

О.А. Гончарова, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

## КАРБИМАЗОЛ в лечении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза: рекомендации ЕТА (2018)

**Амиодарон (Ам) – активно применяемый антиаритмический препарат III класса. Обладает свойствами, присущими для препаратов всех четырех классов: блокирует натриевые каналы, оказывает неконкурентное  $\beta$ -адреноблокирующее действие, подавляет медленные кальциевые каналы, обладает  $\alpha$ -блокирующим эффектом. В настоящее время Ам используется для первичной профилактики желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти, а также для поддержания синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей форме фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности.**

Несмотря на высокую эффективность и доказанную способность влиять на отдаленный прогноз, Ам обладает значимыми побочными экстракардиальными действиями, среди которых большое значение уделяют развитию дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), усугубляющей течение сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Необходимость применения «нагрузочных» доз препарата, внутривенное введение больших доз, использование пролонгированных форм для перорального приема обуславливают значимое влияние Ам на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов, а также инициацию патологии ЩЖ.

### Этиопатогенез

Являясь жирорастворимым производным бензофурана, Ам содержит 37% йода, то есть в одной таблетке препарата (200 мг) содержится 75 мг йода, структурно подобного гормонам ЩЖ, но не

обладающего их свойствами. Известно, что в ходе метаболизма 200 мг Ам высвобождается 6-9 мг неорганического йода, что в 50-100 раз превышает суточную потребность организма в данном микроэлементе. Высокая липофильность, большой объем распределения приводят к накоплению препарата во многих органах и тканях, поэтому даже после прекращения приема Ам его выведение из организма занимает несколько месяцев, а концентрация йода нормализуется только спустя 6-9 мес после отмены.

Поступая в организм, Ам включается в обмен и регуляцию тиреоидных гормонов на разных уровнях: блокирует органификацию йода, способствует снижению синтеза тироксина (эффект Вольфа-Чайкова), блокирует дейодиназу 2 типа, нарушая тем самым конверсию  $T_4$  в  $T_3$ , блокируя захват  $T_4$  и  $T_3$  кардио- и гепатоцитами. Все это приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард, поэтому

под влиянием Ам миокард становится более рефрактерным к эффектам этих биологически активных веществ.

Избыточное поступление йода в организм приводит к повышению йодирования тиреоглобулина и нарушению его иммуногенных свойств, что способствует развитию аутоиммунных реакций. По данным литературы, примерно у 15-20% пациентов, получавших Ам, развился тиреотоксикоз (Ам-индуцированный тиреотоксикоз, АИТ) или гипотиреоз (Ам-индуцированный гипотиреоз, АИГ). Тип дисфункции ЩЖ частично зависит от обеспеченности йодом, поскольку АИГ чаще развивается у лиц, проживающих в регионах с избыточным содержанием йода, а АИТ – с дефицитом йода. АИТ, как и АИГ, может возникнуть на любом этапе лечения Ам и даже через длительный срок после его отмены.

### Рекомендации ЕТА (2018)

Диагностика, классификация и лечение Ам-ассоциированной дисфункции ЩЖ (ААДЩЖ), в частности АИТ, часто является сложной задачей, о чем свидетельствуют данные экспертов-тиреоидологов, представленные в нескольких последних обзорах. До сих пор не установлены предикторы ААДЩЖ, а продолжающийся рост кардиологической патологии, следовательно, и увеличение назначений, потребления Ам делают проблему ААДЩЖ особенно актуальной.

Учитывая вышеперечисленные нюансы, представители Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) разработали практические рекомендации по лечению ААДЩЖ, основанные на данных доказательной медицины. Рабочая группа использовала градации «мы рекомендуем», указывая на сильную рекомендацию, либо «мы предлагаем» для слабых рекомендаций. Оценивалось также качество рекомендаций:  $\emptyset$  – очень низкое качество,  $\emptyset\emptyset$  – низкое,  $\emptyset\emptyset\emptyset$  – среднее,  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$  – высокое.



