

## Менеджмент пацієнта з тиреотоксикозом: реальна клінічна практика



Протягом майже 15 років існування «Міжнародного ендокринологічного журналу» час від часу в черговому числі нашого видання з'являлися матеріали під рубрикою «Вітальня журналу» — головний редактор професор Володимир Іванович Паньків брав інтерв'ю у відомих ендокринологів із різних куточків світу. У цьому номері ми вирішили запропонувати читачам наше інтерв'ю із самим Володимиром Івановичем Паньківим, професором, відомим ендокринологом в Україні та за кордоном, членом Європейської тиреоїдної асоціації, завідувачем відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Тим більше, що 25 травня відзначається Всесвітній день щитоподібної залози, проблеми захворювання якої багато років знаходяться в колі професійних науково-практичних інтересів професора В.І. Паньківа.

— Шановний Володимире Івановичу, відомо, що у світі нараховується понад 200 млн людей із підвищеною функцією щитоподібної залози (ЩЗ). При цьому поширеність синдрому тиреотоксикозу (число всіх зареєстрованих хворих за рік) в Україні в 2015 р. становила 120,1 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз (число вперше виявлених хворих за рік) у 2014 р. становила 11,5 на 100 тис. населення із щорічним приростом числа зареєстрованих хворих на 5 %. Які захворювання щитоподібної залози призводять до тиреотоксикозу і якою є сучасна тактика та стратегія лікування таких пацієнтів?

— Дійсно, це дуже актуальна проблема не тільки в Україні, а й у світі, тому потребує серйозного підходу до її вирішення. Від різних захворювань щитоподібної залози страждає не менше третини населення земної кулі. Щорічно 25 травня, у Всесвітній день щитоподібної залози, у різних країнах світу проводяться заходи з метою підвищити рівень інформованості населення про захворювання ЩЗ, методи їх лікування і профілактики.

Тиреотоксикоз залишається однією з найбільш драматичних сторінок тиреоїдології. Гіперфункція ЩЗ завжди небезпечніша і складніше контролюється, ніж гіпофункція. У більшості випадків тиреотоксикоз пов'язаний з дифузним токсичним зобом (ДТЗ), або хворобою Грейвса (Базедова). Це захворювання перебігає в багатьох випадках доволі тяжко, завдає фізичних та психологічних страждань і може призвести до розвитку небезпечних ускладнень. ДТЗ часто розвивається в молодому віці, іноді неправильна тактика лікування згубно впливає на подальше життя хворого. Багато проблемних питань постає перед лікарями і за наявності ендокринної орбітопатії. Дифузний токсичний зоб як основна причина тиреотоксикозу і через два століття після його опису все ще приховує чимало таємниць, адже в нашому арсеналі немає таких методів лікування, які б претендували на етіотропність.

Слід зазначити, що сучасна лікувальна тактика щодо захворювань ЩЗ за останні десятиліття помітно не змінилася і нараховує три основні методи: консервативна терапія антитиреоїдними препаратами, терапія радіоактивним йодом та хірургічне лікування. На жаль, частина ситуацій, пов'язаних з тиреотокси-

козом, зумовлює необхідність видалення ЩЗ із подальшим призначенням замісної терапії гіпотиреозу. В Україні практично недоступний один із основних методів лікування тиреотоксикозу — терапія радіоактивним йодом. Не на належному рівні співпраця ендокринних хірургів та ендокринологів, що призводить до виконання часткових резекцій ЩЗ і не відповідає сучасним уявленням про патогенез цієї патології і можливостям замісної терапії.

— **Що є першопричиною дифузного токсичного зоба і які клінічні симптоми притаманні цій патології?**

— Першопричина ДТЗ перебуває поза щитоподібною залозою. Антитіла, що її стимулюють, виробляються клітинами імунної системи. Сама ж ЩЗ є мішенню для антитіл, причому не єдиною. ДТЗ — це системне автоімунне захворювання, причиною якого є порушення функціонування імунної системи внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), і клінічно воно проявляється ураженням ЩЗ із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією: порушенням з боку серцево-судинної системи, схудненням на фоні підвищеного апетиту, тремором, ендокринною офтальмопатією (ЕО), претибіальною мікседемою, акропатією. Тиреотоксикоз — страждання не лише фізичне, більшість пацієнтів зазнають значних емоційних переживань, у тому числі у зв'язку зі змінами зовнішнього вигляду при ендокринній орбітопатії.

— **Ви зауважили, що дифузний токсичний зоб — це, по суті, не лише хвороба щитоподібної залози, а хвороба імунної системи. У чому ж полягає унікальність цієї патології?**

— Дійсно, це унікальна патологія, при якій антитіла справляють стимулюючий вплив на діяльність конкретного органа — щитоподібної залози. Синдром тиреотоксикозу обумовлений надмірним умістом тиреоїдних гормонів у крові і їх токсичною дією на різні органи і тканини. У більшості випадків найбільше клінічне значення при тиреотоксикозі з дифузним зобом має ураження ЩЗ.

Без розумного осмислення всіх процесів, що відбуваються при цьому хронічному небезпечному захворюванні, із наслідками якого пацієнтам часто доводиться співіснувати все життя, без правильної тактики і стратегії лікування обійтися в сучасній медицині неможливо.

— **У системі PubMed ми не знаходимо посилань на сучасні джерела літератури за терміном «дифузний токсичний зоб». У чому причина таких розбіжностей?**

— В Україні все ще традиційно використовується термін «ДТЗ», не позбавлений певних недоліків. По-перше, він характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) і функціональні (токсичний зоб) зміни ЩЗ, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого — воно не завжди дифузне. Крім того, дифузне збільшення ЩЗ у поєднанні з тиреотоксикозом тра-

пляється і при інших її захворюваннях. Використання ширшого терміна «хвороба», а не просто «токсичний зоб» більш виправдане, оскільки він більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу. До того ж майже в усьому світі використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних країнах — «хвороба Базедова».

