

Thyroid International

2 | 2011

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Такеда»



Тиреостатические препараты

Луиджи Барталена



Тиреостатические препараты

Луиджи Барталена

Перевод В.В. Фадеева

Адрес для корреспонденции:

Prof. Luigi Bartalena
Department of Clinical Medicine
University of Insubria, Endocrine Unit,
Ospedale di Circolo Viale Borri,
57, 21100 Varese/Italy
Phone & Fax: +39-0332-2778561
E-mail: luigi.bartalena@uninsubria.it



**Профессор
Луиджи Барталена**

- Профессор эндокринологии и директор школы постдипломного обучения эндокринологии в университете Инсубрия (Варезе, Италия).
- Заведующий эндокринологическим отделением госпиталя Цирколо (Варезе).
- Три года (1981–1983; 1990–1991) проработал в национальном институте здоровья США (Бетесда).
- Премии: премия Шеринг Итальянского эндокринологического общества (1988), премия Harington – De Visscher Европейской Тиреоидной Ассоциации (1992), премия карьеры Итальянского эндокринологического общества (1999), мемориальная лекция Bernard Pimstone общества эндокринологии, метаболизма и диабета Южной Африки (SEMDSA) (2008).
- С 2008 г. – секретарь Европейской Тиреоидной Ассоциации.

- Член наиболее представительных эндокринологических организаций: Американской Тиреоидной Ассоциации, Американского Эндокринологического Общества, Европейского Эндокринологического Общества, Европейской Тиреоидной Ассоциации, Британского Эндокринологического Общества и Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO).
- С 2010 года – главный редактор «Journal of Endocrinological Investigation»; член редколлегий журналов «Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism», «Endocrine», «Thyroid Research», «Minerva Endocrinologica», рецензент статей во многих эндокринологических и общемедицинских журналах.
- Автор 253 работ, опубликованных в международных изданиях, а также глав в 166 книгах и монографиях.
- Приглашенный лектор на 52 национальных и 67 международных мероприятиях.
- Сферы интересов: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Грейвса, орбитопатия Грейвса, амиодарониндуцированные тиреопатии.

Thyroid International

Редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед» в составе «Такеда».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимися с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственный за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Gernot Beronet

Thyroid international 2 – 2011

Merck KgaA, Darmstadt, Germany –
D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании
«Никомед» в составе «Такеда»

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора
В.В. Фадеева.

Тиреостатические препараты

Реферат

Тиреостатические препараты (тиреостатики, ТС) позволяют эффективно компенсировать гипертиреоз. Если в случае токсической аденомы и многоузлового токсического зоба назначение ТС является лишь подготовкой к последующей терапии радиоактивным йодом (РЙТ) или к тиреоидэктомии, при болезни Грейвса (БГ) это лечение в ряде случаев можно рассматривать как альтернативу радикальным методам. Побочные эффекты ТС, как правило, достаточно легкие. В очень редких случаях встречаются тяжелые побочные эффекты, такие как агранулоцитоз, токсический гепатит и васкулит. Тяжелые побочные эффекты несколько чаще (и дозозависимо) встречаются на фоне приема пропилтиоурацила (ПТУ), чем на фоне тиамазола (ТМЗ). Это позволило

рекомендовать ТМЗ в качестве препарата выбора для лечения гипертиреоза. ПТУ рекомендуется назначать в качестве ТС в первом триместре беременности для предотвращения весьма редко встречающейся «тиамазоловой эмбриопатии». После отмены тиреостатической терапии при БГ рецидив тиреотоксикоза встречается достаточно часто (50–60%). В этих случаях пациенту показано радикальное лечение. Терапия ТС является методом выбора лечения тиреотоксикоза у беременных и кормящих женщин и методом первого выбора в лечении детей и подростков. Вопрос о том, какой метод лечения БГ является предпочтительным при наличии эндокринной орбитопатии (ЭОП) – ТС или радикальное лечение (РЙТ или тиреоидэктомия) – остается открытым.

Введение

Гипертиреоз является гиперметаболическим состоянием, обусловленным избыточной продукцией и секрецией тиреоидных гормонов. Более широкий термин тиреотоксикоз помимо гипертиреоза включает в себя состояния, не связанные с гиперфункцией щитовидной железы (ЩЖ), а именно деструктивный и экзогенный варианты тиреотоксикоза. Тремя наиболее частыми вариантами гипертиреоза являются БГ, токсическая аденома и многоузловой токсический зоб (МТЗ) (табл. 1). Среди них БГ является аутоиммунным заболеванием, обусловленным выработкой антител, стимулирующих продукцию тиреоидных гормонов и рост тиреоцитов за счет взаимодействия с рецептором ТТГ на фолликулярных клетках (АТ-рТТГ), при этом БГ является наиболее частой причиной стойкого гипертиреоза в регионах с нормальным потреблением йода.¹

Табл. 1. Классификация различных форм тиреотоксикоза

С гиперфункцией ЩЖ (гипертиреозом)	
Частые заболевания	Редкие заболевания
Болезнь Грейвса	Врожденный гипертиреоз
Токсическая аденома	Тиреотоксикоз при АИТ
Многоузловой токсический зоб	ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза
Йодиндуцированный гипертиреоз	Трофобластическая опухоль
	Метастатический рак ЩЖ
	Struma ovarii
Без гиперфункции ЩЖ	
Частые заболевания	Редкие заболевания
Подострый тиреоидит	Артифициальный тиреотоксикоз
Де Кервена	Ятрогенный тиреотоксикоз
Безболевого тиреоидит	
Послеродовой тиреоидит	
Йодиндуцированный тиреотоксикоз	

Лечение гипертиреоза может осуществляться при помощи тиреостатической консервативной терапии или радикального удаления ЩЖ (РЙТ или тиреоидэктомия)². При МТЗ и токсической аденоме ТС назначаются временно, в рамках подготовки к радикальному лечению, поскольку их отмена неизбежно приводит к возобновлению гипертиреоза³. В связи с этим в этом обзоре мы в первую очередь сфокусируемся на использовании ТС при БГ.

