

УДК: 616.441-008.61-085:615.214.22

ПАНЬКІВ В.І.

Відділ клінічної тиреодології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ АДАПТОЛ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ТИРЕОТОКСИКОЗУ

Резюме. Мета дослідження — вивчення ефективності Адаптолу у лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) різного ступеня тяжкості з відхиленнями в емоційній сфері без виражених психоорганічних порушень, а також впливу препарату на ефективність основної тиреостатичної терапії, що дає змогу розширити спектр показань для застосування препарату в практиці лікарів-ендокринологів. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 25 хворих із тиреотоксикозом у стані медикаментозної субкомпенсації (17 — із явним, що розвинувся внаслідок ДТЗ, і 8 — із субклінічним), які отримували в комплексному лікуванні препарат Адаптол протягом двох місяців (група I). Ще 20 хворих з аналогічною патологією сформували контрольну групу (група II). Хворі контрольної групи статистично вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю ДТЗ від осіб основної групи. **Результати.** Проведений аналіз отриманих даних свідчить про те, що в першій (основній) групі хворих на ДТЗ (з додатковим призначенням препарату Адаптол) відзначається більш суттєвий ефект від лікування порівняно з хворими контрольної групи. Додаткове призначення препарату Адаптол сприяло зменшенню добової дози тиреостатичних препаратів у хворих на ДТЗ, що зменшує ризик виникнення ускладнень терапії. Якщо середня добова доза препаратів тіамазолу/карбімазолу на початку лікування в обстежених групах хворих не відрізнялася, то через 2 місяці лікування середня доза тиреостатичних препаратів у першій групі становила $24,3 \pm 2,1$ мг, у групі контролю — $31,8 \pm 2,4$ мг ($p < 0,05$). У процесі терапії Адаптолом відзначалося зниження ($p < 0,05$) вмісту малонового діальдегіду, а також підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази ($p < 0,05$) і глутатіонпероксидази ($p < 0,05$). **Висновки.** Через 2 місяці терапії Адаптолом, згідно із шкалою Гамільтона, серед хворих основної групи були відсутні тривожні стани ($5,6 \pm 1,2$ бала; $p < 0,05$), тоді як у контрольній групі відзначалося наявність симптомів тривоги ($14,8 \pm 2,7$ бала; $p < 0,05$). Адаптол чинить позитивний терапевтичний вплив як щодо оксидантної, так і щодо антиоксидантної системи, що проявляється гальмуванням перекисного окислення ліпідів і активацією компенсаторних процесів. З огляду на проведені дослідження застосування Адаптолу має посісти належне місце в схемах лікування ДТЗ та розширити його можливості у разі як легкого, так і тривалого перебігу захворювання.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, лікування, Адаптол.

Тиреотоксикоз — один з найвідоміших ендокринних синдромів, при якому спостерігаються клінічні та біохімічні прояви постійного надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їх рівня [1, 3]. Серед усіх форм тиреотоксикозу 90 % становлять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і тиреотоксична аденома. ДТЗ — системне аутоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) і клінічно проявляється ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) з розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією: ендокринною офтальмопатією, претибіальною мікседемою, акропатією [4].

Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні (станом на 1.01.2015 р.) становила 120,1 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз у 2014 р. становила 11,5 на 100 тис. населення. Щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 5 % [2]. Захворювання в жінок трапляється в 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може

Адреса для листування з автором:
Паньків Володимир Іванович
E-mail: endocr@i.ua

© Паньків В.І., 2016
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

розвинулись у будь-якому віці (частіше у віці 20–45 років).

Патогенез змін із боку органів і систем, що виникають при тиреотоксикозі, полягає в значному підвищенні рівня основного обміну з подальшими дистрофічними змінами. Найчутливішими до тиреотоксикозу структурами, у яких найбільша щільність рецепторів до тиреоїдних гормонів, є серцево-судинна (особливо міокард передсердь) і нервова система [5].

Важливість корекції психологічного статусу при лікуванні хворих на ДТЗ не викликає сумніву. Дезадаптація, обумовлена зниженням працездатності, неминує призводить до зниження якості життя і, зрештою, до зменшення як ефективності основної терапії, так і прихильності до прийому основних тиреостатичних препаратів, які хворі вимушені приймати тривалий час.