— **Які можливості діагностики хвороби Грейвса на різних рівнях надання медичної допомоги?**

— Беручи до уваги генетичні чинники, а також те, що стрес став постійним супутником повсякденного життя, спеціалісту первинної ланки необхідно бути дуже уважним до симптомів, що можуть свідчити про наявність тиреотоксикозу у пацієнта. Скарги людини на відчуття постійного серцебиття, пітливість, тремтіння в тілі, схуднення, слабкість, дратівливість та підвищену збудливість — це серйозний привід для сімейного лікаря запідозрити тиреотоксикоз. При огляді слід звернути увагу на тремор рук, тахікардію (упродовж принаймні 15–20 хв), порушення ритму серця, дифузну пітливість, збільшення ЩЗ, зміну очей, пропальпувати ЩЗ для визначення її розмірів і консистенції. Для підтвердження діагнозу лікар направляє пацієнта на визначення рівня ТТГ і ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, а при їх змінах — на консультацію до лікаря-ендокринолога.

Найпростішим інформативним, безпечним і неінвазивним методом дослідження ЩЗ є УЗД, що дозволяє з великою точністю визначати її розміри, об'єм і структуру. Висновок УЗД повинен мати описовий характер і не містити клінічного діагнозу.

На вторинному рівні лікар-ендокринолог підтверджує наявність клінічних симптомів тиреотоксикозу і при зниженому рівні ТТГ направляє пацієнта на визначення рівнів вільного тироксину і вільного трийодтироніну, антитіл до рецептора ТТГ.

У подальшому можливе направлення до установ вищого рівня для дообстеження і лікування із застосуванням високотехнологічних видів медичної допомоги (за наявності вузлів у тканині ЩЗ — тонкоголкова пункційна біопсія і цитологічне дослідження; за умов тяжких ускладнень тиреотоксикозу — фібриляції передсердь, серцевої недостатності, великих розмірів зоба зі зміщенням органів, при ендокринній орбітопатії, загрози тиреотоксичного кризу — КТ або МРТ органів шиї і середостіння; холтерівський моніторинг ЧСС, ЕхоКГ, УЗД і КТ орбіт, хірургічне лікування).

При тиреотоксикозі, як завжди, проблемою першого рівня є диференціальна діагностика його причин, а подальші дії, на мій погляд, більшою мірою визначаються саме причиною гіперфункції і характером змін самої ЩЗ, аніж ступенем зниження рівня ТТГ.

— **Яка роль лабораторних методів у діагностиці синдрому тиреотоксикозу?**

— Розрізняють субклінічний тиреотоксикоз (нормальні рівні вільного тироксину і трийодтироні-

ну при зниженому рівні ТТГ гіпофіза) і маніфестний (явний) тиреотоксикоз (підвищені рівні вільного тироксину і трийодтироніну при зниженому рівні ТТГ гіпофіза).

Діагностика ендегенного субклінічного гіпертиреозу ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не на клінічних критеріях. Виділяють дві категорії ендегенного субклінічного гіпертиреозу: першу — при рівні ТТГ 0,1–0,39 мМО/л і другу — при рівні ТТГ < 0,1 мМО/л. При цьому слід виключити причини транзиторного зниження ТТГ, не пов'язані з ендегенним субклінічним гіпертиреозом (прийом пригнічуючих ТТГ препаратів, недостатність гіпофіза або гіпоталамуса, психічні хвороби і синдром еутиреоїдної патології). Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ при концентрації гормонів ЩЗ в межах або на верхній межі нормального діапазону мають бути обстежені через 2–3 місяці.

**— У чому полягає інформативність імунологічних маркерів, і зокрема специфічного маркера хвороби Грейвса — рівня антитіл до рецептора ТТГ?**

— Антитіла до рецептора ТТГ виявляють практично в усіх хворих на автоімунний тиреотоксикоз автоімунного генезу. У процесі лікування або під час спонтанної ремісії захворювання антитіла можуть знижуватися, зникати або змінювати свою функціональну активність, набуваючи блокуючих властивостей.

Рецептор ТТГ містить домен і для стимулюючих, і для блокуючих автоімунних антитіл. При хворобі Грейвса стимулюючі імуноглобуліни, зв'язуючись із рецептором, імітують стимуляцію ЩЗ за допомогою ТТГ, що призводить до гіпертиреозу. На сьогодні провідні лабораторії використовують рекомбінантні рецептори ТТГ людини, тому за рахунок визначення саме стимулюючих автоімунних антитіл диференціальна діагностика хвороби Грейвса є найбільш вірогідною. Отже, слід визначати антитіла до рецептора ТТГ не лише для диференціальної діагностики причин тиреотоксикозу, але й для встановлення прогнозу рецидиву хвороби Грейвса, вибору тактики лікування тиреотоксикозу, моніторингу ефективності лікування хвороби Грейвса, ризику неонатального тиреотоксикозу у плода вагітної жінки з активною (тепер або в минулому) хворобою Грейвса.

«Класичні» антитіла (до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази) виявляють у 40–60 % хворих на автоімунний тиреотоксикоз. При запальних і деструктивних процесах у ЩЗ неавтоімунної природи антитіла можуть бути присутніми, але в невисоких титрах. Тому рутинне визначення рівня цих антитіл для діагностики ДТЗ не рекомендується. Їх визначення проводиться лише для диференціальної діагностики автоімунного та неавтоімунного тиреотоксикозу.

**— Яка категорія пацієнтів найбільш уразлива до виникнення ускладнень тиреотоксикозу?**

— Скарги пацієнтів із тиреотоксикозом можуть зайняти цілу сторінку машинопису: від підвищеної

збудливості, емоційної лабільності, плаксивості, занепокоєння, порушення сну, метушливості, порушення концентрації уваги, пітливості, втрати маси тіла до порушень з боку репродуктивної функції, діяльності шлунково-кишкового тракту тощо. Дуже часто хворі скаржаться на м'язову слабкість. При тривалому нелікованому тиреотоксикозі може розвинутися зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що є фактором ризику розвитку переломів. Найбільш уразливі в цьому відношенні жінки в постменопаузі, у яких розвивається зниження кісткової маси за рахунок дефіциту естрогенів. Серйозну небезпеку для осіб похилого віку становить фібриляція передсердь із підвищеним ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень. При тривало існуючому тиреотоксикозі може розвинутися дилатаційна кардіоміопатія зі зниженням функціонального резерву серця і появою симптомів серцевої недостатності.