ТС относятся к семейству тионамидов и включают ПТУ, карбимазол и ТМЗ, который

часто называют метимазолом. Карбимазол традиционно часто используется в Великобритании, ТМЗ – в других европейских странах и Японии. ПТУ традиционно широко использовался в США и Южной Африке. Тем не менее, недавние исследования, сравнивавшие использование ПТУ и ТМЗ с 1991 по 2008 г., показали, что и в США ТМЗ также стал наиболее часто назначаемым ТС⁴. В США в целом и целом существенно увеличился рынок ТС, что свидетельствует о том, что и в этой стране длительная терапия ТС при БГ становится более популярной⁴.

Фармакологические особенности и механизм действия

ТС назначаются перорально и они практически полностью абсорбируются в ЖКТ. Вследствие более длительного периода полужизни и длительности действия, ТМЗ обычно назначается один раз в день, тогда как ПТУ, как минимум в начале терапии, назначается 2-3 раза в день. Карбимазол быстро превращается в ТМЗ. Поскольку карбимазол обладает большим молекулярным весом; 9,2 мг ТМЗ соответствует по эффективности 15 мг карбимазола⁵. Тиреостатический эффект у тиамазола значительно сильнее (в 10-50 раз) по сравнению с ПТУ² (табл. 2). В некоторых странах ПТУ на фармацевтическом рынке отсутствует.

Табл. 2. Фармакологические свойства тиреостатических препаратов

	Тиамазол	Пропилтиоурацил
Относительная тиреостатическая активность	10-50	1
Назначение	Перорально	Перорально
Абсорбция в ЖКТ	Почти полная	Почти полная
Период полужизни в сыворотке, часы	3-6	1-2
Длительность действия, часы	Более 24	12-24
Трансплацентарный перенос	Есть	Есть
Перенос в грудное молоко	Есть	Есть
Частота приема в день	Однократно	2-3 раза

Основной механизм действия ТС заключается в блокаде синтеза тиреоидных гормонов за счет подавления тиреоидной пероксидазы. Этот фермент катализирует окисление йодида, йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина и соединение йодтирозинов (МЙТ и ДЙТ) с образованием тиронинов (тетрайодтиронина – Т4 и трийодтиронина – Т3)⁶. Дополнительным эффектом ПТУ является подавление дейодирования Т4 до метаболически активного Т3. ТС, возможно, обладают некоторым иммуносупрессивным эффектом, который отчасти может иметь значение при лечении БГ⁷. На фоне тиреостатической терапии происходит прогрессивное снижение уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови⁸, а также внутриклеточных молекул адгезии^{1,9}, растворимых рецепторов интерлейкина-2 и -6^{10,11}, а также ряд других иммуномодулирующих эффектов, таких как снижение экспрессии антигенов HLA II класса¹². Являются ли эти эффекты прямыми или они непрямы и опосредованы ликвидацией тиреотоксикоза – остается непонятным.

Побочные эффекты

Побочные эффекты ТС обычно легкие и смолимитируются; серьезные неблагоприятные эффекты встречаются менее чем в 5% случаев, чаще в начальной фазе лечения, когда суточная доза препарата относительно высока¹³ (табл. 3). Если побочные эффекты развиваются при приеме одного ТС, то пациента можно перевести на другой, хотя вероятность перекрестности этой реакции достаточно высока (около 50%)¹⁴. Таким образом, смены ТС при развитии побочных эффектов лучше избегать, особенно если они выражены.

Табл. 3. Побочные эффекты тиреостатиков²⁶

Кровь	Легкая лейкопения	Относительно часто
	Агранулоцитоз	Редко
	Апластическая анемия	Крайне редко
	Тромбоцитопения	Крайне редко
	Панцитопения	Крайне редко
Кожа	Кожный зуд	Часто
	Сыпь	Часто
	Генерализованный дерматит	Очень редко
	Алопеция	Очень редко
Печень	Гепатоцеллюлярный некроз	Очень редко (ПТУ)
	Холестаз	Очень редко (ТМЗ)
Коллаген	Артралгия	Часто
	Волчаночноподобный синдром	Очень редко (чаще ПТУ)
	Васкулит	Очень редко (ПТУ)
Эмбриопатия	Атрезия хоан, атрезия пищевода, пороки сердца, аплазия кожи	Крайне редко (ТМЗ)
	Situs inversus и/или декстрокардия, единственная почка, пороки сердца	Крайне редко (возможно ПТУ)
Прочее	Потеря вкусовых ощущений	Редко (ТМЗ)
	Гипотромбинемия	Редко (ПТУ)
	Антитела к инсулину	Крайне редко

Агранулоцитоз (число нейтрофилов менее 500 мм³) – один из наиболее тяжелых побочных эффектов ТС, который развивается с частотой около 0,3-0,6%¹³. В этом случае необходима срочная отмена ТС и назначение антибиотиков. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) используется

для ускорения наступления ремиссии¹⁵, однако в рандомизированных исследованиях не было показано значимой разницы в этом плане между пациентами, которым назначался и не назначался ГКСФ¹⁶. В случае ТМЗ риск развития агранулоцитоза, видимо, имеет дозозависимую вероятность, при этом такой закономерности в отношении ПТУ нет¹³. В одном крупном японском исследовании агранулоцитоз развился у 0,81% пациентов, которые получали 30 мг ТМЗ в день, и у 0,22% получавших 15 мг/сут¹⁷. В схожем исследовании, проведенном в Англии и Шотландии, нейтрофильные дискразии (агранулоцитоз + нейтропения) чаще выявлялись у лиц, получавших ПТУ, по сравнению с получавшими ТМЗ¹⁸. Поскольку начало агранулоцитоза, как правило, быстрое и непредсказуемое, большого смысла в регулярном мониторинге анализа крови нет и он не рекомендуется большинством экспертов¹⁹. Пациенту необходимо рекомендовать обращение к врачу и проведение анализа крови при температуре, болях в горле или других проявлениях инфекционных заболеваний.

