

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О. О. Богомольця**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації**

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Менеджмент ризиків взаємодії лікарських засобів
та небажаних побічних ефектів тіамазола при хворобі Грейвса»**

**Виконала: здобувач вищої освіти
5 курсу, групи 9804
226 «Фармація, промислова фармація»
Зарецька Дар'я Павлівна
Керівник: к.мед.н, доц. Афанасьєва І.О.
Рецензент: к.пед.н., доц. Коновалова Л.В.**

Київ 2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
РОЗДІЛ I ХВОРОБА ГРЕЙВСА: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ	Ошибка! Закладка не определена.
1.1 Етіопатогенез хвороби Грейвса..	Ошибка! Закладка не определена.
1.2 Клінічні прояви хвороби Грейвса.	Ошибка! Закладка не определена.
1.3 Методи лікування хвороби Грейвса.	Ошибка! Закладка не определена.
Висновок до розділу.....	Ошибка! Закладка не определена.
РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	Ошибка! Закладка не определена.6
2.1. Матеріал дослідження щодо менеджменту ризиків взаємодії та небажаних побічних ефектів тіамазола при хворобі Грейвса	Ошибка! Закладка не определена.9
2.2 Методи дослідження.	Ошибка! Закладка не определена.35
РОЗДІЛ III РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗГЛЯД КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ	Ошибка! Закладка не определена.6
3.1 Аналіз результатів анонімного онлайн анкетування працівників аптек, лікарів-ендокринологів та споживачів щодо відпуску, виписування, застосування тіамазолу	Ошибка! Закладка не определена.6
3.2 Аналіз клінічного випадка пацієнтки з хворобою Грейвса у 2023 році.	Ошибка! Закладка не определена.
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВИ	Ошибка! Закладка не определена.52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	953
SUMMARY.....	1357
ДОДАТКИ.....	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

TSI- thyroid stimulating immunoglobulin
LATS- long action thyroid stimulator
ТТГ- тиреотропний гормон
IgG1- імуноглобулін G (1-підклас)
ІРФ-1- інсуліноподібний ростовий фактор першого типу
цАМФ- циклічний аденозинмонофосфат
ПТУ- пропілтіоурацил
КМЗ-карбімазол
ТМЗ-тіамазол
Т4- тироксин
Т3-трийодтиронін
РЙТ- радіойодтерапія
НПЗП-нестероїдні протизапальні засоби
Т4в.- Т4 вільний
Т3в.- Т3 вільний
Ат до рец. ТТГ- антитіла до рецепторів ТТГ
ЗАК- загальний аналіз крові
Нв- гемоглобін
ШОЕ- швидкість осідання еритроцитів
ЧСС- частота серцевих скорочень
БАК- біохімічний аналіз крові
АЛТ- аланінамінотрансфераза
АСТ- аспартатамінотрансфераза
УЗД ОЧП- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

ВСТУП

Актуальність теми дослідження полягає у тому ,що Зважаючи на важливість оптимізації лікування хвороби Грейвса, дослідження взаємодії та небажаних побічних ефектів тіамазола має значну актуальність з позицій як клінічної практики, так і дослідницької науки [2].

Хвороба Грейвса є однією з найпоширеніших аутоімунних захворювань, яка впливає на ендокринну систему людини. Розлад зазвичай розвивається у середньому віці, з піком захворюваності між 40 і 60 роками, але варто зазначити, що він може виникнути у будь-якому віці, включаючи дітей, підлітків і людей похилого віку. Це важливо враховувати, оскільки хвороба Грейвса може впливати на різні групи населення, що потребує ретельного моніторингу та індивідуалізованого лікування [3].

За оцінками експертів [29], хвороба Грейвса становить приблизно 2%-3% від загального числа населення. Це значить, що на цей розлад хворіє значна кількість людей у всьому світі. Це поширення свідчить про серйозність проблеми та вимагає уваги медичних фахівців у всіх країнах.