**— Чи змінилися підходи до лікування захворювань ЩЗ останніми роками? Адже на відміну від цукрового діабету в тиреоїдології проводиться так мало рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень.**

— Наукові та практичні досягнення сучасної ендокринології настільки значні, що кожен лікар зобов'язаний бути з ними знайомий. В ендокринології навряд чи знайдеться що-небудь остаточно вирішене і таке, що не підлягає перегляду. Наша наука так швидко розвивається, що всі раніше видані настанови і керівництва невдовзі можуть бути визнані застарілими. Це думка професора М. Шерешевського, наведена в підручнику «Основи ендокринології» (1936 р.). Перечитуючи в умовах сучасного карантину цю книгу, дізнаємося, що в окремих випадках ефект лікування «базедовиків» спостерігали від застосування молока тиреоїдектомованої кози. Хворий випивав впродовж 3–4 тижнів щоденно все молоко, яке давала коза за добу (близько 1 л). Якщо можливості отримати таке молоко не було, рекомендували сироватку крові тиреоїдектомованої кози (антитиреокрин) по 10–20 крапель тричі на день або в порошках.

Багато чого змінилося з того часу, сьогодні медицина переживає період грандіозних, справді революційних змін, пов'язаних із широким впровадженням в усі сфери охорони здоров'я інноваційних технологій та результатів наукових досліджень. І звичайно, унікальні можливості для діагностики та лікування відкриває персоналізована медицина, яка ґрунтується як на аналізі великих масивів даних, так і на індивідуальному підході до кожного пацієнта.

Чинні на сьогодні клінічні рекомендації слід застосовувати індивідуально для кожного пацієнта залежно від його потреб, що є запорукою успішного лікування. Індивідуальне визначення тактики лікування для конкретного пацієнта є одним із ключових принципів доказової медицини. І хоча в менеджменті тиреотоксикозу залишається багато нез'ясованих питань, але на сучасному рівні ми можемо забезпечити належну якість життя більшості таких пацієнтів.



— **Які ж основні методи лікування підвищеної функції щитоподібної залози? Від чого залежить вибір конкретного методу?**

— Мета лікування підвищеної функції ЩЗ полягає в усуненні клінічних симптомів тиреотоксикозу, досягненні стійкої нормалізації вмісту тиреоїдних гормонів і ТТГ, імунологічної ремісії захворювання при автоімунному тиреотоксикозі. Сьогодні використовують три підходи до лікування ДТЗ: консервативний, оперативний та радіологічний для досягнення стійкого еутиреозу або гіпотиреозу.

Вибір методу лікування залежить від причини та тяжкості захворювання, розміру і розміщення зоба, наявності ендокринної орбітопатії, ускладнень і супутньої патології, практики, що склалася в різних країнах, а також геофізичних особливостей місцевості (вміст йоду в їжі та воді), віку хворого, його побажань. У США основним методом лікування хворих віком старше 25 років залишається застосування радіоактивного йоду з подальшою замісною терапією препаратами тиреоїдних гормонів; рідше здійснюється тиреостатична терапія і ще рідше — операція.

У Європі при вперше виявленому неускладненому ДТЗ зазвичай призначають тиреостатики. Операцію здійснюють лише при тяжкій формі захворювання чи його рецидиві. Радіоактивний йод використовують ще рідше. В Україні дотримуються європейського підходу до лікування ДТЗ, альтернативою тиреостатикам зазвичай вважають операцію, а радіоактивний йод використовується ще рідше, ніж у Європі. Крім того, операцію нерідко проводять через неможливість кваліфікованого спостереження за пацієнтом у процесі консервативного лікування або відмову самого хворого від тривалого лікування.

— **У чому полягає перший етап лікування ДТЗ?**

— Завданням першого етапу лікування завжди залишається досягнення еутиреозу — нормалізації функціонального стану ЩЗ за допомогою тиреостатичних препаратів.

До досягнення еутиреозу на тлі медикаментозної терапії слід обмежити надмірне надходження в організм йоду з контрастними речовинами і лікарськими засобами, виключити кофеїн, припинити паління, обмежити емоційні, психічні і фізичні навантаження. Терапія тиреостатичними препаратами при ДТЗ в більшості випадків використовується як самостійний метод лікування, спрямований на тривале підтримання еутиреоїдного стану. Консервативна терапія використовується також для підготовки до хірургічного лікування чи терапії радіоактивним йодом.

Засобами терапії тиреотоксикозу, які 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 недовіком пропілтіоурацилу є необхідність частішого вживання (через кожні 6 годин), у той час як карбімазол/тіамазол можна вживати

1–2 рази на добу, і, що найважливіше, стійкої ремісії на тлі лікування пропілтіоурацилом вдається досягти приблизно у 10 разів рідше, ніж при терапії карбімазолом/тіамазолом.

— **Яка початкова доза тиреостатичних препаратів?**

— Початкова доза карбімазолу/тіамазолу становить від 30 до 40 мг/добу (у 2–3 прийоми), пропілтіоурацилу — від 300 мг/добу у 3–4 прийоми і залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу. У зазначеній дозі препарат застосовують до досягнення еутиреоїдного ефекту. Терміни компенсації тиреотоксикозу залежать від початкового рівня тиреоїдних гормонів у крові. У більшості випадків для цього необхідно від 3 до 5–8 тижнів. Критерії компенсації: нормалізація клінічного стану хворого, відновлення маси тіла, зникнення тахікардії та інших симптомів захворювання, рівень тиреоїдних гормонів у крові повертається до нормальних значень. Разом із тим концентрація ТТГ може залишатися зниженою (пригніченою) впродовж декількох тижнів і місяців на тлі нормального вмісту тироксину в крові.

