



Н.А. Кравчун,
ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков

Современный взгляд на антитиреоидную терапию

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — одно из распространенных заболеваний щитовидной железы (ЩЗ), которое в среднем наблюдается у 1–2% населения. Пик заболеваемости отмечается в возрастном интервале 20–40 лет, женщины болеют примерно в 7–10 раз чаще мужчин [1]. ДТЗ относится к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям, в 80–85% случаев синдром тиреотоксикоза обусловлен именно ДТЗ [2].

Частота ДТЗ в Украине за последние 10 лет остается относительно стабильной — 80–83 случая на 100 тысяч населения [3].

Несмотря на относительно стабильные показатели заболеваемости, в проблеме диагностики и лечения ДТЗ имеются определенные трудности, связанные с изменениями клинической картины течения заболевания в последние годы.

Обсуждается патогенетическая значимость различных дополнительных факторов развития ДТЗ, к которым относятся: генетическая предрасположенность, патологическая экспрессия антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости тиреоцитов, количественная неполноценность Т-супрессоров, влияние факторов окружающей среды (стресс, инфекции, количество йода в воде и почве и т.д.).

При подозрении на гипертиреоз в первую очередь необходимо определить уровень тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ). Диагностически значимым является повышенный (или на верхней границе нормы) уровень тироксина (Т₄) или трийодтиронина (Т₃) в крови в сочетании со сниженным уровнем ТТГ. Гипертиреоз гипотизарного генеза встречается редко, поэтому если ТТГ не снижен, диагноз нельзя считать достоверным без дополнительных методов обследования (визуализация гипофиза). Уточнить причину тиреотоксикоза помогает скintiграфия ЩЖ, определение тиреоглобулина и антитиреоидных антител в крови (к тиреоидной пероксидазе, рецепторам ТТГ) [5, 6].

Первоочередной задачей лечения гипертиреоза является достижение эутиреоидного состояния и купирование его сердечно-сосудистых проявлений. В настоящее время для лечения гипертиреоза используется три метода: консервативный (тиреостатики и симптоматические

средства), хирургический и терапия радиоактивным йодом.

Интересно, что в разных странах стратегия лечения гипертиреоза отличается. Так, в США у 70–90% пациентов терапией первой линии является лечение радиоактивным йодом. Этот метод в США разрешен к применению в амбулаторных условиях, чем и обусловлена его значительно более высокая популярность по сравнению с другими странами. Вместе с тем, этот метод имеет ряд ограничений. Противопоказаниями к применению радиойодтерапии являются беременность и лактация. Планирование беременности можно начинать не ранее чем через 4 месяца после завершения лечения. Примерно у трети пациентов первый курс лечения оказывается недостаточно эффективным и возникает необходимость в повторном курсе. Не следует забывать, что частым последствием радиойодтерапии является развитие гипотиреоза (от 25–50% пациентов через 1 год и до 90% — спустя 10 лет), что требует постоянной заместительной гормонотерапии.

По указанным причинам, а также в связи с организационными моментами (не разрешено проводить в амбулаторных условиях из-за норм радиационной безопасности) в Европе радиойодтерапию используют значительно реже.

Таким образом, **в европейских странах в качестве терапии первой линии рекомендовано использовать тиреостатики**. По данным Европейской тиреоидной ассоциации антитиреоидные препараты назначаются в 84% случаев, тогда как тиреоидэктомия выбирается в качестве терапии первой линии всего у 10% пациентов, а радиойодтерапия — только у 6% больных. Если консервативная терапия не оказывает должного эффекта, врачи в 43% случаев прибегают к хирургическому вмешательству, в 25% — выбирают радиойодтерапию, а для трети пациентов (32%) — повторный курс тиреостатиков.

Выбор в пользу тиреостатической терапии в странах Европы обусловлен тем, что позволяет добиться ремиссии со значительно меньшим риском развития гипотиреоза, чем в случае радиойодтерапии и хирургического лечения. Так, по данным литературы **частота достигаемой ремиссии в европейских странах выше, чем в США, и составляет 50–60% через 5–6 лет после проведенного лечения**.