О.А. Гончарова

В рекомендациях ЕТА (2018) предложено классифицировать АИТ на два типа. АИТ 1 типа представляет собой форму йод-индуцированного гипертиреоза, вызванную чрезмерным, неконтролируемым биосинтезом тиреоидных гормонов автономно функционирующей тканью ЩЖ в ответ на избыточное поступление йода, что чаще развивается при узловом зобе, болезни Грейвса. Под АИТ 2 типа понимают развитие деструктивного тиреоидита, возникающего, как правило, в нормальной ЩЖ. В большинстве случаев эта патология развивается в регионах с нормальным обеспечением йода и является самой распространенной формой АИТ (табл.). Эксперты ЕТА выделяют также смешанный и неопределенный тип АИТ, при котором имеются признаки обеих форм.

Одним из камней преткновения остается вопрос о целесообразности продолжения приема Ам при развитии АИТ. Ответ на этот вопрос пока точно не определен в связи с отсутствием убедительной и достаточной доказательной базы как в поддержку приема Ам, так и против дальнейшего использования препарата. Эксперты рекомендуют индивидуально решать необходимость продолжения терапии Ам, учитывая мнение как кардиологов, так и эндокринологов. Безусловно, пациентам, находящимся в критично тяжелом состоянии, прием этого антиаритмического препарата следует продолжать, но при относительно удовлетворительном состоянии сердечно-сосудистой системы (у пациентов легкой и средней степени тяжести) следует рассмотреть возможность отмены Ам.

Эксперты сформулировали несколько положений, регламентирующих лечение больных АИТ. Пациентам с АИТ 1 типа рекомендуется назначить антитиреоидные препараты (карбимазол, метимазол, пропилтиоурацил). При этом дозы тиреостатиков несколько превышают дозировки, используемые для лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ). В случае отмены Ам проводить радиойодтерапию можно после нормализации экскреции йода с мочой – через 6-12 нед. В отдельных случаях сразу назначается тиреоидэктомия.

**Еспа-карб®**  
КАРБИМАЗОЛ

*Європейське лікування гіпертиреозу за доступною ціною*

- Багаторічний досвід застосування в європейських країнах
- Входить в міжнародні протоколи лікування гіпертиреозу\*
- Більш сприятливий профіль безпеки лікування
- Можливість гнучкого підбору дозування
- Науково доведена ефективність\*

10€ 5€

Еспа-карб® таблетки 10 мг

Еспа-карб® таблетки 5 мг

esparma

Таблица. Характеристика двух основных форм амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АИТ 1 и 2 типов)		
	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Сопутствующая тиреоидная патология	Присутствует	Как правило, отсутствует <sup>1</sup>
Цветовая доплерография	Повышенная васкуляризация	Отсутствие гиперваскуляризации
Поглощение радиоактивного йода ЩЗ	Низкое/нормальное/повышенное <sup>2</sup>	Пониженное
Тиреоидные аутоантитела	Присутствуют, если АИТ обусловлен болезнью Грейвса	Как правило, отсутствуют <sup>3</sup>
Временной промежуток от начала получения Ам до дебюта заболевания	Короткий (в среднем 3 мес)	Длинный (в среднем 30 мес)
Спонтанная ремиссия	Нет	Возможно
Последующее развитие гипотиреоза	Нет	Возможно
Медикаментозная терапия первой линии	Антитиреоидные препараты <sup>4</sup>	Пероральные глюкокортикоиды
Последующая радикальная терапия (радиойодтерапия или тиреоидэктомия)	Обычно проводится	Не проводится

Примечания: <sup>1</sup> – небольшое увеличение объема ЩЖ может присутствовать; <sup>2</sup> – в насыщенных йодом участках всегда понижено; <sup>3</sup> – наличие антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе не позволяют диагностировать АИТ 1 типа; <sup>4</sup> – антитиреоидные препараты (тионамиды) могут применяться совместно (в течение нескольких недель) с перхлоратом натрия.