До досягнення еутиреозу також доцільно призначити бета-адреноблокатори (пропранолол — до 120 мг/добу в 3–4 прийоми або атенолол — до 100 мг/добу одноразово) для зняття тахікардії та інших адренергічних симптомів.

Після досягнення клінічного еутиреозу дозу карбімазолу/тіамазолу поступово (впродовж 3–4 тижнів) знижують у середньому по 5 мг на тиждень до підтримуючої — 10 мг/добу. Підтримуючу терапію продовжують до 12–18 місяців.

При здійсненні підтримуючої терапії у більш короткий термін різко зростає ймовірність рецидиву захворювання. Через кожні 3–4 місяці слід контролювати клінічний стан хворого, вимірюючи масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, проводити лабораторні дослідження (у тому числі й визначення вітаміну D у сироватці крові). Подібна тактика лікування тиреостатиками застосовується більшістю ендокринологів європейських країн.

— **У чому полягають переваги призначення карбімазолу хворим на ДТЗ?**

— Карбімазол (в Україні зареєстрований тільки один лікарський засіб, що містить діючу речовину карбімазол, — ЕСПА-КАРБ, «esparma GmbH», Німеччина) — антитіреоїдний препарат першого вибору у Великій Британії, Німеччині, Австрії, Франції, Австралії і Новій Зеландії, де він включений до стандартів лікування. В Австралії, наприклад, карбімазол — єдиний рекомендований представник групи тіонамідів, що внесений у протоколи лікування гіпертиреозу. Карбімазол застосовується впродовж тривалого часу для консервативного лікування всіх форм гіпертиреозу.

Карбімазол продемонстрував більш суттєвий ефект від лікування порівняно з тіамазолом — швидше досягнення клінічного ефекту та компенсації тиреотоксикозу, вірогідне зменшення тиреоїдного об'єму та рівня антитіл до рецепторів ТТГ.

Карбімазол — анти tireoїдний препарат із найбільш сприятливим профілем безпеки, насамперед в плані меншої частоти побічних ефектів, серед інших тиреостатичних препаратів. Дані кокранівського огляду підтверджують, що більшість хворих на ДТЗ добре переносять карбімазол. Лише в 1–7 % випадків можуть розвинути алергічні реакції у вигляді шкірного висипу та ін. Для порівняння, частота виникнення висипу при застосуванні тіамазолу становила, за даними кокранівського огляду, 11 %.

**— Що обумовлює більш сприятливий профіль переносимості карбімазолу порівняно з тіамазолом у хворих на ДТЗ?**

— При використанні тіамазолу слід вказати на декілька значущих нюансів. Тіамазол надходить в організм одразу в активному вигляді, швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті та кумулюється в тканинах ЩЗ, де інгібує дві стадії біосинтезу тиреоїдних гормонів. Такі фармакодинамічні особливості обумовлюють високу ймовірність розвитку алергічних реакцій, тенденцій до розвитку лейкопенії, що ускладнює проведення тиреостатичної терапії.

Подальша робота над вдосконаленням метаболізму метимазолу (тіамазолу) призвела до створення іншої молекули — карбімазолу. Карбімазол також швидко і повною мірою всмоктується в шлунково-кишковому тракті і тільки після цього перетворюється в активну форму — тіамазол, після чого чинить еквівалентну тіамазолу терапевтичну дію.

Таке поетапне вивільнення діючої речовини, безпосередньо в організмі, є більш фізіологічним і тому здатне істотно знизити ризик небажаних явищ або повністю запобігти їх виникненню. Отже, терапія карбімазолом має більш сприятливий профіль безпеки і переносимості. Це дозволяє пройти запланований повний курс терапії і досягти клінічної ремісії гіпертиреозу.

Заміна препаратів тіамазолу на карбімазол супроводжується зменшенням частоти побічних явищ і зникненням наявних алергічних проявів, що дозволяє хворим продовжити лікування гіпертиреозу і домогтися розвитку клінічної та імунологічної ремісії. При цьому терапевтичні ефекти карбімазолу і тіамазолу еквівалентні.

**— У чому полягає комплаєнс до терапії карбімазолом при лікуванні ДТЗ?**

— Карбімазол (ЕСПА-КАРБ) доступний у двох дозуваннях: 5 та 10 мг, що створює зручну можливість для титрування до оптимальної терапевтичної дози. Найчастіше анти tireoїдні препарати застосовуються в режимі титрації дози. При цьому лікування розпочинають з максимальних терапевтичних доз препарату, з поступовим зниженням (титруванням) дози, підтримуючи збереження еутиреоїдного стану, до підтримуючих (мінімальних) доз, прийом яких продовжується тривалий час — зазвичай понад 6 місяців, у середньому 12–18 місяців.

Зручний прийом для пацієнта — майже 24-годинна тривалість дії окремої дози — дає змогу застосовувати

карбімазол один раз на добу. Оскільки тривалість дії карбімазолу безпосередньо пов'язана з концентрацією активної речовини в ЩЗ, а не з періодом напіввиведення з плазми, це призводить до збільшення його анти tireoїдної активності.

Вибір анти tireoїдного препарату, як і взагалі лікування, є індивідуальним і багато в чому залежить від досвіду і професіоналізму лікаря.

Препарат ЕСПА-КАРБ (карбімазол) підтвердив свою ефективність та безпеку не тільки як анти tireoїдний препарат для лікування вперше виявленого ДТЗ. 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 в клінічній практиці та опубліковано в науковій літературі. З огляду на це застосування анти tireoїдного препарату ЕСПА-КАРБ (карбімазол) має посісти належне місце в схемах лікування ДТЗ та розширити його можливості у разі як легкого, так і складного та тривалого перебігу захворювання.