Аплазия кожи – врожденное отсутствие кожи (локальное или распространенное), описана у нескольких новорожденных от матерей с БГ, получавших ТМЗ во время беременности, при этом ни одного такого случая не было описано в отношении приема беременными ПТУ²⁰. Описаны очень редкие случаи эмбриопатии (атрезия хоан и пищевода) у детей, матери которых на ранних сроках беременности принимали высокие дозы ТМЗ²¹.

Недавние публикации, связавшие с ПТУ весьма редко развивающееся тяжелое повреждение печени, которое может оказаться летальным и потребовать трансплантации, привели к тому, что ТМЗ был обозначен тиреостатическим препаратом первой линии как у взрослых, так и у детей^{22, 23}. Следует упомянуть, что изменения со стороны печени не только с явлениями холестаза, но и с признаками некроза в редких случаях развиваются и у пациентов, получающих ТМЗ¹³.

Обычно эти ситуации протекают менее тяжело и разрешаются самостоятельно после отмены ТМЗ¹³.

Другим тяжелым, но очень редким осложнением терапии ТС может быть васкулит, который чаще развивается на фоне приема ПТУ, чем ТМЗ¹³. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) чаще появляются у пациентов с БГ, получающих ТС, по сравнению с нелеченными пациентами и контрольной группой²⁴. Проявлениями васкулита

может быть артрит, сосудистая сыпь, респираторная симптоматика, острое нарушение функции почек. Если развитие этого тяжелого и очень редкого осложнения описано на ранних стадиях терапии ТМЗ, когда назначаются его относительно большие дозы, то при терапии ПТУ оно, наоборот, может развиваться при его длительном приеме²⁵. Васкулит, как и агранулоцитоз и гепатотоксические осложнения, требует быстрой отмены ТС; кроме того, может потребоваться терапия глюкокортикоидами или другими иммуносупрессивными препаратами¹³.

Режимы дозирования при болезни Грейвса

Разработаны два режима дозирования ТС²⁶. Первый вариант – так называемый титрационный метод (режим «блокируй») и его суть состоит в назначении ТГ в дозах, минимально необходимых для поддержания эутиреоидного состояния. Второй вариант – режим «блокируй и замещай», подразумевает постоянное назначение относительно больших доз ТС (которые в виде длительной монотерапии привели бы к гипотиреозу) в сочетании с заместительной терапией левотироксином (L-T4), что в сумме обеспечивает поддержание эутиреоза (табл. 4).

Табл. 4. Варианты тиреостатической терапии: методы «блокируй» (титрационный) и «блокируй и замещай»

	Титрационный метод	Блокируй и замещай
Поддерживающая доза ТМЗ, обеспечивающая эутиреоз	2,5-10 мг	5-20 мг в комбинации с L-T4
Продолжительность лечения*	12-24 месяца	6 месяцев
Вероятность рецидива**	Высокая	Высокая
Серьезные побочные эффекты***	Редко	Редко

* Принято не всеми экспертами.

** Нет разницы между двумя методами лечения.

*** Легкие побочные эффекты в виде кожного зуда чаще развиваются на схеме «блокируй и замещай» за счет большей дозы ТС.

При **титрационном методе** лечение обычно начинается с назначения 15-40 мг/сут ТМЗ (однократно или на два приема) или 300-400 мг/сут ПТУ (обязательно на несколько приемов). Выбор стартовой дозы зависит отчасти от тяжести тиреотоксикоза, поскольку эутиреоз должен быть достигнут максимально быстро, при этом для оценки функции ЩЖ необходима оценка уровня свободных тиреоидных гормонов, поскольку уровень ТТГ остается подавленным даже спустя достаточно длительный срок после нормализации уровня св. Т4 и св. Т3. Затем доза ТС снижается до минимально эффективной, при этом для поддержания эутиреоза зачастую достаточно 2,5-5,0 мг ТМЗ или 50-100 мг ПТУ. В большинстве случаев эутиреоидное состояние достигается спустя 4-12 недель от начала лечения. Оценка функции ЩЖ на фоне терапии ТС необходима в первые 4-6 месяцев лечения – каждые 4-6 недель, а в дальнейшем не так часто. Основной причиной невозможности достижения эутиреоидного состояния при назначении ТС при БГ является несоблюдение пациентом рекомендаций по приему препаратов²⁷.

В ситуации режима «блокируй и замещай» назначается относительно большая поддерживающая доза ТС, без ее длительного подбора, в сочетании с L-T4. Казалось бы, что большие дозы ТС в том случае, если препараты действительно имеют иммуносупрессивный эффект, должны бы оказывать большее воздействие на аутоиммунный процесс и таким образом

обуславливать большую вероятность стойкой ремиссии. Тем не менее, в клинических исследованиях этого не было выявлено. На фоне схемы «блокируй и замещай» поддержание эутиреоидного состояния представляется проще и надежнее, чем при титрационном режиме, в связи с чем в первом случае число контрольных визитов может быть меньше²⁸. С другой стороны, потенциально большие дозы тиреостатиков (30-40 мг ТМЗ) несколько чаще обуславливают побочные эффекты. Кроме того, прием большего числа таблеток снижает вероятность выполнения пациентом рекомендаций, хотя в некоторых странах, например в Нидерландах, существуют дозировки тиамазола в 30 мг. Наряду с этим стоимость комбинированной терапии оказывается существенно выше. В недавно обновленном систематическом Кокрановском обзоре рандомизированных и квазирандомизированных исследований было показано, что режим «блокируй и замещай» не имеет каких-либо преимуществ перед титрационным в плане вероятности наступления стойкой ремиссии тиреотоксикоза, при этом на фоне первого

варианта лечения несколько чаще развиваются побочные эффекты²⁶. В связи с этим авторы обзора предлагают считать титрационный режим лечением выбора, хотя у многих других экспертов есть много аргументов в пользу предпочтения режима «блокируй и замещай».

