

Возможности карбимазола в терапии тиреотоксикоза у пациентов с апластической анемией

В Великобритании карбимазол используется в качестве препарата первой линии терапии тиреотоксикоза. Хотя и очень редко, но встречающимися осложнениями антитиреоидной терапии карбимазолом являются непереносимость препарата и риск развития нейтропении. В литературе описаны случаи индуцированной АТП нейтропении, вероятный механизм развития которой включает угнетение функции костного мозга наряду с воздействием на GCSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Данные относительно применения карбимазола для лечения тиреотоксикоза у пациентов с апластической анемией в анамнезе весьма ограничены. Поэтому опубликованный Z. Zaidi и соавт. (2018) случай успешного применения карбимазола при тяжелом тиреотоксикозе у пациентки с апластической анемией представляет не только практический, но и научный интерес.

Из истории болезни: пациентка с апластической анемией в стадии ремиссии наблюдалась амбулаторно по поводу тахикардии и сердечной недостаточности; в процессе обследования щитовидной железы был выявлен тяжелый тиреотоксикоз. После консультации гематолога и хирурга-отоларинголога пациентка согласилась на прием низкодозового карбимазола под контролем соответствующих гематологических показателей с целью предупреждения возможного рецидива апластической анемии. В течение 6 месяцев терапии карбимазолом было достигнуто состояние клинического и биохимического эутиреоза без рецидива апластической анемии, после чего пациентка была направлена к хирургу для оперативного лечения.

Авторы публикации отмечают, что хотя в описываемой клинической ситуации рассматривался вариант йодтерапии перед оперативным вмешательством, однако существовал высокий риск развития тиреотоксического криза. Поэтому было принято решение использовать низкие дозы карбимазола с постоянным контролем гематологических показателей (дважды в неделю) для мониторинга возможного рецидива апластической анемии. Этот клинический случай демонстрирует взвешенный подход, при котором использование в течение ограниченного времени низких доз карбимазола в терапии тиреотоксикоза у пациентов с апластической анемией в анамнезе может рассматриваться в качестве предоперационной подготовки.

На сегодня в Украине зарегистрирован единственный антитиреоидный препарат карбимазол – ЭСПА-КАРБ (esparma GmbH, Германия). Важными преимуществами препарата ЭСПА-КАРБ для украинских пациентов являются наиболее благоприятный профиль безопасности, что подтверждают данные Кокрановского обзора (2010), и доступная цена.

<https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0059/ea0059EP110.htm>

Добавление карбимазола к левотироксину повышает уровень трийодтиронина и улучшает прогноз у пациентов с первичным гипотиреозом

Целью интервенционного нерандомизированного исследования Kh.N. Elfayoumy и соавт. (2017) было повышение эффективности терапии первичного гипотиреоза (ПГТ) в результате добавления в схему лечения малых доз карбимазола (10 мг/день) у пациентов с непереносимостью левотироксина.

Известно, что многие пациенты с ПГТ или не отвечают на терапию левотироксином, или ее результаты оказываются неудовлетворительными вследствие непереносимости большими этого препарата, который попрежнему является основным средством заместительной терапии при тиреоидите Хашимото (ТХ). Пациенты, получающие заместительную терапию левотироксином, чаще страдают депрессией и отмечают худшее качество жизни (даже при достижении состояния биохимического эутиреоза) по сравнению с лицами, не страдающими гипотиреозом. Кроме того, у многих пациентов отмечается непереносимость левотироксина, которая проявляется сердцебиением, беспокойством и головными болями даже в случае повышения уровней тиреотропного гормона (ТТГ) с сохранением низких уровней тиреоидных гормонов в плазме.

В ранних исследованиях при ТХ использовались большие дозы как левотироксина, так и антитиреоидных препаратов (АТП) – карбимазола. Такой подход исследователи объясняли тесной взаимосвязью между ТХ и болезнью Грейвса, имеющими одинаковую аутоиммунную природу. Руководство Американской ассоциации щитовидной железы (АТА) при непереносимости левотироксина рекомендует использовать альтернативную схему терапии гипотиреоза в виде добавления малых доз карбимазола к сниженным дозам левотироксина по принципу «блокируй и замещай». Иммуномодулирующие свойства карбимазола являются дополнительным преимуществом в таком подходе к терапии. Kh.N. Elfayoumy и соавт. (2017) предположили, что карбимазол при добавлении к левотиросину может значительно улучшить прогноз у пациентов с ПГТ, которые плохо переносят заместительную монотерапию в больших дозах. В исследовании приняли участие 19 пациентов с ПГТ и непереносимостью левотироксина. Участники были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включили 10 пациенток с ТХ и 2 пациентки с неутонченным ПГТ, во 2-ю группу вошли 7 пациенток с субтотальной тиреоидэктомией по поводу болезни Грейвса. Пациентки в обеих группах, помимо левотироксина (25 мкг 3 раза в неделю), получали карбимазол (10 мг/день) в течение 10 недель.