**— Чи відзначається баланс між результативністю і вартістю анти tireoїдної терапії карбімазолом в умовах реальної клінічної практики?**

— Важливою перевагою ЕСПА-КАРБУ порівняно з іншими анти tireoїдними препаратами є його економічна доступність широкому колу українських пацієнтів при високій ефективності та істинно німецькій якості.

Головна проблема медикаментозного лікування ДТЗ — рецидиви тиреотоксикозу і труднощі їх прогнозування. Частота рецидивів упродовж перших п'яти років після відміни консервативної терапії становить 50–60 %. Ризик рецидиву тиреотоксикозу на тлі консервативної терапії вищий у пацієнтів молодого віку з великими розмірами зоба, з початково високим рівнем тиреоїдних гормонів і секрецією здебільшого  $T_3$ , при високих рівнях антитіл до рецептора ТТГ на початку лікування і на тлі терапії тиреостатиками.

У Великій Британії для лікування ДТЗ тиреостатичними препаратами застосовується виключно карбімазол. Відповідно, в цій країні результати проведеного дослідження частоти рецидивів ДТЗ через 2 роки після закінчення лікування оцінювалися саме після терапії карбімазолом. Пацієнти отримували карбімазол в дозі 20–50 мг/добу протягом 18 (перша група) або 42 (друга група) місяців із подальшим зниженням дози препарату до 5–15 мг протягом трьох місяців для підтримання еутиреозу. Через 2 роки після закінчення терапії карбімазолом частота рецидивів у першій групі становила 36 %, у другій групі — 29 %. Грунтуючись на отриманих результатах, дослідники констатували, що оптимальна тривалість медикаментозної терапії карбімазолом у хворих на ДТЗ становить 18 місяців, оскільки частота рецидивів захворювання в першій і другій групах виявилася статистично невірогідною.

Результати клінічних досліджень в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, а також власний досвід лікування хворих на ДТЗ дозволяють стверджувати про більшу ефективність карбімазолу порівняно з тіамазолом, що проявилось швидшим досягненням клінічного ефекту і компенсації тиреотоксикозу, вірогідним зменшенням тиреоїдного об'єму, рівня антитіл до рецептора ТТГ. Використання карбімазолу сприяє зменшенню добової дози тиреостатичних препаратів у хворих на ДТЗ, що зменшує ризик виникнення ускладнень терапії.

Хірургічне лікування (тиреоїдектомію) проводять після медикаментозної підготовки тиреостатиками, метою якої є досягнення еутиреоїдного стану для профілактики тиреотоксичного кризу після операції. Розвиток післяопераційного гіпотиреозу на сьогодні розглядається не як ускладнення оперативного лікування ДТЗ, а як його завдання. З іншого боку, виключає будь-яку можливість рецидиву тиреотоксикозу. Після тиреоїдектомії з приводу ДТЗ рекомендується визначення рівня кальцію, паратгормону, вітаміну D. Ймовірність розвитку транзиторної гіпокальціємії після тиреоїдектомії становить близько 20 %. Ймовірність розвитку стійкого гіпопаратиреозу в спеціалізованих установах після тиреоїдектомії не перевищує 0,5 %. Після тиреоїдектомії з приводу ДТЗ прийом антитиреоїдних препаратів і  $\beta$ -адреноблокаторів припиняється і розпочинається прийом левотироксину в добовій дозі відповідно до маси тіла пацієнта (в середньому 1,7 мкг/кг) із визначенням рівня ТТГ через 4–6 тижнів після операції.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, пацієнти з ДТЗ, які перебувають у групі ризику розвитку ускладнень внаслідок погіршення гіпертиреозу (тобто з вираженою симптоматикою і підвищенням вдвічі-втричі рівня  $vT_4$ ), повинні отримувати лікування тиреостатиками і  $\beta$ -адреноблокаторами перед терапією радіоактивним йодом. Подальше спостереження впродовж перших двох місяців після терапії радіоактивним йодом включає визначення рівня вільного тироксину і загального трийодтироніну. Якщо у пацієнта зберігається тиреотоксикоз, спостереження слід продовжити з інтервалом 4–6 тижнів. Якщо тиреотоксикоз при ДТЗ зберігається через 6 місяців після такої терапії або спостерігається лише мінімальна відповідь через 3 місяці після терапії, рекомендується повторне лікування радіоактивним йодом. Слід зазначити, якщо гіпотиреоз розвивається в ранні терміни після терапії радіоактивним йодом (через 4–6 тижнів), він доволі часто має транзиторний характер з можливим відновленням тиреотоксикозу.

— **Як запобігти тиреотоксикозу при призначенні препаратів йоду?**

— Споживання йоду на всій території України в середньому втричі менше рекомендованої норми. У 113 країнах світу як профілактику йодного дефіциту законодавчо затверджено обов'язкове йодування солі. Але

Україна не входить у число цих країн, законопроекти стосовно поетапного впровадження йодування солі відсутні. На сьогодні йодована сіль у нашій країні застосовується виключно на добровільних засадах. А добра воля, як відомо, часто потрапляє в полон міфів, забобонів та іншої народної творчості.

Тому на розв'язання проблеми йодного дефіциту в Україні в найближче десятиліття годі й сподіватися. Дефіцит йоду призводить до багатьох тяжких наслідків: від невиношування вагітності аж до хвороби Альцгеймера. Дефіцит йоду має й соціальні наслідки. Так, наприклад, він може посилювати девіантну поведінку підлітків і бути однією з причин низької успішності в школі. Згідно з Global Iodine Nutrition Scorecard, в Україні 382 000 дітей (80 %) щороку народжуються із ризиком розладів внаслідок йодного дефіциту і розвиваються без споживання необхідної кількості йоду з їжею.

Прийнято вважати, що людям із тиреотоксикозом йод протипоказаний. Але важливо відзначити, що в йодованій солі й у продуктах харчування міститься настільки незначна його кількість, що істотно вплинути на перебіг того чи іншого захворювання ЩЗ такі концентрації просто не здатні. Тому жодної спеціальної дієти пацієнтам із ДТЗ не потрібно. Необхідне лише щоденне надходження йоду у фізіологічних кількостях.