Несколько лет назад в Японии была сделана попытка внедрить еще один вариант тиреостатической терапии²⁹. В исследовании после достижения эутиреоза на фоне приема ТМЗ пациенты были рандомизированы на группы, которые на протяжении последующих 12 месяцев получали либо монотерапию ТМЗ, либо ТМЗ + L-T4; в последней группе пациенты после отмены ТМЗ продолжали получать L-T4 еще на протяжении 3 лет. Вероятность рецидивов в группе пациентов, получавших L-T4, была значительно больше (2% против 35%)²⁹. Эти результаты не были подтверждены сразу несколькими последующими исследованиями³⁰⁻³⁶, в связи с чем дополнительное назначение L-T4 после окончания тиреостатической терапии рекомендовано быть не может.

Длительность лечения БГ

В исследованиях было показано, что после лечения в титрационном режиме на протяжении 18 месяцев рецидивы развивались значимо реже, чем после 6-месячного лечения²⁶. С другой стороны, каких-либо преимуществ у пролонгирования курса лечения до 24-42 месяцев нет²⁶, хотя использование более высоких доз ТС может обусловить несколько больший по продолжительности период эутиреоза после отмены терапии³⁷. При режиме «блокируй и замещай», увеличение продолжительности курса лечения с 6 месяцев до 12 не приводит к увеличению

вероятности стойкой ремиссии тиреотоксикоза³⁸. Таким образом, при назначении титрационного варианта тиреостатической терапии лечение целесообразно проводить на протяжении 12-18 месяцев, тогда как лечение в режиме «блокируй и замещай» – не более 6 месяцев. Такого подхода придерживаются далеко не все авторы: в связи с тем, что разницы в вероятности наступления ремиссии между двумя вариантами лечения нет, видимо, нет и особых оснований считать, что должна отличаться продолжительность лечения³⁹⁻⁴¹.

Результаты лечения БГ

Основным недостатком терапии ТС при БГ является высокая вероятность рецидива тиреотоксикоза после отмены лечения. Он развивается, по разным данным, не менее чем

у 30-70% пациентов⁴², как правило, на протяжении первого года после отмены ТС⁴², хотя рецидив тиреотоксикоза может произойти и спустя годы после прекращения лечения⁴².

Эти данные, а также данные о том, что у части пациентов, которые в свое время получили ТС, может развиваться спонтанный гипотиреоз (до 15%), диктуют необходимость пожизненного наблюдения пациентов с БГ⁴³.

Точных предикторов исхода терапии ТС в настоящее время нет. Тем не менее зоб большого размера, который не уменьшается на фоне лечения, тяжелый тиреотоксикоз, который удается контролировать только большими дозами ТС, повышенный уровень АТ-рТТГ к концу курса терапии ТС с очень высокой вероятностью позволяют предположить рецидив тиреотоксикоза⁴² (табл. 5). Если АТ-рТТГ к концу лечения не перестают определяться, это почти однозначно говорит о предстоящем рецидиве тиреотоксикоза после отмены ТС, однако исчезновение этих антител еще не гарантирует развития стойкой ремиссии БГ в дальнейшем⁴². Сохранение высокого уровня АТ-рТТГ на фоне курса тиреостатической терапии можно рассматривать как показание для перехода к радикальным методам лечения (тиреоидэктомия или ¹³¹I) еще до его полного завершения⁴⁴, но рандомизированные исследования, которые бы свидетельствовали в пользу такого подхода, пока отсутствуют.

У мужчин вероятность ремиссии БГ после курса тиреостатической терапии ниже, чем у женщин⁴⁵, аналогичным образом эта вероятность ниже у лиц относительно более молодого возраста (моложе 40 лет)⁴⁵, возможно, в силу того, что тиреотоксикоз в более пожилом возрасте обычно протекает легче.

Курение снижает вероятность ремиссии БГ после курса терапии ТС^{34,46} (табл. 5). Психологические факторы, такие как ипохондрия, депрессия, умственная отсталость, также можно рассматривать как факторы риска рецидива тиреотоксикоза⁴⁷, но их клиническая значимость остается не вполне понятной.

Табл. 5. Факторы, увеличивающие вероятность рецидива тиреотоксикоза после отмены ТС^{34, 42, 47}

- Зоб большого размера
- Возраст старше 40 лет
- Мужской пол
- Для поддержания эутиреоза нужны большие дозы ТС
- Курение
- К концу курса терапии ТС определяются антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ)
- Сопутствующие психологические факторы, такие как ипохондрия, депрессия, умственная отсталость

Если после курса тиреостатической терапии развивается рецидив тиреотоксикоза, у детей и подростков может быть проведен еще один курс аналогичной продолжительности. У взрослых рецидив тиреотоксикоза после терапии ТС в большинстве случаев следует рассматривать как показание к радикальному лечению – тиреоидэктомии или терапии ¹³¹I, поскольку вероятность достижения стойкой ремиссии после повторного курса ТС очень низка. Возможным исключением из этого правила может быть ситуация, когда рецидив тиреотоксикоза развился спустя много лет после стойкой ремиссии заболевания, но исследования, которые бы подтверждали правомерность такого подхода, отсутствуют.

Тиреостатики во время беременности и грудного вскармливания

Нелеченный тиреотоксикоз несет во время беременности риск как для матери (преэклампсия, сердечная недостаточность), так и для плода (ускоренное созревание костей, задержка роста, недоношенность мертворождение), а также в отношении исходов беременности (выкидыш, преждевременные роды)^{48,49}.

Таким образом, восстановление и поддержание эутиреоза обязательно, хотя в большинстве случаев тиреотоксикоз при БГ во время беременности имеет тенденцию к самопроизвольному прекращению⁴⁹⁻⁵¹. С другой стороны, в послеродовом периоде зачастую происходит рецидив БГ, а также

развитие послеродового тиреоидита у носительниц АТ-ТПО⁵¹.

Назначение ТС рассматривается как лечение выбора БГ во время беременности; в качестве альтернативы в редких случаях может рассматриваться хирургическое лечение, тогда как терапия ¹³¹I во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказана^{46, 52, 53}.