[illegible]



Общепринятым показанием для назначения консервативного лечения являются две клинические ситуации:

- в качестве базового длительного курса лечения в течение 12–18 месяцев (более высокой эффективности можно ожидать у лиц с умеренным увеличением объема ЩЖ);
- для достижения эутиреоза перед оперативным лечением и радиоiodотерапией.

Украина, традиционно ориентируясь на европейские стандарты диагностики и лечения, разделяет основные европейские подходы к терапии. Первой линией в лечении гипертиреоза в нашей стране является назначение тиреостатиков. При выборе конкретного препарата, безусловно, будет не лишним учитывать опыт европейских коллег.

В качестве основных тиреостатических препаратов на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используются тионамиды: карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил.

Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении действия тиреоидной пероксидазы, окисления йода, йодирования тиреоглобулина и конденсации йодтирозинов [2]. Другими словами, они блокируют выработку гормонов ЩЖ, что дает возможность проводить коррекцию гиперфункции ЩЖ независимо от ее этиологии. **В Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и ряде других стран именно карбимазол является препаратом первого выбора среди тиреостатиков.** Карбимазолу часто отдают предпочтение из-за удобства его применения — всего один раз в сутки, что существенно повышает комплаенс. Согласно современным рекомендациям АТА/ААСЕ (2011) пропилтиоурацил следует использовать только у беременных в первом триместре и при непереносимости тиамазола и карбимазола, принимается он 3 раза в сутки [7]. Говоря о переносимости лечения тиреостатиками, следует отметить важное преимущество карбимазола по сравнению с тиамазолом. Хотя прямое сравнение препаратов не проводилось, однако есть данные Кокрановского обзора, о том, что **более благоприятный профиль безопасности имеет карбимазол.**

В начале лечения доза карбимазола составляет 20–40 мг. Дозу титруют в зависимости от выраженности гиперфункции ЩЖ до достижения эутиреоидного состояния пациента, чтобы снизить риск гипотиреоза. Дальнейшее лечение проводят одним из двух способов. В первом случае после достижения эутиреоидного состояния можно снизить дозу препарата до поддерживающей — 5–15 мг в сутки. Такую терапию продолжают на протяжении 12–18 месяцев. У детей длительность терапии тиреостатиками может быть больше 2 лет. При этой схеме рекомендован постоянный контроль функции ЩЖ с соответствующей коррекцией дозы для поддержания эутиреоидного состояния. Технически более простым является режим блокирования — замещения. В таком случае пациент продолжает принимать дозу тиреостатика, которая обеспечила достижение эутиреоидного состояния (15–20 мг в сутки), и дополнительно — 25–50 мкг тироксина в сутки с целью исключения риска развития гипотиреоза. Есть мнение, что второй подход более эффективен с точки зрения снижения

риска рецидива, но, в то же время, этот подход ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений.

Критерием адекватности терапии гипертиреоза является стойкое поддержание нормального уровня Т4 и ТТГ в течение 1 года после завершения лечения, что расценивается как наступление ремиссии [8, 9].

Карбимазол, хорошо зарекомендовавший себя в Европе, в Украине используется с 2013 года.

Карбимазол (1-метил-2-тио-3-карбетоксиимидазол) является неактивным соединением, но после абсорбции в желудочно-кишечном тракте он полностью конвертируется в активную форму и оказывает должное терапевтическое воздействие. **Замена тиамазола на карбимазол сопровождается уменьшением побочных эффектов и исчезновением имеющихся аллергических проявлений, что и позволяет больным продолжить лечение ДТЗ [10].** Во многих странах для лечения гипертиреоза доступны оба препарата, как тиамазол, так и карбимазол. Это позволяет врачу-практику выбрать наиболее подходящий препарат с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, переносимости терапии и удобства применения.