Лечение АИТ 2 типа отличается от такового при АИТ 1 типа. В данном случае предусмотрено назначение преднизолона. Именно преднизолон признан наиболее эффективным для терапии АИТ 2 типа. Начальная доза преднизолона должна составлять не менее 30 мг/сут, впоследствии предусматривается ее снижение при достижении клинического и/или биохимического эутиреоза. Если АИТ приводит к ухудшению ССЗ, то требуется тиреоидэктомия.

Учитывая сложность диагностики смешанной формы АИТ, эксперты ЕТА предусматривают два подхода для ведения таких больных. Первый предполагает назначение стартовой терапии с использованием тионамидов, перхлората натрия, как в случае с АИТ 1 типа. Если на протяжении 4-6 нед указанная терапия не позволила добиться значимого улучшения самочувствия, то следует добавить глюкокортикоиды (ГК). Второй подход подразумевает безотлагательную инициацию комбинированной терапии (тионамид, перхлорат натрия, ГК). Тиреоидэктомия проводится в случае неэффективности комбинированной терапии (рис.).

Карбимазол (ЭСПА-КАРБ) быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте и только после этого превращается в активную форму – тиамазол, действующую в дальнейшем уже по вышеописанному принципу. Такое поэтапное высвобождение действующего вещества непосредственно в организме более физиологично и позволяет значительно снизить риск возникновения нежелательных явлений или полностью предотвратить их появление. Поэтому терапия карбимазолом предпочтительнее и ассоциируется с более высокой эффективностью и лучшим профилем безопасности. Применение хорошо переносимого препарата карбимазола (ЭСПА-КАРБ) позволяет назначать его длительно, успешнее завершить необходимый курс лечения и достичь клинической ремиссии гипертиреоза.

Одной из основных проблем медикаментозной терапии ДТЗ является высокая частота рецидивов заболевания после окончания лечения. В Великобритании для лечения ДТЗ в качестве тионамида применяется исключительно карбимазол. Результаты проведенного в Великобритании исследования частоты рецидивов

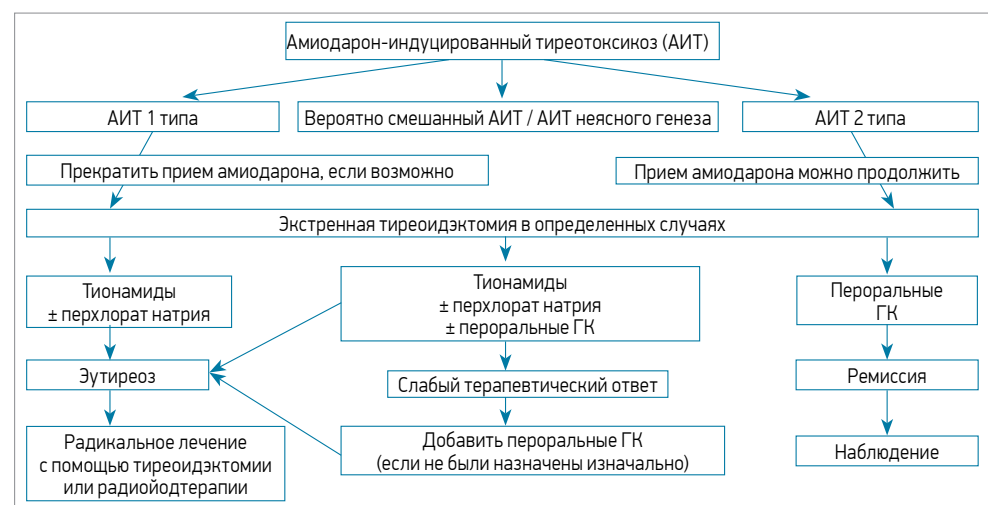


Рис. Алгоритм ведения пациентов с АИТ

#### Рекомендации ЕТА (2018)

Согласно патогенетическому механизму, в тех случаях, когда показана медикаментозная терапия АИТ 1 типа, рекомендовано применять анти-тиреоидные препараты (карбимазол, метимазол или пропилтиоурацил).