Для лечения тиреотоксикоза во время беременности может назначаться как ТМЗ, так и ПТУ, при этом последний на протяжении долгого времени считался в этом плане препаратом выбора, в силу того, что он хуже проникает через плаценту вследствие меньшей липофильности и большего связывания с альбумином. Следует отметить, что отличия между ТМЗ и ПТУ в плане способности проникать через плаценту не столь однозначны⁵⁴.

Как указывалось в разделе о побочных эффектах ТС, у новорожденных, матери которых во время беременности получали ТМЗ, описано несколько случаев аплазии кожи и так называемой «тиамазоловой эмбриопатии», чего никогда не наблюдалась на фоне приема ПТУ^{23,55,56}. Тем не менее следует отметить, что эмбриопатия была ассоциирована с приемом относительно высоких доз ТМЗ беременными. Кроме того, с приемом беременными ПТУ были ассоциированы несколько случаев *situs inversus*

с декстрокардией или без нее, унилатеральная агенезия почки, а также пороки сердца и крупных сосудов. Но эти данные столь малочисленны, что не позволяют сделать статистически значимых выводов, если их сравнить с контрольной группой⁵⁷. Таким образом, ПТУ остается предпочтительным препаратом в первом триместре, то есть в период органогенеза. По мнению ряда экспертов, в связи с возможным, хотя и весьма маловероятным, развитием гепатотоксических осложнений по окончании первого триместра беременных женщин следует перевести на прием ТМЗ^{22,23}.

Целью тиреостатической терапии во время беременности является поддержание высоконормального или несколько повышенного уровня свободных тиреоидных гормонов на фоне минимально возможных доз ТС, что позволит избежать гипотиреоза и зоба у плода, а также риска даже минимальной гипотироксинемии у женщины, которая может оказать неблагоприятное влияние на нервно-психическое развитие ребенка^{49,51}.

Назначение ТС во время грудного вскармливания, судя по всему, вполне безопасно, и дозы ТМЗ до 10 мг в день, назначенные кормящей без параллельного назначения L-T4, не могут вызвать нарушение функции ЩЖ у ребенка. ПТУ при грудном вскармливании столь же безопасен. Учитывая кинетику ТС, их, судя по всему, следует принимать сразу после кормления ребенка.

Тиреостатическая терапия у детей и подростков

БГ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза у детей и подростков, и терапия ТС в большинстве случаев является лечением первой линии⁵⁸. Тем не менее, слишком долгое назначение ТС не приводит к увеличению вероятности ремиссии заболевания⁵⁹, и в целом эта вероятность среди детей и подростков существенно ниже, чем таковая для взрослых. То есть в конечном итоге большинству, если не сказать, что почти всем детям с БГ, понадобится либо терапия ¹³¹I⁶⁰, либо тиреоидэктомия⁶¹. Нередко основанием для более форсированного

перехода к радикальному лечению является развитие побочных эффектов ТС, которые среди молодых пациентов встречаются чаще. Риск развития побочных эффектов у детей есть как при приеме ТМЗ, так и ПТУ, при этом в последнем случае он выше⁶². Индуцированная ПТУ печеночная недостаточность развивается у детей с частотой 1 случай на 2-4 тысячи принимавших этот препарат, а преходящие гепатотоксические реакции – существенно чаще⁶³. В связи с этим детям и подросткам рекомендуется назначать только ТМЗ.

Неонатальный тиреотоксикоз

Неонатальный тиреотоксикоз развивается вследствие трансплацентарного переноса материнских АТ-рТТГ плоду⁶⁴. Это транзиторное

нарушение, которое, однако, может потребовать краткосрочного назначения ТС в сочетании с пропранололом (или другим бета-блокатором)⁶⁵.

Тиреостатики и эндокринная орбитопатия

Терапия ¹³¹I может вызывать прогрессирование или манифестацию эндокринной орбитопатии (ЭОП) примерно в 15-20% случаев⁶⁶⁻⁶⁸, особенно у курильщиков⁶⁹ и в ситуации, когда после терапии ¹³¹I несвоевременно компенсируется гипотиреоз⁷⁰. Указанный неблагоприятный эффект терапии ¹³¹I может быть предотвращен профилактическим назначением глюкокортикоидов на фоне этой терапии⁷¹⁻⁷³. В противоположность этому ни тиреостатическая терапия, ни тиреоидэктомия не оказывают влияния на течение и развитие ЭОП⁷⁴. Хотя сами по себе ТС не оказывают влияния на течение ЭОП, они могут на него влиять благоприятно за счет восстановления на фоне их приема эутиреоза⁷⁵. В связи с этим при ЭОП необходимо максимально быстро достигать эутиреоидного

состояния и стабильно его поддерживать⁷⁶. Вопрос о том, что предпочесть у пациентов с активной ЭОП – АТ или аблятивную терапию (¹³¹I или тиреоидэктомию) остается открытым⁷⁷. Поскольку ЭОП обусловлена аутоиммунным процессом, который направлен напрямую против общего антигена(ов) орбиты и ЩЖ, ряд экспертов считает, что полное удаление антигенов ЩЖ (и внутри-тиреоидальных аутореактивных Т-лимфоцитов) может привести к улучшению течения ЭОП, тогда как другие полагают, что тиреоидэктомия на течении ЭОП никак не сказывается, как это было недавно показано^{78,79}. Окончательного ответа на этот вопрос в силу отсутствия результатов правильно организованных рандомизированных исследований пока нет⁷⁵.

Тиреостатики и терапия радиоактивным йодом

Вопрос о том, что назначение ТС перед терапией ¹³¹I может снизить эффективность последней, обсуждается достаточно давно. Два проспективных рандомизированных исследования показали, что назначение ТМЗ перед терапией ¹³¹I не снижает ее эффективность^{80,81}. С другой стороны, назначение ПТУ может обусловить снижение вероятности эффективной абляции ЩЖ⁸². Возможно, ПТУ обладает более длительным радиопротективным эффектом по сравнению с ТМЗ. Эта проблема может быть решена назначением несколько большей лечебной активности ¹³¹I⁸³.