На даний момент існує ризик побічних ефектів при терапії тіамазолом, з цього слідує ,що лікування зазначеним препаратом може супроводжуватися різними небажаними ефектами, включаючи агранулоцитоз, гепатотоксичність та алергічні реакції [6]. Розуміння механізмів виникнення цих побічних ефектів та розробка стратегій їх запобігання та управління є критичними для забезпечення безпеки та толерантності лікування. З іншої сторони враховуючи європейський вектор розвитку сфери медицини та фармації ,де переважає індивідуалізований підхід до лікування існує зростаюча свідомість про необхідність індивідуалізованого лікування, особливо у контексті ендокринної патології. Розуміння генетичних та фенотипових особливостей пацієнтів може допомогти прогнозувати їх відповідь на терапію та ризик розвитку побічних реакцій.

Також ,оптимізація лікування хвороби Грейвса передбачає розробку ефективних та безпечних лікувальних режимів. Врахування потенційних

взаємодій тіамазола з іншими медикаментами та факторами ризику може сприяти створенню інноваційних підходів до управління цією патологією.

Мета дослідження.

Метою даного дослідження є проаналізувати ризики взаємодії та небажаних побічних ефектів тіамазола при хворобі Грейвса.

Робота має намір визначити ключові фактори, які впливають на ризики взаємодії та побічні ефекти, розробити рекомендації щодо ефективного управління цими ризиками для безпечного та ефективного лікування з використанням тіамазолу.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети дослідження необхідно опрацювати такі завдання:

1. Провести анонімне онлайн опитування фармацевтичних фахівців, лікарів-ендокринологів та пацієнтів з хворобою Грейвса щодо небажаних побічних ефектів тіамазолу.

2. Проаналізувати ризики взаємодії тіамазолу при хворобі Грейвса з позиції фармацевтів, лікарів і пацієнтів.

3. Розглянути клінічний випадок пацієнтки з хворобою Грейвса стосовно тіамазолу.

Методи дослідження

Методами дослідження цієї роботи є: літературний огляд, клінічні спостереження, соціологічний, лабораторний та логіко-аналітичний методи.

Об'єкт дослідження: хвороба Грейвса (також відома як гіпертиреоз) та її лікування, зокрема застосування тіамазола.

Предмет дослідження: взаємодія тіамазола з іншими медикаментами та факторами ризику, а також менеджмент небажаних побічних ефектів при лікуванні хвороби Грейвса.

Новизна та значення одержаних результатів визначається у тому, що ця робота складатиме систематичну інформативну базу для майбутніх досліджень з досліджуваної сфери.

З даних анонімного онлайн анкетування працівників аптек, лікарів-ендокринологів та споживачів стосовно відпуску, виписування та застосування тіамазолу можна зробити наступний підсумок наукових спостережень:

Популярність тіамазолу серед пацієнтів з патологіями щитоподібної залози, зокрема дифузного токсичного зобу, підтверджується відсотком 58% фармацевтичних працівників, які відпускали цей препарат. Значна кількість пацієнтів зверталася зі скаргами на побічні ефекти, зокрема на головні болі та нудоту (37%), агранулоцитоз та лейкопенію (30%), що свідчить про потребу у більш ефективному моніторингу та контролі за прийомом тіамазолу. Потреба у підвищенні обізнаності серед фармацевтичних працівників стосовно протипоказань та правильного застосування тіамазолу, особливо у випадках вагітних жінок та жінок у період лактації. Лікарі-ендокринологи вважають тіамазол ефективним препаратом для лікування хвороби Грейвса, з усіма опитаними висловилися позитивно (92%). Потрібна більш докладна інформація для медичних працівників про взаємодію тіамазолу з іншими лікарськими препаратами, щоб уникнути небажаних побічних реакцій та підвищити ефективність лікування.