Гіпертиреоз не має жодного відношення до ліквідації йодного дефіциту, крім одного: ліквідація йодного дефіциту різко знизить уже через декілька років число функціональних автономій із гіперфункцією.

Йод є мікроелементом, на який не може бути алергії. Це прерогатива складних органічних сполук. У практиці трапляється ідіосинкразія — непереносимість високих фармакологічних доз йоду (понад 2000 мкг/добу). Такі дози можна отримати за допомогою прийому медикаментозних препаратів. Нагадаю, що повністю безпечною є добова доза йоду до 1000 мкг. Більш високі дози йоду називаються фармакологічними.

Йод не викликає специфічної перехресної алергічної реакції між багатьма на нього речовинами. Випадки перехресної реактивності неспецифічні, а уявлення про існування «йодної алергії», або «алергії на йод», помилкові й можуть призвести до невмотивованої відмови від внутрішньовенного введення йодовмісних контрастних препаратів у пацієнтів з непереносимістю йодовмісних антисептиків або морепродуктів.

Докази ж того, що елементарний йод або йодид беруть участь у розвитку гіперчутливості в разі вживання в їжу морепродуктів, зовсім відсутні. У зв'язку з цим думка про те, що йод сприяє специфічній перехресній реактивності між цими речовинами, є необґрунтованою. Тому можна констатувати, що використання поняття «алергія на йод» є нелогічним, а точніше, просто помилковим, оскільки базується на бездоказових переконаннях пацієнтів і частини лікарів. Від цього поняття слід відмовитися і замінити його на прийнятні в практиці формулювання, наприклад «гіперчутливість до контрастних речовин», «по-



рушена толерантність або нетолерантність до харчових морепродуктів». У зв'язку з цим фахівці повинні уникати вживання помилкового поняття і не ставити пацієнту запитання, чи є у нього «алергія на йод», у зв'язку з відсутністю її клінічної значущості.

На відміну від помилкового поняття «алергія на йод» термін «гіперчутливість до йодовмісних контрастних препаратів» має абсолютно реальне застосування в клініці. Реакції гіперчутливості до контрастних препаратів можуть бути негайного й уповільненого характеру.

Нещодавно голова Iodine Global Network, професор Майкл Циммерман опублікував статтю «Йодування солі вдвічі знизило ризик тиреотоксикозу в Данії» (Nature Review, Endocrinology). Подані в статті відомості доволі актуальні й для України. Сьогодні, коли в державних відомствах вирішується доля закону про профілактику захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду, як ніколи раніше потрібні переконливі докази ефективності йодування солі для всіх груп населення, включаючи, звісно, й дорослих осіб. Результати проведеного в Данії дослідження свідчать: майже дворазове зниження захворюваності на тиреотоксикоз у всіх вікових групах означає суттєву економію витрат охорони здоров'я на лікування дуже численної групи пацієнтів із вузловим токсичним зобом, токсичною аденомою і хворобою Грейвса.

Останніми роками ми бачимо доволі тривожну тенденцію: багато ефективних профілактичних програм, включаючи обов'язкову вакцинацію і збагачення харчових продуктів мікронутрієнтами, зазнають постійних атак із боку надзвичайно агресивних груп, які відображають вельми своєрідні погляди очевидної меншості, але паралізують багато ініціатив, бенефіціаром яких може стати все або принаймні більшість населення. Тому побоююся, що не тільки окремі індивідууми, а й наше суспільство в цілому переживає нині період певного когнітивного дисонансу. Проблема в тому, наскільки цей дисонанс вплине на когнітивні здібності майбутніх поколінь.

#### — Які особливості терапевтичної тактики при субклінічному тиреотоксикозі?

— У реальній клінічній практиці виникають проблеми лікування субклінічного тиреотоксикозу взагалі як синдрому, а насправді маємо справу з абсолютно різними за етіологією і патогенезом захворюваннями, які перебігають на його тлі. Таких захворювань та їх різних варіантів понад 10. Тому субклінічний тиреотоксикоз не слід розглядати як проблему субклінічного гіпотиреозу з протилежним знаком. В останньому випадку ми справді вирішимо тільки одне-єдине питання: призначати при субклінічному гіпотиреозі замісну терапію левотироксином чи ні.

При лікуванні субклінічного тиреотоксикозу слід враховувати нозологічну гетерогенність, адже саме вона здебільшого і визначає тактику лікування і/або спостереження. Тому необхідно добре знати принципи діагностики та лікування окремих захворювань, які перебігають із тиреотоксикозом.

Патологічне значення субклінічного тиреотоксикозу з необхідністю корекції тиреостатичними препаратами стосується насамперед жінок постменопаузального віку із стійким зниженням рівня ТТГ менше ніж 0,1 мМО/л (категорія субклінічного тиреотоксикозу другого ступеня за останніми міжнародними настановами).

Хотілося б підкреслити, що лікування «аналізів», а не конкретного захворювання у конкретного пацієнта є універсальною больовою точкою сучасної ендокринології. Власне в цьому полягають складнощі наукового обґрунтування клінічних втручань у ситуації мінімальних змін тих чи інших лабораторних параметрів за відсутності клінічних проявів і чітких даних про віддалений прогноз цих «зрушень» у повсякденній практиці. Визначення рівня ТТГ — найчастіше гормональне дослідження у світі, тому його знижений або пригнічений рівень потребує належної інтерпретації.

