів порівняно з нормою (ТТГ від 10.03.2015: 38,56 мкМО/мл при нормі 0,27–4,2). Рівень вільного Т4 і Т3 був ближче до нижньої межі норми.

Усім пацієнтам з гіпотиреозом (у тому числі з післяопераційним гіпотиреозом) необхідно контролювати рівень ТТГ, загального/вільного Т4 і Т3 перед і в процесі лікування карбамазепіном для своєчасної корекції дози левотироксину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Приступюк О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 4 (36).
2. Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – № 5 (59).

3. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2009 рік. АМН та МОЗ України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2000–2009 рр.
4. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 35 (3). – С. 26–31.
5. Матеріали до науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології та ендокринної хірургії». УНЦЕХТЕОІТ МОЗ України, 16.11.2012, с. 26–27.
6. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Комісаренко Ю.І. та ін. Ендокринологія. Вінниця, 2013. – С. 148–149.
7. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. Фармакологія. Вінниця, 2011. – С. 226–233.
8. <http://compendium.com.ua/info/3013/novartis-pharma/tegretol-sup-sup>.
9. Jiri Horacek, Julius Simko, Gerhard Waberszinek. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study // Endocrine Abstracts. – 2007. <http://www.endocrine-abstracts.org>.

РЕЗЮМЕ

Вплив карбамазепіну на рівень тиреоїдних гормонів при гіпотиреозі: клінічний випадок
Н.А. Марунчин, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Козут, В.С. Юзвенко

Замісна терапія післяопераційного гіпотиреозу проводиться синтетичними препаратами тиреоїдних гормонів. Потреба в тироксині залежить від багатьох факторів, що впливають на ефективність замісної терапії, зокрема прийому карбамазепіну. Через два роки після початку лікування карбамазепіном рівень ТТГ у пацієнтки зріс втричі порівняно з рівнем ТТГ до лікування карбамазепіном і майже у 10 разів порівняно з нормою. При цьому рівень вільного Т4 і Т3 був ближче до нижньої межі норми. Усім пацієнтам з гіпотиреозом (в тому числі з післяопераційним гіпотиреозом) необхідно контролювати рівень ТТГ, загального/вільного Т4 і Т3 перед і в процесі лікування карбамазепіном для своєчасної корекції дози левотироксину.

Ключові слова: гіпотиреоз, карбамазепін, левотироксин, тиреотропний гормон.

РЕЗЮМЕ

Влияние карбамазепина на уровень тиреоидных гормонов при гипотиреозе: клинический случай
Н.А. Марунчин, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Козут, В.С. Юзвенко

Заместительная терапия послеоперационного гипотиреоза проводится синтетическими препаратами тиреоидных гормонов. Потребность в

тироксине зависит от многих факторов, которые влияют на эффективность заместительной терапии, в частности приема карбамазепина. Через два года после начала лечения карбамазепином уровень ТТГ пациентки возрос втрое в сравнении с уровнем до лечения и почти в 10 раз в сравнении с нормой. При этом уровень свободного Т4 и Т3 был ближе к нижней границе нормы. Всем пациентам с гипотиреозом (в том числе с послеоперационным гипотиреозом) необходимо контролировать уровень ТТГ, общего/свободного Т4 и Т3 перед и в процессе лечения карбамазепином для своевременной коррекции дозы левотироксина.

Ключевые слова: гипотиреоз, карбамазепин, левотироксин, тиреотропный гормон.

SUMMARY

Influence of carbamazepine on the level of thyroid hormones in hypothyroidism: clinical case

N. Marunchyn, T. Yuzvenko, D. Kogut, V. Yuzvenko

Synthetic thyroid hormones are usually used for replacement therapy of postoperative hypothyroidism. Many factors have influence on the effectiveness replacement therapy of thyroxine, in particular, carbamazepine. Therapy with carbamazepine during two years of patient with postoperative hypothyroidism caused elevation in three times TSH levels comparing to the basal level and in 10 times comparing to the normal range; levels of free T4 and T3 were at the low value of normal range. All patients with hypothyroidism (e.g. postoperative) need controlling levels of TSH, total/free T4 and T3 before and during treatment with carbamazepine for levothyroxine dose possible correction.

Key words: hypothyroidism, carbamazepine, levothyroxine, TSH.

Дата надходження до редакції 10.11.15 р.