Назначение ТС перед ¹³¹I благоприятно в плане контроля тиреотоксикоза: это особенно актуально для пожилых людей и пациентов с тяжелыми сопутствующими

заболеваниями⁸⁴. Если ТС не назначаются, пациент неизбежно на протяжении какого-то периода времени оказывается в состоянии тиреотоксикоза, поскольку для развития эффекта от терапии ¹³¹I требуется несколько недель. Еще один благоприятный эффект ТС состоит в том, что на их фоне снижается внутритиреоидное содержание йода, что снижает риск утяжеления тиреотоксикоза за счет цитолитического эффекта ¹³¹I⁸⁵.

ТС рекомендуется отменить за 5-7 дней перед назначением ¹³¹I. Короткий курс лития карбоната на протяжении 2 недель после терапии ¹³¹I предотвращает утяжеление тиреотоксикоза за счет отмены ТС или цитотоксического эффекта ¹³¹I⁸⁵ и повышает вероятность эффективной абляции и уменьшения размеров зоба⁸⁶.

Если назначение ТМЗ перед терапией ^{131}I не снижает эффективность последнего, то его назначение во время или сразу после приема ^{131}I приводит к уменьшению вероятности

излечения^{87,88}. В связи с этим назначать ТС после ^{131}I целесообразно только пожилым пациентам с сопутствующей патологией и как минимум через 7-10 дней после ^{131}I .

Тиреостатики перед тиреоидэктомией

Перед тиреоидэктомией у пациента обязательно должно быть достигнуто эутиреоидное состояние. С этой целью пациенту назначаются ТС, а за 1-2 недели до операции может быть назначен раствор Люголя или насыщенный раствор йодида калия. В том случае, если

операция вынужденно проводится у пациента в состоянии тиреотоксикоза и не может быть отложена, назначается комбинация йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, бета-блокаторов и глюкокортикоидов, поскольку эффект ТС отсрочен по времени⁸⁹.

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз – редкое жизнеугрожающее осложнение тяжелого тиреотоксикоза⁹⁰, требующее интенсивной терапии. В прошлом встречался существенно чаще, поскольку в настоящее время тиреотоксикоз диагностируется на значительно более ранних стадиях. ТС, которые подавляют синтез тиреоидных гормонов при тиреотоксическом кризе, назначаются в значительно больших, чем обычно, дозах: примерно по 20 мг ТМЗ каждые 4-6 часов. ПТГУ предпочитается большинством авторов, поскольку он снижает периферическую конверсию Т4 в Т3. Важным компонентом лечения являются препараты йода (раствор Люголя, насыщенный раствор йодида калия), которые подавляют высвобождение тиреоидных гормонов

из ЩЖ. Тем не менее йод назначается после ТС, поскольку вначале нужно подавить его органификацию⁹⁰. Альтернативой препаратам неорганического йода могут быть йодсодержащие радиографические контрастные агенты, но они доступны не во всех странах. В лечении важно назначение пропранолола или других бета-блокаторов, которые подавляют 1-5'-дейодиназу и снижают таким образом периферическую продукцию Т3⁹⁰. Плазмаферез, направленный на удаление избытка тиреоидных гормонов из крови, рекомендуется лишь в исключительных случаях. Кроме того, необходимы общие мероприятия, включающие регидратацию, наружное охлаждение, коррекцию гемодинамики и антибиотикотерапию.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз

Амиодарон – йодсодержащий антиаритмик – вызывает нарушение функции ЩЖ (тиреотоксикоз или гипотиреоз) примерно у 15-20% получающих его пациентов⁹¹. Выделяют две основные формы амиодарониндуцированного тиреотоксикоза (АМИТ): наиболее частый 2 тип – деструктивный тиреоидит, развивающийся в неизменной исходно ЩЖ, который лечится глюкокортикоидами^{92,93},

и 1 тип АМИТ – по сути йодиндуцированный тиреотоксикоз, при котором препарат индуцирует многоузловой токсический зоб или латентно протекавшую болезнь Грейвса⁹¹. В отличие от АМИТ 2 типа при АМИТ 1 типа эффективны ТС.

Поступление с амиодароном избытка йода снижает эффективность ТС в связи с тем,

что интратиреоидное содержание йода оказывается очень высоким⁹¹. В связи с этим при АМИТ 1 типа помимо ТС эффективно назначение перхлората, который снижает содержание йода в ЩЖ и повышает эффективность ТС⁹¹. Обычно перхлорат калия назначается на 3-6 недель, при этом его доза не должна превышать 1 грамм

в день для минимизации возможных токсических воздействий на костный мозг и почки⁹¹. После достижения эутиреоза при АМИТ 1 типа, как правило, показано радикальное лечение (тиреоидэктомия или ¹³¹I), в том числе и потому, что большинству пациентов понадобится возобновление терапии амиодароном.

Заключение

Суммировать основные положения этого обзора можно следующим образом:

1. ТС являются эффективными средствами лечения гипертиреоза. Если при токсической аденоме и многоузловом токсическом зобе ТС назначаются только с целью подготовки к радикальному лечению, при болезни Грейвса они могут назначаться как альтернатива этим методам, поскольку в части случаев на их фоне развивается ремиссия заболевания.
2. Побочные эффекты ТС, как правило, легкие. Весьма редко встречаются тяжелые побочные эффекты, такие как агранулоцитоз, токсический гепатит и васкулит. Побочные эффекты дозозависимы и несколько чаще развиваются на фоне приема ПТУ по сравнению с ТМЗ. В связи с этим последний рекомендуется как более предпочтительный препарат.
3. ПТУ рекомендуется для назначения в первом триместре беременности, поскольку на фоне ТМЗ описаны редкие случаи эмбриопатии. Кроме того, ПТУ, в силу того, что он приводит к нарушению конверсии Т4 в Т3, является препаратом выбора при тиреотоксическом кризе.
4. После отмены ТС при БГ высока вероятность рецидива тиреотоксикоза (не менее 60%), как правило, в течение первого года после их отмены. При рецидиве тиреотоксикоза в большинстве случаев показано радикальное лечение.
5. Разницы в плане вероятности развития ремиссии между титрационной схемой и методом «блокируй и замещай» нет. На фоне последнего, в силу назначения несколько больших доз, несколько чаще встречаются побочные эффекты ТС.
6. Преимуществ в плане вероятности развития ремиссии между 12-18-месячным курсом по схеме «блокируй» и 6-месячным курсом по схеме «блокируй и замещай» нет.
7. Терапия ТС является методом выбора лечения БГ у беременных и кормящих женщин, а также у детей и подростков.
8. Вопрос о том, какой метод лечения тиреотоксикоза предпочтителен при ЭОП, остается открытым. Тем не менее достижение эутиреоза на фоне терапии ТС благоприятно отражается на течении ЭОП.
9. Терапия ТС перед приемом ¹³¹I может снизить эффективность последнего, но это было показано только для ПТУ. С другой стороны, ТС предотвращают утяжеление тиреотоксикоза после назначения ¹³¹I.
10. ТС могут использоваться для лечения 1 типа АМИТ (но не 2-го типа АМИТ), но их эффективность снижена вследствие высокого содержания йода в ЩЖ на фоне приема амиодарона.