#### Лечение АИТ 1 типа: карбимазол предпочтительнее

Среди препаратов, рекомендованных ЕТА для лечения АИТ 1 типа, большое внимание уделяется тионамидам и перхлорату калия. Учитывая отсутствие перхлората калия на фармацевтическом рынке Украины, отечественные эндокринологи широко используют в своей практической деятельности тионамиды (карбимазол, метимазол), действие которых обусловлено ингибированием двух стадий биосинтеза тиреоидных гормонов – органификации и конденсации. Тионамиды конкурируют с остатками тирозола в молекуле тиреоглобулина в процессе окисления йода.

В нашей стране накоплен продолжительный опыт использования тиреостатика метимазола (синоним – тиамазол) для лечения синдрома тиреотоксикоза. Однако при использовании тиамазола в клинической практике есть несколько значимых нюансов. Поступая в организм в активном виде, метимазол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, кумулируется в ткани ЩЖ, где ингибирует две стадии биосинтеза тиреоидных гормонов. Такие фармакодинамические особенности обуславливают высокую вероятность развития аллергических реакций, появление тенденции к лейкопении, затрудняющих проведение тиреостатической терапии. Длительная работа над улучшением переносимости метимазола (тиамазола) привела к созданию иной молекулы – карбимазола (в Украине присутствует единственный препарат карбимазола под торговым названием ЭСПА-КАРБ, esparma GmbH, Германия).

ДТЗ через 2 года после окончания лечения оценивались именно после терапии карбимазолом. Пациенты принимали карбимазол в дозе 20-50 мг/сут в течение 18 (1-я группа) или 42 (2-я группа) мес с последующим снижением дозы препарата до 5-15 мг в течение 3 мес для поддержания эутиреоза. Спустя 2 года после окончания терапии карбимазолом частота рецидивов в 1-й группе составила 36%, во 2-й группе – 29%. Основываясь на полученных результатах, исследователи констатировали, что оптимальная длительность медикаментозной терапии карбимазолом больных ДТЗ составляет 18 мес, так как частота рецидивов заболевания в 1-й и 2-й группах оказалась статистически недостоверной.

Наблюдая за больными АИТ, во многом сходном с ДТЗ, необходимо большое внимание уделять вторичной и третичной профилактике – предупреждению развития осложнений и фатального исхода соответственно. Мероприятия вторичной профилактики предусматривают повышение осведомленности врачей и пациентов об Ам и содержащемся в нем йоде как о факторе риска развития АИТ. При проведении терапии Ам необходимо осуществлять жесткий контроль за функциональным и структурным состоянием ЩЖ, своевременно осуществлять коррекцию тиреоидного статуса. Карбимазол (ЭСПА-КАРБ) – анти-тиреоидный препарат, рекомендованный для лечения АИТ 1 типа, который характеризуется высокой эффективностью и наиболее благоприятным профилем переносимости среди тионамидов.

#### ДАЙДЖЕСТ

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

### Вторичный гипокортицизм вследствие внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов

Наиболее частой причиной подавления функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси является системное применение глюкокортикоидов (ГК).

**Клинический случай.** У 14-летнего мальчика с ювенильным идиопатическим артритом, получавшим внутрисуставные инъекции ГК в течение последних 3 лет, появились лихорадка, общая слабость, тошнота и боли в животе. Стимуляция низкими дозами тетракозактида выявила низкий надпочечниковый резерв, что свидетельствует о вторичном гипокортицизме. Временная заместительная терапия гидрокортизоном улучшила состояние пациента.

**Выводы.** Внутрисуставные инъекции ГК могут стать причиной потенциально опасного для жизни подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Wojcik M. et al. Secondary Adrenal Insufficiency due to Intra-articular Glucocorticoid Injections. Indian Pediatr 2019.

### Синдром задней обратимой энцефалопатии как осложнение диабетического кетоацидоза

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) представляет собой доброкачественный обратимый подкорковый вазогенный отек мозга.

**Клинический случай.** Девочка 13 лет через 4 дня после нормализации состояния (нарушение было вызвано диабетическим кетоацидозом) госпитализирована с головной болью, измененной чувствительностью, судорогами и потерей зрения. При поступлении не выявлено артериальной гипертензии, биохимических нарушений. Магнитно-резонансная томография головного мозга показала гиперинтенсивные участки в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе лобно-теменно-затылочных долей с обеих сторон, что свидетельствовало о возможном диагнозе нормотензивного PRES.