У зв'язку з цим разом з немедикаментозною психотерапією важливого значення набувають препарати, що мають м'який транквілізуючий ефект і при цьому не справляють істотного впливу на виконання повсякденних функцій впродовж дня («денні» транквілізатори). Їх застосування вірогідно зменшує ризик виникнення шлуночкових аритмій і фібриляцій шлуночків як при гострій ішемії, так і при реперфузії міокарда. Також, за деякими даними, анксиолітики мають самостійний коронаролітичний ефект.

Нами вивчено ефективність препарату Адаптол у комплексному лікуванні хворих із синдромом тиреотоксикозу на базі відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Для Адаптолу характерна нейромедіаторна дія, пов'язана з дофамінопозитивним компонентом, а також мембраностабілізуючим ефектом. Це характеризує препарат як один з додаткових метаболічних агентів, які сприяють зменшенню оксидативного стресу, що важливо для хворих з тиреотоксикозом.

Метою дослідження було вивчення ефективності Адаптолу у хворих на ДТЗ різного ступеня тяжкості з відхиленнями в емоційній сфері без виражених психоорганічних порушень, а також впливу препарату на ефективність основної тиреостатичної терапії, що дає змогу розширити спектр показань для застосування препарату в практиці лікарів-ендокринологів.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 25 хворих із тиреотоксикозом у стані медикаментозної субкомпенсації (17 — з явним, що розвинувся внаслідок ДТЗ, і 8 — із субклінічним), які отримували в комплексному лікуванні препарат Адаптол (група I). Час від моменту появи перших ознак захворювання до початку обстеження становив у середньому 5 (2,0–11,0) місяців. Хворі отримували тиреостатичну терапію в індивідуально підібраних дозах. Вік хворих становив від

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп за віком, антропометричними показниками і показником, що характеризує функціональний стан щитоподібної залози ($M \pm SD$)

Показники	Група I	Група II
Число обстежених, n	25	20
Стать, ч/ж	6/19	2/18
Середній вік, роки	37,78 \pm 6,89	33,41 \pm 5,72
ІМТ, кг/м ²	23,64 \pm 3,08	26,14 \pm 4,19
ТТГ, мМО/л	0,07 \pm 0,02	0,06 \pm 0,03

Примітка: * — вірогідність відмінностей з показниками контрольної групи при $p < 0,05$.

19 до 45 років (у середньому 36,20 \pm 7,09 року). Ще 20 хворих з аналогічною патологією сформували контрольну групу (група II). Хворі контрольної групи статистично вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю ДТЗ від осіб основної групи.

Характеристика досліджуваних груп за віком, ІМТ і показником, що характеризує функціональний стан ЩЗ, наведена в табл. 1.

Обстеження містило визначення антропометричних показників, вимірювання артеріального тиску (АТ), визначення ТТГ, вільного тироксину і вільного трийодтироніну (vT_4 , vT_3), глікемії, показників функціонального стану печінки, нирок. Клініко-інструментальне обстеження: оцінка клінічного стану пацієнтів; фізикальне обстеження; інструментальні дослідження — електрокардіографія (ЕКГ).

Критерії виключення: стенокардія напруження ІV функціонального класу, тяжка артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність (СН), тяжкі порушення ритму серця, порушення функції печінки та нирок.

Хворим основної (n = 25) і контрольної (n = 20) груп проводилась ідентична базова тиреостатична терапія (тирозол/карбімазол, β -адреноблокатори). Хворим на ДТЗ було призначено лікування згідно з міжнародними рекомендаціями, а також відповідно до клінічних протоколів діагностики та лікування ендокринних захворювань Українського НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (2011).

При призначенні Адаптолу нами враховано специфіку ДТЗ, адже його медикаментозне лікування може тривати багато місяців. Призначення Адаптолу при ДТЗ розглядається як додаткове, що підвищує ефективність медикаментозної терапії і виконує здебільшого симптоматичні завдання.

Упродовж двох місяців хворі першої групи додатково отримували препарат Адаптол, якому притаманна анксиолітична дія. Добова доза Адаптолу становила 1500 мг (по 1 таблетці 500 мг тричі на день). Повторне дослідження здійснювали через 2 місяці.