#### — Препарат аміодарон кардіологи вважають чи не ангелом, а з точки зору ендокринологів — це демон...

— Справді, після півстолітнього клінічного використання аміодарон залишається одним із основних антиаритмічних препаратів III класу з високою ефективністю у хворих на кардіальну патологію. В одній таблетці цього препарату (200 мг) міститься 75 мг йоду. У процесі метаболізму 200 мг аміодарону вивільняється 6–9 мг неорганічного йоду, що в 50–100 разів перевищує добову потребу організму в цьому мікроелементі. При цьому приблизно у 15–20 % пацієнтів, які отримують аміодарон, можливий розвиток аміодарон-індукованого тиреотоксикозу (або гіпотиреозу) на будь-якому етапі лікування цим препаратом і навіть через тривалий час після його відміни.

Діагностика і лікування аміодарон-асоційованої дисфункції ЩЗ часто є складним завданням, адже не встановлені предиктори її виникнення, а збільшення частоти кардіологічної патології і, відповідно, призначень аміодарону роблять зазначену проблему особливо актуальною.

Європейською тиреоїдною асоціацією розроблені й опубліковані клінічні рекомендації з обстеження й лікування хворих з аміодарон-асоційованою патологією ЩЗ. Нагадаю, що існують два основних типи аміодарон-індукованого тиреотоксикозу: тип 1 і тип 2. Перший тип — це форма індукованого йодом гіпертиреозу, спричиненого неконтрольованим біосинтезом тиреоїдних гормонів автономно функціонуючою тканиною ЩЗ у відповідь на надмірне надходження йоду, другий тип — деструктивний тиреоїдит, який виникає зазвичай у нормальній ЩЗ і більше поширений в регіонах з нормальним йодним забезпеченням.

Діагноз аміодарон-індукованого тиреотоксикозу передбачає підвищені рівні вільних тироксину і трийодтироніну при зниженому вмісті ТТГ у сироватці крові. У деяких випадках аміодарон-індукований тиреотоксикоз пов'язаний з тяжкими нетиреоїдними захворюваннями, при цьому вміст вільного трийодтироніну може не змінюватися.

Сучасні настанови рекомендують проведення оцінки функції ЩЗ перед призначенням аміодарону, надалі — упродовж перших трьох місяців, а потім з 3–6-місячним інтервалом упродовж усього прийому препарату. При виявленні тиреотоксикозу питання про відміну прийому аміодарону вирішується індивідуально спільно з лікуючим кардіологом залежно від вираженості тиреотоксикозу, варіанта аритмії і наявності або відсутності альтернативного антиаритмічного препарату.

Пацієнтам з аміодарон-індукованим тиреотоксикозом рекомендується додаткове обстеження на предмет виключення йод-індукованих захворювань (перший тип), зокрема вузлового токсичного зоба й ДТЗ.

Якщо пацієнт отримує препарати, які можуть індукувати захворювання, що перебігають із тиреотоксикозом (інтерферон  $\alpha$ , інтерлейкін-2, інгібітори тирозинкінази, літій), оцінка функції ЩЗ необхідна принаймні 1 раз на 6 місяців. При розвитку тиреотоксикозу його лікування здійснюється залежно від етіології. Карбімазол використовується для лікування першого типу аміодарон-індукованого тиреотоксикозу, оскільки характеризується високою ефективністю і найбільш сприятливим профілем переносимості серед тіонамідів. При цьому дози тиреостатиків можуть перевищувати дозування, які використовуються для лікування ДТЗ.

#### — Які додаткові компоненти менеджменту хвороби Грейвса?

— Слід зауважити, що тиреостатичні препарати практично не впливають на порушення в імунній системі. Тому важливо підтримувати в належному стані процеси, які реально впливають на неї.

Наявний у суспільстві високий рівень тривоги, доповнений пандемією COVID-19, може не лише імітувати соматичні захворювання, але й підвищувати ризик і погіршувати прогноз наявного ДТЗ. При цьому тривожно-депресивні розлади можуть бути первинними, тобто передувати захворюванню ендокринної системи, можуть супроводжувати його або ж розвиватися повторно на його тлі.

Особи із соматичними проявами тривоги звертаються до лікарів різних спеціальностей і зазвичай отримують терапію, спрямовану на корекцію симптомів. Хронічна тривога погіршує результати і ускладнює реабілітацію, знижуючи якість життя хворих, а при супутній серцево-судинній патології є предиктором повторних інфарктів міокарда, раптової коронарної смерті внаслідок фібриляції шлуночків, обмежує фізичну активність хворих, знижує ефективність лікувальних заходів.

У зв'язку з цим разом з немедикаментозною психотерапією важливого значення набувають препарати, які мають м'який транквілізуючий ефект, при цьому не справляючи істотного впливу на виконання повсякденних функцій впродовж дня. Вдалим прикладом є препарат СЕДАРИСТОН. Маючи у своєму складі унікальне поєднання стандартизованих екстрактів звіробою (природний антидепресант) та валеріани (класич-

не заспокійливе), СЕДАРИСТОН відновлює баланс у роботі нервової системи, діє заспокійливо, стабілізує настрої. У пацієнтів з'являється більш позитивне ставлення до себе, формується усвідомлення необхідності лікування, що сприяє кращому перебігу хвороби і підвищує ефективність основної медикаментозної терапії тиреотоксикозу.

Крім того, встановлено, що частота дефіциту і недостатності вітаміну D є вірогідно вищою в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Вміст вітаміну D у сироватці крові перебуває в кореляції з наявністю антитіл до рецептора ТТГ у хворих на ДТЗ. Це свідчить про участь вітаміну D у патогенезі автоімунних захворювань ЩЗ, тому рекомендується додаткове призначення вітаміну D таким пацієнтам і підтримання адекватного його рівня в організмі.

#### — Назвіть, будь ласка, деякі типові помилки щодо тиреотоксикозу.

— Зазначу, що пропонується читачам інформація стосовно тиреотоксикозу — не особлива позиція чи власне бачення проблеми автором, а лише скромна спроба допомогти лікарям різних спеціальностей у боротьбі з таким непростим захворюванням на підставі реальних і прийнятих на міжнародному рівні найбільш раціональних клінічних підходів.