В конце периода наблюдения у всех участниц исследования отмечалось значительное повышение уровня свободного трийодтиронина (FT3) и толерантности к левотиросину, сопровождавшиеся снижением проявлений депрессии и улучшением самочувствия. В 1-й группе также наблюдалось незначительное повышение ТТГ ($p=0,053$). Что касается пациенток 2-й группы, то, несмотря на статистически значимое повышение ТТГ ($p=0,007$) и незначительное снижение свободного тироксина (FT4), уровень FT3 повысился существенно. По мнению авторов исследования, этот факт нуждается в дальнейшем изучении, как и определение оптимальных доз карбимазола в различных клинических ситуациях. Кроме того, в дальнейшем необходимо выяснить, улучшает ли карбимазол непосредственно состояние пораженной щитовидной железы или стимулирует периферическое дейодирование T4 до T3 в плазме или других тканях, обуславливая таким образом клиническое улучшение при ПГТ.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410895/>

Заместительная терапия T4 не предотвращает репродуктивных потерь у женщин с циркулирующими антителами к ТРО

Результаты нового исследования R.K. Dhillon-Smith и соавт. были представлены на ежегодном собрании общества эндокринологов, которое проходило в Нью-Орлеане (США, 2019). Исследователи установили, что прием левотироксина до зачатия женщинами с нормальной функцией щитовидной железы и антителами к тиреопероксидазе (thyroid peroxidase, TPO) не снижает частоту репродуктивных потерь. Предыдущие исследования показывали примерно 4-кратное повышение риска выкидышей у женщин с выявленными антителами к ТРО, в том числе с рецидивами спонтанных аборт и бесплодием в общей популяции. В свою очередь, исследования, в которых изучалось применение левотироксина во время беременности (в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий) у женщин с антителами к ТРО и эутиреозом, показали неоднозначные результаты.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании R.K. Dhillon-Smith и соавт. приняли участие 1 тыс женщин с эутиреозом и выявленными антителами к ТРО. У всех участниц исследования в анамнезе было невынашивание беременности и/или бесплодие. Участницы 1-й группы от зачатия до конца беременности принимали левотироксин однократно в суточной дозе 50 мкг, 2-й – плацебо в аналогичном варианте. По результатам исследования в обеих группах не было выявлено достоверных различий в показателях случаев доношенной беременности и благополучных родов. Результаты вторичных исходов (включая преждевременные роды, репродуктивные или неонатальные потери) также оказались сопоставимыми как в группе левотироксина, так и в группе плацебо. Как отметила руководитель коллектива авторов исследования R.K. Dhillon-Smith, важным результатом, несмотря на некоторое разочарование специалистов, является то, что женщинам с эутиреозом и выявленными антителами к ТРО не надо давать ложную надежду и использовать заместительную терапию для предотвращения репродуктивных потерь. Более того, результаты исследования ставят под сомнение всю практику скрининга антител к ТРО у женщин с бесплодием и/или репродуктивными потерями в анамнезе, так как это не влияет на течение и исходы беременности.

<https://www.medscape.com/viewarticle/910859>

Низкие уровни витамина D связаны с когнитивными нарушениями у пациентов с ТХ

Тиреоидит Хашимото – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Одним из проявлений ТХ является нарушение когнитивной функции, сопровождающейся депрессией и значительным ухудшением качества жизни пациентов.

Ранее было установлено, что низкие уровни витамина D в сыворотке крови ассоциируются с развитием когнитивных нарушений в общей популяции. В дополнение к общеизвестному значению в регуляции метаболизма кальция и фосфора также были выявлены нейропротекторные и антиоксидантные свойства витамина D, рецепторы к которому во множестве присутствуют в структурах мозга, необходимых для осуществления когнитивной функции (гиппокамп, гипоталамус, кора, область подкорки). Результаты уже опубликованных клинических исследований сообщают о найденной ассоциации между низкими уровнями витамина D и когнитивными нарушениями при таких заболеваниях, как хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2 типа и болезнь Альцгеймера. У пациентов с ТХ часто констатируют дефицит витамина D, однако до настоящего времени связь между уровнями витамина D в сыворотке крови и развитием когнитивных нарушений не изучалась.