Про- і антиоксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА), SH-груп

і активності антиоксидантних ферментів — глутатіонпероксидази (ГПО) і супероксиддисмутази (СОД).

Оцінку початкового стану і динаміку рівня тривожності на тлі лікування Адаптолом здійснювали до початку терапії і на 60-й день за допомогою шкали тривоги Гамільтона HARS-14, валідизованої методики, що дозволяє здійснити кількісну оцінку ступеня вираженості тривоги. До і після курсового застосування Адаптолу реєстрували ЕКГ у спокої, визначали вміст ТТГ, vT_4 і vT_3 .

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз отриманих даних свідчить про те, що в першій (основній) групі хворих на ДТЗ (з додатковим призначенням препарату Адаптол) відзначається більш суттєвий ефект від лікування порівняно з хворими контрольної групи.

Упродовж двох місяців лікування в обстежених пацієнтів обох груп спостерігалось вірогідне збільшення рівня ТТГ (з $0,069 \pm 0,040$ мМО/л до $0,52 \pm 0,11$ мМО/л; $p < 0,05$) і вірогідне зменшення рівня vT_4 (з $27,3 \pm 1,6$ нмоль/л до $17,3 \pm 1,7$ нмоль/л; $p < 0,05$) і vT_3 (з $7,8 \pm 1,3$ пмоль/л до $3,2 \pm 1,1$ пмоль/л; $p < 0,05$). За показниками гормонального статусу вірогідних відмінностей між групами хворих не виявлено.

У той же час додаткове призначення препарату Адаптол сприяло зменшенню добової дози тиреостатичних препаратів у хворих на ДТЗ, що зменшує ризик виникнення ускладнень терапії. Якщо середня добова доза препаратів тіамазолу/карбімазолу на початку лікування в обстежених групах хворих не відрізнялася, то через 2 місяці лікування середня доза тиреостатичних препаратів в першій групі становила $24,3 \pm 2,1$ мг, у групі контролю — $31,8 \pm 2,4$ мг ($p < 0,05$).

Проведені раніше дослідження свідчать про клінічну ефективність додаткового призначення Адаптолу (1500 мг на добу) хворим на стабільну стенокардію і позитивний вплив препарату на стан тромбоцитарного гемостазу й антиаритмічної активності (Волков В.И., Строна В.И., Ладный А.И., 2009). Встановлено, що Адаптол у добовому дозуванні 1500 мг разом з м'якою транквілізуючою дією сприяє підвищенню ефективності основної антиангінальної терапії, потенціюванню дії антиагрегантів, а також призводить до підвищення антиоксидантного захисту.

За даними анкетного тестування, обстежені нами хворі обох груп до лікування мали виражені тривожні розлади. Так, за шкалою Гамільтона пацієнти в основній і контрольній групах мали $25,0 \pm 1,2$ бала і $27,1 \pm 1,4$ бала відповідно. На тлі проведеного лікування вірогідні зміни в стані пацієнтів були більше виражені в групі, яка отримувала Адаптол. Так, через 60 днів терапії, згідно із шкалою Гамільтона, серед хворих основної групи були відсутні тривожні стани ($5,6 \pm 1,2$ бала; $p < 0,05$), тоді як у контрольній групі відзначалась наявність симптомів тривоги, хоча й менш виражених ($14,8 \pm 2,7$ бала; $p < 0,05$).

У процесі терапії Адаптолом у хворих першої групи виявлена вірогідна динаміка всіх досліджуваних параметрів (табл. 2). При цьому відзначалось зниження ($p < 0,05$) вмісту МДА, а також підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту: СОД ($p < 0,05$) і ГПО ($p < 0,05$).

Як бачимо, Адаптол чинить позитивний терапевтичний вплив як щодо оксидантної, так і щодо антиоксидантної системи, що проявляється гальмуванням ПОЛ і активацією компенсаторних процесів, які забезпечують у нормі вміст вільних радикалів на рівні, необхідному для забезпечення нормального перебігу метаболічних процесів у клітині.

При використанні препарату Адаптол протягом двох місяців у хворих на ДТЗ не було зареєстровано випадків непереносимості або будь-яких побічних ефектів.