В течение последнего года многим отечественным эндокринологам уже удалось получить опыт использования одного из самых часто назначаемых тиреостатиков в мире — карбимазола. Этот препарат применяется уже много десятилетий, он всесторонне изучен и является препаратом первого выбора при гипертиреозе во многих странах мира. **В Австралии, например, карбимазол — единственный рекомендованный сегодня представитель группы тионамидов, внесенный в протоколы лечения гипертиреоза.**

В Украине карбимазол представлен единственным лекарственным средством — препаратом ЭСПА-КАРБ, который производится в Германии. Для большего удобства применения на разных этапах антитиреоидной терапии ЭСПА-КАРБ доступен в двух дозировках — 5 мг и 10 мг. Важным преимуществом препарата ЭСПА-КАРБ по сравнению с другими антитиреоидными лекарственными средствами является его экономическая доступность широкому кругу украинских пациентов при высокой эффективности.

Совсем недавно в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины проведено исследование по оценке спектра действия, терапевтической эффективности и переносимости препарата ЭСПА-КАРБ в сравнении с тиамазолом (Мерказолил — «Здоровье») [12]. В исследовании участвовало 55 пациентов в возрасте 23–68 лет со впервые выявленным тиреотоксикозом. В результате проведенной работы установлена большая эффективность карбимазола в сравнении с тиамазолом, проявляющаяся:

- более быстрым достижением клинического эффекта и компенсации тиреотоксикоза;
- уменьшением объема ЩЖ (рис. 1);
- более выраженным снижением уровня антител к рецепторам ТТГ (рис. 2);
- снижением уровня свободных Т3 и Т4 (рис. 3);

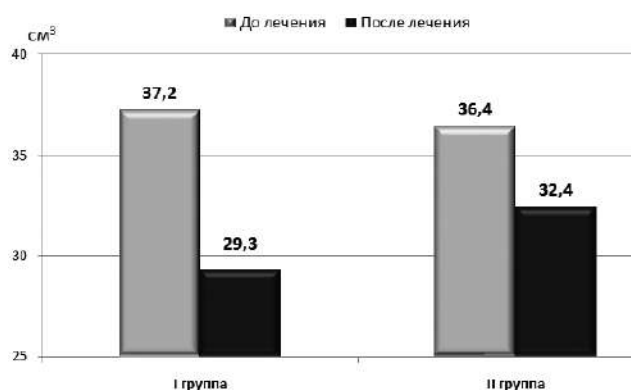


Рис. 1. Изменения среднего объема ЩЖ у больных ДТЗ I группы (карбимазол) и II группы (тиамазол) под влиянием лечения [12]

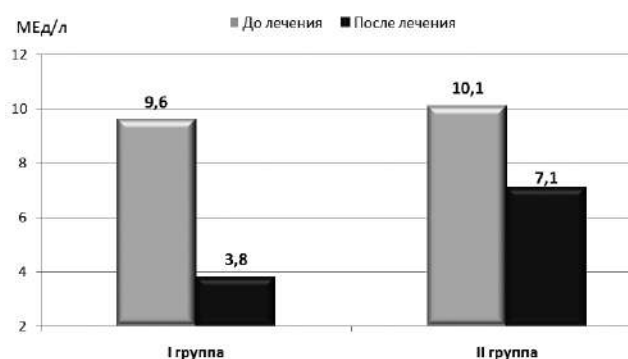


Рис. 2. Динамика показателей концентрации антител к рецепторам ТТГ у больных ДТЗ I и II групп под влиянием лечения [12]

• большим числом пациентов, у которых отмечена нормализация уровня ТТГ через 6 месяцев лечения (рис. 4) [12].

Показано, что использование карбимазола способствовало уменьшению суточной дозы тиреостатических препаратов у больных ДТЗ.

У больных ДТЗ на фоне лечения карбимазолом наблюдалось повышение количества Т-лимфоцитов супрессоров.

С учетом того, что длительность действия карбимазола непосредственно связана с концентрацией активного вещества в ЩЖ, а не с периодом полувыведения из плазмы крови, это приводит к увеличению антитиреоидной активности препарата, а также способствует суточной длительности действия и возможности применять карбимазол 1 раз в сутки.