Список литературы

- Brent GA. Clinical Practice – Graves' Disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594-2605.
- Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 355-371.
- van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 797-800.
- Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2227-2233.
- Jansson R, Dahlberg PA, Lindstrom B. Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21: 505-510.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-917.
- Weetman AP. How antithyroid drugs works in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 317-318.
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69-75.
- Sonnet E, Massart C, Gibassier J, Allannic H, Maugendre D. Longitudinal study of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 430-435.
- Tsatsoulis A, Vlachoyiannopoulos PG, Dalekos GN, Johnson EO, Moutsopoulos HM. Increased serum interleukin-1 beta during treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 654-658.
- Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, Braverman LE, Roti E. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2976-2979.
- Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, da Silva Trevisan MA, Pinto GA, Vas-sallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA- DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease. *Thyroid* 2001; 11: 575-580.
- Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Safety* 1996 15: 53-63.
- Ahmed K, Rao S, Simha V. ANCA-positive vasculitis in a patient with Graves' disease: cross-reaction between propylthiouracil and methimazole. *Endocr Pract* 2010; 9: 1-11.
- Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, Hsieh WC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999; 92: 455-461.
- Andres E, Kutz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Maloisel F. Haematopoietic growth factor in antithyroid drug-induced agranulocytosis. *QJM* 2001; 94: 423-428.
- Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid* 2009; 19: 559-563.
- Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 589-594.
- Franklyn JA. Antithyroid therapy – best choice of drug and dose. *Nature Rev Endocrinol* 2009; 5: 592-594.
- Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354- 2359.
- Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 87: 947-948.
- Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1881-1882.
- Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a joint meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009; 7: 673-674.
- Harper L, Chin L, Daykin J, Allahabadia A, Heward J, Gough SC, Savage CO, Franklyn JA. Propylthiouracil and carbimazole-associated antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 671-675.
- Cin MO, Gursoy A, Morris Y, Aydintug OT, Kamel N, Gullu S. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 299-302.
- Abraham P, Avenell A, McGeosch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420. pub4.
- Cooper DS. Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. Evidence of poor patient compliance. *Ann Intern Med* 1985; 102: 328-331.
- Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SHS. What the evidence behind the evidence-base? The premature death of block- replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 783-786.
- Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Miyamoto T, Arai M, Nagasawa T. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324: 947-953.
- McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996; 334: 220-224.
- Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, Sanmart A. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2410-2413.
- Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehmann L, Reddy S, Salisbury SR, Shlossberg AH, Tan MH, York SE. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 814-818.
- Raber W, Kmen E, Waldhausl W, Vierhapper H. Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 117-124.
- Glinoe D, de Nayer P, Bex M And The Belgian Collaborative Study Group on Graves' Disease: Effects of L-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of

- recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 475-483.
35. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderyd S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 583-589.
 36. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, Reschke K, Kackenberg K, Dettman J, Prehn B, Hirche H, Mann K & Basedow Study Group. Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a prospective randomized study on the use of levothyroxine. *Thyroid* 2002; 12: 1119-1128.
 37. Grebe SKG, Feek CM, Ford HC, Fagerstrom JN, Cordwell DP, Delahunt JW, Toomath RJ. A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high-dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 585-592.
 38. Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *QJM* 1994; 87: 337-341.
 39. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 685-701.
 40. Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Antithyroid drug therapy of Graves' hyperthyroidism: realistic goals and focus on evidence. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2006; 1: 91-102.
 41. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarini O, Gamba S, Beninati S, Messina M. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs. continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 866-872.
 42. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-375.
 43. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequel in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1979; 64: 1429-1436.
 44. Bartalena L, Marocci C, Lai A, Tanda ML. Graves' hyperthyroidism of recent onset and Graves' orbitopathy: to ablate or not to ablate the thyroid? *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 578-581.
 45. Allahabadi A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1038-1042.
 46. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 152-157.
 47. Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, Sakane S, Miyauchi A, Kuma K, Hayashi S, Hanafusa T. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 550-555.
 48. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1-8.
 49. Negro R, Beck-Peccoz P, Chiovato L, Garofalo P, Guglielmi R, Papini E, Tonacchera M, Vermiglio F, Vitti P, Zini M, Pinchera A. Hyperthyroidism and pregnancy. An Italian Thyroid Association (AIT) and Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) joint statement for clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 225-231.
 50. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702-755.
 51. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 470-478.
 52. Lazarus JH. Thyroid disease during pregnancy. In: Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W, eds. *Disease of the thyroid in childhood and adolescence (pediatric and adolescent medicine)*, vol 11, 2007, Basel: Karger, 25-43.
 53. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 1847-1856.
 54. Mortimer R, Cannell GR, Addison R, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3099-3102.
 55. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet* 2005; 132A: 130-135.
 56. Barbero P, Ricagni C, Mercado G, Bronberg R, Torrado M. Choanal atresia associated to prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet* 129A: 83-86.
 57. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P and the SAFE-Med Study Group. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E337-E341.
 58. Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 9: 1095-1111.
 59. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1241-1247.
 60. Rivkees SA, Dinuer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797-800.
 61. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 801-803.
 62. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260-3267.
 63. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; 360: 1574-1575 (letter).
 64. McKenzie JM, Zakarjia M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-161.
 65. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010; 16: 118-129.
 66. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733-1738.
 67. Bartalena L, Marocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-78.
 68. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 943-950.
 69. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E,