Серед типових помилок — рекомендація повністю виключити морепродукти з раціону хворих на ДТЗ (люди повинні отримувати йод у фізіологічних кількостях), перебувати на сонці (перебування під дією прямого сонячного проміння тривалістю до 30 хв на день не завдає шкоди організму), відсутність визначення антитіл до рецептора ТТГ у сироватці крові (цей тест використовують для діагностики ДТЗ, спостереження динаміки результатів терапії ДТЗ чи його ремісії, а також діагностики гіпертиреозу у новонароджених), безпідставне призначення глюкокортикоїдів при ускладненому тиреотоксикозі (показання до їх призначення: поєднання ДТЗ з ендокринною орбітопатією, претибіальною мікседемою, тиреотоксичний криз та аміодарон-індукований деструктивний тиреоїдит), значні перерви у визначенні вмісту ТТГ і тироксину при лікуванні тиреостатиками з виникненням ятрогенного гіпотиреозу (необхідний періодичний контроль їх концентрацій разом із динамікою вмісту антитіл до рецептора ТТГ і вітаміну D).

#### — За яких умов рекомендується планувати вагітність жінкам із ДТЗ і які основні особливості лікування під час гестації?

— ДТЗ трапляється у 0,2 % вагітних жінок, частіше його діагностують до вагітності або у першому триместрі. Рекомендувати вагітність хворим на ДТЗ можна лише після настання ремісії захворювання, що досягається тиреостатичною терапією чи хірургічним втручанням. Принципи лікування ДТЗ під час вагітності: щомісячне визначення рівня ТТГ і вільного тироксину  $T_4$ ; препаратом вибору в першому триместрі вважається пропілтіоурацил (в Україні не представлений), але можна використовувати і карбімазол/тіама-



зол в еквівалентній дозі; при тиреотоксикозі середньої тяжкості, вперше виявленому під час вагітності, карбімазол/тіамазол призначають у дозі 15–20 мг на 1–2 прийоми; після зниження рівня вільного тироксину до верхньої межі норми дозу відразу знижують до підтримуючої; необхідності домагатися нормалізації рівня ТТГ немає; призначення левотироксину (схема «блокуй і замішуй») призводить до збільшення потреби в тиреостатичних препаратах, тому під час вагітності не рекомендується; при надмірному зниженні рівня вільного тироксину (на нижній межі або нижче за норму) тиреостатик під щомісячним контролем рівня вільного тироксину тимчасово відмінюють і при необхідності призначають знову; зі збільшенням терміну вагітності закономірно відбувається зменшення тяжкості тиреотоксикозу і зниження потреби в тиреостатичному препараті, який у більшості жінок в III триместрі вагітності, керуючись рівнем вільного тироксину, необхідно повністю відмінити; після пологів (через 2–3 міс.) зазвичай розвивається рецидив тиреотоксикозу, що потребує призначення або збільшення дози тиреостатичного препарату. Зазначу, що при прийомі малих доз карбімазолу/тіамазолу (5–10 мг) грудне вигодовування досить безпечно для дитини.

— **Традиційні побажання читачам журналу.**

— Знаменитий канадський лікар, історик медицини і філософ сер Уільям Ослер ще понад століття тому стверджував, що медицина — це наука невизначеності і мистецтво вірогідності. Ми живемо в новому тисячолітті, з нами — уся сила доказової медицини. Однак, на мій погляд, цитата і тепер залишається актуальною.

Безумовно, ендокринологія належить до найбільш захоплюючого розділу медицини, адже гормо-

ни здійснюють регуляцію функцій усіх систем органів людського організму. Вважаю, що усі міжнародні протоколи лікування захворювань, усі настанови, рекомендації — це шаблон, необхідний, щоб не наробити дурниць. Але далі лікар повинен думати і вирішувати, виходячи із контакту з пацієнтом. При менеджменті ендокринних захворювань ми діємо емпірично — йдемо шляхом підбору дози препаратів, заздалегідь оцінивши супутні патології, стан інших органів. Слід враховувати все, розпочинаючи з генетики і закінчуючи способом життя. Врешті-решт, у медицині теж потрібний творчий підхід. Лікар повинен уміти сумніватися і діяти гнучко, працюючи на перспективу пацієнта. А для цього треба постійно тримати руку на пульсі всіх інновацій науки.

У тиреології дуже важливо зберігати здоровий глузд, критично оцінювати і перевіряти ще раз усю інформацію, яка надходить. Однак, як і у будь-якій іншій сфері, сучасний менеджмент хвороби Грейвса передбачає відповідальну співпрацю лікаря і пацієнта з балансуванням на грані переваг і ризику. На тлі розвитку інформаційних технологій і накопичення колосального обсягу знань змінилися вимоги до поняття «добрий лікар». Нові відомості з'являються настільки швидко, що практично неможливо бути в курсі кожної нової статті, кожного нового факту навіть у рамках однієї спеціальності. Добрим лікарем тепер є не той, хто знає більше за всіх, а той, хто може знайти крашу інформацію найбільш ефективним шляхом.

Бажаю читачам мати критичне мислення, доказову медицину і здорове почуття гумору.

— **Дякую за цікаву бесіду!**

*Підготувала* **Наталія Купріненко** ■

# Еспа-карб®

КАРБИМАЗОЛ



*Європейське лікування  
гіпертиреозу  
за доступною ціною*

**esparma®**

[www.esparma.com.ua](http://www.esparma.com.ua)

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстр. № UA/12191/01/01; UA/12191/01/02. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг, Лікарська форма. Таблетки. Заливки: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ляндфарм ГмбХ, Нойштрассе 82, 40721 Пльден, Німеччина. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Сировинні походні імідазолу. Показання для застосування. Порушення функції щитоподібної залози, пов'язані з гіперпродукцією її гормонів (гіпертиреоз). Підготовка до тиреоїдектомії при гіпертиреозі. Тератія до і після лікування радіоактивним йодом. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до карбімазолу або до інших компонентів препарату. Тяжкі, вже існуючі порушення з боку системи крові, тяжка печінкова недостатність. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.