Таким образом, представленные положительные аспекты действия карбимазола позволяют рекомендовать его для широкого использования у пациентов с синдромом тиреотоксикоза.

Следует обратить внимание, что в лечении гипертиреоза важна как переносимость лечения с учетом его длительности (18–24 месяца), так и его результаты: быстрая нормализация уровней тиреоидных гормонов, уменьшение активности аутоиммунного процесса. Данные показатели непосредственно влияют на общее состояние пациентов на фоне лечения и прогноз заболевания. В связи с этим, преимущества ЭСПА-КАРБА как в переносимости, так и в скорости эффекта помогут облегчить состояние многих больных с гипертиреозом, а также ускорить излечение заболевания.

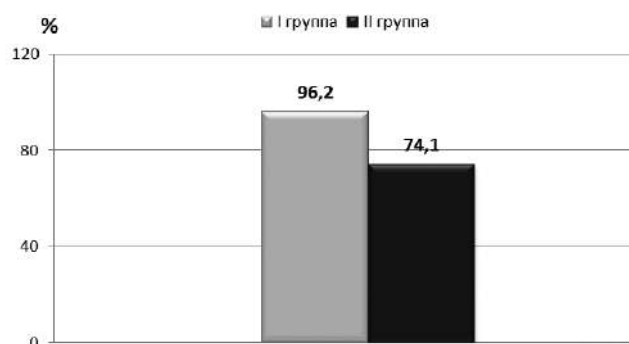


Рис. 3. Количество больных, которые достигли нормализации содержания периферических гормонов (свободного Т4 и Т3) через 90 дней наблюдения ($p < 0,05$) [12]

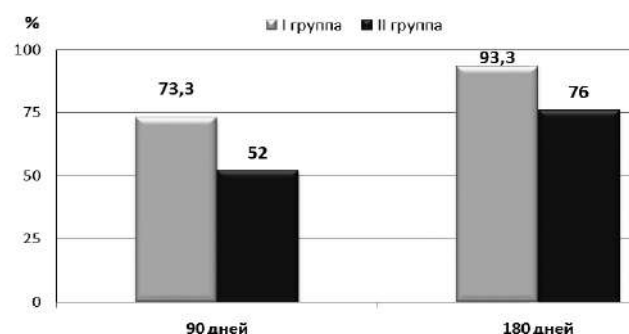


Рис. 4. Количество больных, которые достигли нормального уровня ТТГ в I и II группах [12]

Список литературы

1. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003–2005 [Text] / M. Abraham-Nordling, O. Törning, M. Lantz [et al.] / Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158. – P. 823–827.
2. Петунина Н.А. Болезни щитовидной железы [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 2016 с.
3. Тронько М.Д. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік [Текст] / М.Д. Тронько // Ендокринологія. – 2014. – Т. 17, №1. – 36 с.
4. Кравчун Н.А. Гипертиреоз: клиника, диагностика, терапия [Текст] / Н.А. Кравчун // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2013. – №6. – С. 5–9.
5. Кравчун Н.А. Диффузный токсический зоб, классические и атипичные формы (клиника, диагностика, лечение) [Текст] / Н.А. Кравчун // Пробл. эндокрин. патології. – 2006. – №2. – С. 88–94.
6. 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Харьков: С.А.М., 2009. – 948 с.
7. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists [Text] / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 456–520.
8. Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии [Текст] / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, №6. – С. 44–49.
9. Мкртумян А.М. Заболевания щитовидной железы. Руководство для врачей / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, Н.А. Петунина. – М.: Медфорум, 2012. – 128 с.
10. Паньків В.І. Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба [Текст] / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокринологічний журн. – 2013. – №3 (51). – С. 1–7.
11. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review) [Text] / P. Abraham, A. Avenell, S.C. McGeoch [et al.] // The Cochrane Library. – 2010. – Issue 1.
12. Паньків В.І. Порівняльна оцінка ефективності препарату ЕСПА-КАРБ у лікуванні хворих із гіпотиреозом [Текст] / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокринологічний журн. – 2014. – №4 (60). – С. 93–98.