**Результаты.** Достигнуто полное выздоровление без последствий с дальнейшей нейропротекцией и выжидательной тактикой лечения.

**Выводы.** Своевременное выявление PRES при диабетическом кетоацидозе способствует надлежащему лечению и благоприятному прогнозу.

Sathyanarayana S.O. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Complicating Diabetic Ketoacidosis. Indian Pediatr 2019.

### Неврологические изменения при СД 1 типа у подростков

Сахарный диабет (СД) – это группа хронических нарушений обмена веществ, характеризующихся высоким уровнем глюкозы в крови. Среди детей и подростков наблюдается повышенная распространенность СД 1 типа с его неблагоприятными осложнениями, особенно микрососудистого характера (ретинопатия, нефропатия и нейропатия), которые могут вызывать множественные повреждения органов. Целью данного исследования было изучить связь между СД и поражениями нервной системы.

**Методы.** В исследовании приняли участие 59 детей (в возрасте от 8 до 18 лет) с СД 1 типа, которые были случайным образом разделены на две группы. Все участники прошли комплексное обследование.

**Результаты.** Было отмечено повреждение мотонейронов как верхних, так и нижних конечностей. Кроме того, отмечались парестезии верхних и нижних конечностей.

**Выводы.** Неврологическая оценка детей с СД 1 типа должна быть рутинным обследованием с целью раннего выявления осложнений, которые могут оказывать серьезное негативное влияние на здоровье ребенка.

Almenabbawy K. et al. Neurological Alterations in Type 1 Diabetes Mellitus Among Adolescents. J Med Sci 2019.

### Влияние тиреоидита на поглощение <sup>131</sup>I во время абляционной терапии дифференцированного РЩЖ

Терапия дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), как правило, включает тиреоидэктомию с последующей радиоiodабляцией; в большинстве случаев пациенты имеют хороший прогноз. Предполагается, что возможно ограничить объем терапии, не уменьшая при этом ее эффективность.

**Методы.** Было проведено ретроспективное когортное исследование поглощения радиоактивного йода при визуализации после радиоiodабляции в рамках лечения дифференцированного РЩЖ у пациентов с тиреоидитом и без такового. Все участники с тиреоидитом подвергались радиоiodабляции после тиреоидэктомии в одном медицинском центре в период 2012-2015 гг.

**Результаты.** Из 135 включенных в исследование 98 пациентов получили абляционную дозу 1100 МБк. В этой группе по результатам гистологии у 35 лиц был выявлен тиреоидит, из них у 13 (37,1%) при постабляционном сканировании, по оценке специалиста, который не был информирован о наличии/отсутствии тиреоидита у испытуемых, зафиксирован низкий уровень поглощения йода или отсутствие поглощения. Вместе с тем ни у одного из 63 участников без тиреоидита не отмечалось подобных особенностей (p<0,0001). В целом 37 пациентов получили абляционную дозу 3000 МБк, у 15 из них был диагностирован тиреоидит, у 5 (33,3%) имел место низкий уровень поглощения <sup>131</sup>I или же отсутствие поглощения последнего в отличие от группы (n=22) без тиреоидита, в которой не зарегистрировано ни одного случая нарушения поглощения <sup>131</sup>I (p=0,008).

**Выводы.** Сопутствующий тиреоидит может негативно влиять на поглощение радиоактивного йода при лечении дифференцированного РЩЖ. Принимая во внимание хороший прогноз у этой группы пациентов, может потребоваться модификация данного этапа терапии. Необходимы большие проспективные когортные исследования, чтобы определить, оказывает ли эта особенность достоверное влияние на смертность вследствие РЩЖ.

Lim E. et al. Impact of thyroiditis on <sup>131</sup>I uptake during ablative therapy for differentiated thyroid cancer. Endocr Connect 2019.

Подготовила Дарья Мазепина