- Ponjavic V, Taube A, Torring O, Wallin G, Asman P, Lundell G. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3700-3707.
70. Tallstedt L, Lundell G, Blomberg H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130:494-497.
 71. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321:1349-1352.
 72. Tanda ML, Lai A, Bartalena L. Relation between Graves' orbitopathy and radioiodine therapy for hyperthyroidism: facts and unsolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:845-847.
 73. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1333-1337.
 74. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:503-508.
 75. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:592-599.
 76. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson, Eckstein AJ, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curr N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marin M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:273-285.
 77. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21:168-199.
 78. Bartalena L, Tanda ML. Clinical Practice – Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360:994-1001.
 79. Wiersinga WM. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:121-122.
 80. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4012-4016.
 81. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid* 2002; 12:135-139.
 82. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4439-4444.
 83. Alexander EK, Larsen PR. High dose of 131I for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1073-1077.
 84. Bartalena L, Bogazzi F, Pinchera A, Martino E. Treatment with thionamides before radioiodine therapy for hyperthyroidism: yes or no? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:256.
 85. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, Rossi G, Lippi F, Pinchera A, Martino E. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4490-4495.
 86. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, Tanda ML, Campomori A, Compri E, Ceccarelli C, Vitti P, Pinchera A, Bartalena L, Martino E. Impact of lithium on radioactive iodine efficacy for Graves' disease: a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:201-208.
 87. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1229-1233.
 88. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, Fenzi GF, Pinchera A. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:513-520.
 89. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2142-2144.
 90. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:663-686.
 91. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22:240-254.
 92. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, Martino E. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3757-3762.
 93. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2529-2535.

Предыдущие номера журнала Thyroid International, переведенные на русский язык:

- N 1 – 2011** Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (Махмуд Хариб, Хоссейн Хариб)
- N 4 – 2010** Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы (Люси Энн Бехан, Амар Ага)
- N 3 – 2010** Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (Невена Симик, Жоан Ровет)
- N 2 – 2010** 3-йодотиронамин (Т₃AM): новый гормон щитовидной железы? (Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан)
- N 1 – 2010** Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2009** Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза (Марк Вандерлам)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиан Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобилия (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2-2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1-2006** Материалы 13-го международного тиреологического конгресса
- N 4-2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3-2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебино, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2-2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1-2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5-2004** Постлеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4-2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 3-2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2-2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1-2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5-2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4-2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрл Энн Спенсер)
- N 3-2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2-2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1-2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6-2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5-2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4-2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3-2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2-2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1-2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6-2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- N 5-2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4-2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3-2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2-2001** Материалы 12-го международного тиреологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков «*Thyroid International*» на английском языке Вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>
 Полный текст русских переводов «*Thyroid International*», а также другую информацию по тиреологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Просто дозировать – легко компенсировать



ЭУТИРОКС: БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
Впервые в России 9 дозировок левотироксина

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • **88 мкг** • 100 мкг • **112 мкг** • 125 мкг • **137 мкг** • 150 мкг

Сокращенная информация по медицинскому применению. Регистрационный номер П: №015039/01 – 12.01.12, ЛП-000910 от 18.10.2011. **Торговое название:** Эутирокс®. **Международное непатентованное название:** левотироксин натрия. **Таблетки:** 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг, 150 мкг. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипотифизарная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. **С осторожностью** следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем

гипотиреозе, синдроме мальабсорбции. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. Эутирокс® принимают внутрь. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **Побочное действие:** при повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Полная информация содержится в инструкции по применению.

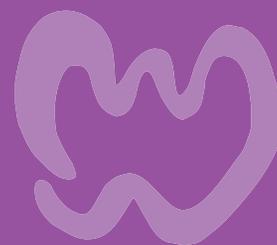
ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»
119048 Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.thyronet.ru, www.nycomed.ru



Дата выпуска рекламы: декабрь 2012

ТИРОЗОЛ®

тиамазол



Оптимальная компенсация тиреотоксикоза

Гасит огонь разрушения

- Тирозол® – тиамазол, произведённый в соответствии со стандартами GMP¹, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения²
- Тирозол® 10 мг – уникальная дозировка тиамазола, позволяет снизить количество принимаемых таблеток в 2 раза
- Выбор дозировок Тирозола 5 и 10 мг обеспечивает удобство терапии
- Тирозол® разрешён к применению при беременности



Сокращённая информация по назначению. Торговое название: Тирозол. Международное непатентованное название: тиамазол. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 5 мг и 10 мг. **Показания:** тиреотоксикоз; подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза; подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом; терапия в латентный период действия радиоактивного йода. Проводится до начала действия радиоактивного йода (в течение 4–6 месяцев); в исключительных случаях – длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение; профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономного аденома или тиреотоксикоза в анамнезе. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиамазолу или к производным тиомочевины; агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом; гранулоцитопения; холестаза перед началом лечения; терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности. Относительным противопоказанием являются ранее наблюдаемые кожные аллергические реакции к производным тиомочевины. **С осторожностью** следует применять у больных с зобом очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции), при печёночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь. При тиреотоксикозе назначают 20–40 мг/сут препарата Тирозол в течение 3–6 недель. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 недель) переходят на приём поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. **Побочное действие:** иногда наблюдаются аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания), рвота, головокружение, слабость; увеличение массы тела; агранулоцитоз (редко); артралгии (редко). **Регистрационный номер:** ПН-014893/01-31.07.08 Полная информация в инструкции по применению.

6078467

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.thyronet.ru.
Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: декабрь 2012 г.



1. Стандарты надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice).
2. Certificate No: DE-RPDA-111-D-12-4-0.