В перекрестном исследовании J. Хи и соавт. (2018) впервые изучили связь различных уровней витамина D в плазме с риском развития когнитивных нарушений при ТХ. Участниками исследования стали 194 пациента с ТХ и 200 здоровых добровольцев. Для группы пациентов с ТХ критериями включения в исследование были: этническая принадлежность (китайцы); возраст от 18 до 60 лет; стабильная заместительная терапия левотироксином; наличие готовности дать информированное согласие. В исследование не включались добровольцы, в анамнезе у которых присутствовали: психические и когнитивные расстройства; другая эндокринная патология; остеопороз; заместительная терапия витамином D. Когнитивные нарушения (mild cognitive impairment, MCI) были диагностированы у 55 (28,4%) из 194 пациентов с ТХ.

В обеих группах участников уровни сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D (25-(ОН) D) измеряли методом конкурентного связывания белка. Уровни FT3, FT4, антител к тиреоглобулину (Tg) и ТРО в сыворотке крови определяли с помощью наборов для автоматического иммунохемилюминесцентного анализа. Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью одностраничного 30-балльного теста MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивной функции) психологом, который не был ознакомлен с результатами лабораторных исследований пациентов с ТХ. При многофакторном статистическом анализе полученных данных использовались модели логистической регрессии.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что уровни концентрации сывороточного 25-(ОН) D в группе пациентов с ТХ были заметно ниже, чем у здоровых добровольцев: 40,4 (34,3-46,9) и 58,3 (52,1-64,8) нмоль / л соответственно ($p<0,001$). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, образованию, индексу массы тел, а также по исходным уровням ТТГ, FT3 и FT4 ($p>0,05$). Наиболее значительные различия были выявлены в двух подгруппах пациентов с ТХ: с диагностированными MCI и без них. Так, пациенты с MCI имели значительно более низкие уровни 25-(ОН) D по сравнению с больными ТХ без когнитивных расстройств (33,9±6,2 и 44,3±9,6 нмоль/л соответственно; $p<0,001$), тогда как уровни тиреоидных гормонов и антител к Tg и ТРО не отличались в обеих подгруппах. В подгруппе больных ТХ с MCI также была выявлена положительная корреляция между уровнями 25 (ОН) D и показателями MoCA ($p<0,001$) и отрицательная – с уровнями антител к ТРО ($p<0,001$).

Несмотря на более ранние исследования, J. Хи и соавт. не обнаружили корреляции между уровнем 25 (ОН) D и полом. Тем не менее J. Хи и соавт. установили важную связь между уровнями витамина D в сыворотке крови и когнитивными нарушениями у пациентов с ТХ. В заключение авторы исследования отмечают, что точный механизм участия витамина D в патофизиологии когнитивных нарушений при ТХ все еще не ясен и требует дальнейших исследований.

<https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-018-0314-7#Sec2>

Подготовила **Наталья Позднякова**



Еспа-карб

КАРБИМАЗОЛ

Європейське лікування гіпертиреозу за доступною ціною

- Багаторічний досвід застосування в європейських країнах
- Можливість гнучкого підбору дозування
- Сприятливий профіль безпеки
- Доведена ефективність*




Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування. Еспа-карб. Склад: 1 таблетка містить карбимазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Завантажено: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Фармацевт: Лікарська фабрика ГмбХ, Німеччина. Б.2, 40721 Гладен, Німеччина. Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р. Окіпніс, 117. www.esparma.com.ua. Лікування для застосування: Подування функції щитовидної залози, повільно і гіперпродукцію гормонів (гіпертиреоз). Підготовка до тиреоїдотомії при гіпертиреозі. Терапія до і після лікування радіоактивним йодом. Протиполіпемічний. Падіння ниркової функції до карбимазолу або до інших компонентів препарату. Також, як існують порушення в біохімічній системі крові, так і лікування недостатності. Побічні ефекти: Побічні реакції: зазвичай виникають протягом перших 6 тижнів лікування. Найчастіше спостерігаються такі реакції: нудота, головний біль, артралгія, незвичайні шумові очислення, розлад, шкіряні висипання, свербіж. Ці реакції, як правило, транзиторні і не потребують відміни препарату. * Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review). Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. The Cochrane Library 2010, Issue 1.