Особи із соматичними проявами тривоги звертаються до лікарів різних спеціальностей і зазвичай отримують терапію, скеровану на корекцію симптомів, пов'язаних лише з основним захворюванням, що нерідко призводить до невиправданого дозування основних препаратів. Високий рівень тривоги 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.

Хронічна тривога погіршує результати й 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.

Таблиця 2. Особливості динаміки показників перекисного окислення ліпідів під впливом Адаптолу у хворих на ДТЗ ($M \pm m$)

Показники	Перша група		Друга група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СОД, мкг/мл	$0,340 \pm 0,026$	$0,580 \pm 0,031^*$	$0,390 \pm 0,031$	$0,420 \pm 0,026$
ГПО, ммоль/мл гем	$1,26 \pm 0,06$	$2,34 \pm 0,11^*$	$1,37 \pm 0,11$	$2,47 \pm 0,30^*$
МДА, кмоль/л	$7,48 \pm 0,22$	$5,19 \pm 0,38^*$	$6,44 \pm 0,29$	$5,72 \pm 0,38$

Примітка: * — вірогідність відмінностей показників в основній і контрольній групах через 2 місяці лікування при $p < 0,05$.

У багатьох дослідженнях доведено, що прийом Адаптолу супроводжується покращанням показників тромбоцитарного гемостазу за рахунок антистрессової дії, а також за рахунок нормалізації перекисного окислення ліпідів.

При комбінованому лікуванні ДТЗ із застосуванням Адаптолу потенціювання терапевтичної ефективності пов'язане з дією на центральну нервову систему.

Денний транквілізатор Адаптол має низку фармакологічних ефектів на рівні як окремих органів, так і цілого організму. Такий широкий спектр біологічної активності характеризує Адаптол як препарат, що чинить нормалізуючий вплив при дезадаптивних процесах — психогенних, травматичних, токсичних, ішемічних тощо. Відновлення організму відбувається фізіологічно, без проявів побічних ефектів, при цьому сам препарат не накопичується в організмі.

Висновки

Додаткове призначення препарату Адаптол хворим на ДТЗ сприяє зменшенню добової дози тиреостатичних препаратів, що знижує ризик виникнення ускладнень терапії.

Через 2 місяці терапії Адаптолом, згідно із шкалою Гамільтона, серед хворих основної групи були відсутні тривожні стани ($5,6 \pm 1,2$ бала; $p < 0,05$), тоді як у контрольній групі відзначалася наявність симптомів тривоги ($14,8 \pm 2,7$ бала; $p < 0,05$).

Адаптол має позитивний терапевтичний ефект як щодо оксидантної, так і щодо антиоксидантної

систем, що проявляється гальмуванням перекисного окислення ліпідів і активацією компенсаторних процесів.

З огляду на проведене дослідження застосування Адаптолу має посісти належне місце в схемах лікування ДТЗ та розширити його можливості в разі як легкого, так і тривалого перебігу захворювання.

Список літератури

1. *Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Н.Ю. Сириденко, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-Принт, 2012. — 143 с.*
2. *Паньків В.І. Практична тиреодологія. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.*
3. *Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al.; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Thyroid. — 2011. — Vol. 21(6). — P. 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.*
4. *Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. — Baltimore, Maryland: John Hopkins University School of Medicine, 2009. — 860 p.*
5. *Mandel S.J., Larsen P.R., Davies T.F. Thyrotoxicosis // Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology. — 12th ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. — Chap. 12.*

Отримано 15.03.16 ■

Паньків В.І.

Отдел клинической тиреодологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АДАПТОЛ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Резюме. *Цель исследования* — изучение эффективности Адаптола в лечении больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) различной степени тяжести с отклонениями в эмоциональной сфере без выраженных психоорганических нарушений, а также влияния препарата на эффективность основной тиреостатической терапии, что дает возможность расширить спектр показаний для применения препарата в практике врачей-эндокринологов. *Материалы и методы.* Под наблюдением находилось 25 больных с тиреотоксикозом в состоянии медикаментозной субкомпенсации (17 — с явным, развившимся в результате ДТЗ, и 8 — с субклиническим), которые получали в комплексном лечении препарат Адаптол в течение двух месяцев (группа I). Еще 20 больных с аналогичной патологией сформировали контрольную группу (группа II). Больные контрольной группы статистически достоверно не отличались по возрасту, полу, длительности и тяжести ДТЗ от лиц основной группы. *Результаты.* Проведенный анализ полученных данных свидетельствует о том, что в первой (основной) группе больных с ДТЗ (с дополнительным назначением препарата Адаптол) отмечается более существенный эффект от лечения в сравнении с больными контрольной группы. Дополнительное назначение препарата Адаптол способствовало уменьшению суточной дозы тиреостатических препаратов у больных ДТЗ, что

уменьшает риск возникновения осложнений терапии. Если средняя суточная доза препаратов тиамазола/карбимазола в начале лечения в обследованных группах больных не отличалась, то через 2 месяца лечения средняя доза тиреостатических препаратов в первой группе составляла $24,3 \pm 2,1$ мг, в группе контроля — $31,8 \pm 2,4$ мг ($p < 0,05$). В процессе терапии Адаптолом отмечалось снижение ($p < 0,05$) содержания малонового диальдегида, а также повышение активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы ($p < 0,05$) и глутатионпероксидазы ($p < 0,05$). **Выводы.** Через 2 месяца терапии Адаптолом, согласно шкале Гамільтона, среди больных основной группы отсутствовали тревожные состояния ($5,6 \pm 1,2$ балла; $p < 0,05$), тогда как в контрольной группе отмечалось наличие симптомов тревоги ($14,8 \pm 2,7$ балла; $p < 0,05$). Адаптол оказывает положительное терапевтическое влияние в отношении как оксидантной, так и антиоксидантной систем, что проявляется торможением перекисного окисления липидов и активацией компенсаторных процессов. С учетом проведенного исследования применение Адаптола должно занять надлежащее место в схемах лечения ДТЗ и расширить его возможности в случае как легкого, так и длительного течения заболевания.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, лечение, Адаптол.

Pankiv V.I.

Department of Clinical Thyroidology of Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

EFFICIENCY OF ADAPTOL IN COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS SYNDROME

Summary. Objective — to study Adaptol efficiency in patients with diffuse toxic goiter (DTG) of varying severity with deviations in the emotional sphere without expressed psychoorganic disorders, as well as impact of the drug on the efficiency of main thyrostatic therapy that allows to expand the range of indications for the use of the drug in the practice of endocrinologists. **Materials and methods.** We observed 25 patients with thyrotoxicosis in a state of drug subcompensation (17 — with the overt one, which developed as a result of DTG, and 8 — with subclinical one), who received Adaptol in combination treatment for two months (group I). Another 20 patients with similar pathology formed the control group (group II). Patients in the control group did not differ statistically significantly by the age, sex, duration and severity of DTG from those of the main group. **Results.** The analysis of the findings indicates that in the first (main) group of patients with DTG (with additional administration of Adaptol), there is a more significant effect of treatment compared with patients in the control group. Additional use of Adaptol helped to reduce the daily dose of thyrostatics in patients with DTG that

reduces the risk of complications of the therapy. If the average daily dose of thiamazole/carbimazole at the beginning of treatment in the examined groups of patients did not differ, then after 2 months of treatment, the mean dose of thyrostatics in the first group was 24.3 ± 2.1 mg, in the control group — 31.8 ± 2.4 mg ($p < 0.05$). During therapy with Adaptol, there was a decrease ($p < 0.05$) in the content of malondialdehyde, as well as increase in the activity of antioxidant defense enzymes: superoxide dismutase ($p < 0.05$) and glutathione peroxidase ($p < 0.05$). **Conclusions.** After 2 months of Adaptol therapy, according to the Hamilton scale, patients of the main group hadn't anxiety states (5.6 ± 1.2 points; $p < 0.05$), whereas in the control group, there were symptoms of anxiety (14.8 ± 2.7 points; $p < 0.05$). Adaptol has a positive therapeutic effect on both the oxidant and antioxidant systems that manifests by inhibition of lipid peroxidation and activation of compensatory processes. In view of the research, application of Adaptol must take the proper place in the schemes of treatment for DTG and to expand its possibilities in case of both mild and long-term course of the disease.

Key words: diffuse toxic goiter, treatment, Adaptol.