Також була проаналізована історія хвороби X і з історії хвороби хворої X можна виокремити кілька ключових моментів. По-перше, вона страждала від Хвороби Грейвса (гіпертиреозу), що супроводжувалося рядом характерних симптомів. По-друге, прийом тирозолу та парацетамолу призвів до розвитку агранулоцитозу, серйозного ускладнення, що вимагало негайного припинення цих препаратів. По-третє, лікування, яке включало антибіотики, глюкокортикостероїди та вітаміни, було успішним, і стан хворої поліпшився. Зазначені висновки підкреслюють необхідність уважного моніторингу стану пацієнта під час лікування і після нього для попередження подібних ускладнень.

Апробації матеріалів роботи. Участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» присвячений 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 19-20 грудня 2023, Київ, тези «Оцінка ефективності використання тіамазолу при хворобі Грейвса за результатами анкетування лікарів-ендокринологів. А також участь у весняній науковій сесії 2024 (22.04-26.04), тези : «Ризик взаємодії тіамазолу з іншими ЛЗ у пацієнтки з хворобою Грейвса: клінічний випадок».

Структура роботи

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (31 найменувань, із них 28 іноземними мовами). Загальний обсяг роботи – 59 сторінок, основний текст викладено на 52 сторінках. Робота містить 11 рисунків та 9 таблиць. Містить Summary англійською мовою.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено що з небажаними реакціями на тіамазол зверталися серед фармацевтичних фахівців це 33% пацієнтів, до ендокринологів майже 46% осіб, а серед респондентів тільки 9% відмічали негативні явища тіамазолу. Порушення з боку системи кровотворення зауважували працівники аптек (30%), лікарі (46,4%) та особи з хворобою Грейвса (8,7%), а 37% фармацевтів наголошували незадоволення споживачів аптеки на нудоту та головну біль.
2. Досліджено що 28% фармацевтів не запитують у відвідувачів аптек о використанні ними сульфаніламідів, гентаміцину оскільки є ризик взаємодії їх з тіамазолом, а 100% ендокринологів навпаки попереджали всіх пацієнтів о взаємодії цього препарату, що знайшло своє відображення серед опитаних респондентів (100%).
3. Висвітлення клінічного випадку пацієнтки з хворобою Грейвса показало на фоні прийому тіамазолу з нестероїдними препаратами відбувається токсичне ураження печінки та системи кровотворення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Булдігіна Ю.В. Оцінка ефективності різних схем медикаментозного лікування хворих з ендокринною офтальмопатією при хворобі Грейвса та інші. Ю. В. Булдігіна, Г. М. Терехова, Л. С. Страфун, І. І. Савосько, Г. Лисова, С. Л. Шляхтич. Офтальмологічний журнал. 2022. № 1 (504). С. 51-57.
2. Булдігіна Ю.В. Хвороба Грейвса: патогенетичні аспекти захворювання і механізми розвитку ускладнень, персоналізація діагностики та лікування. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія (222 – медицина). – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2022. С.370.
3. Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози Клініко-практичні рекомендації. О. Ю. Усенко, І. П. Хоменко, А. Є. Коваленко, І. П. Галочка, С. А. Андреєщев, Р. В. Салютін, А. В. Варга, М. І. Бобрик. *Klinichna khirurgiia*. 2022 September/October; 89(9-10):41-82 DOI: 10.26779/2522-1396.2022.9-10.41.
4. Andersen, S. L., & Knøsgaard, L. (2020). Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 34(4), 101414. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101414>
5. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101387.
6. Awosika AO, Singh G, Correa R. Methimazole. [Updated 2023 Sep 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545223/>
7. Azizi F. Long-term treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs: 35 years of personal clinical experience. *Thyroid*. 2020;30:1451–7.

8. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al. Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. *Thyroid*. 2019;29:1192–200.
9. Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Ikenoue H, Kitazono T. The long-term follow-up of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism. *Endocr J*. 2019;66:535–45.
10. Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Dayan, C. M., Eckstein, A., Marcocci, C., Marinò, M., Vaidya, B., Wiersinga, W. M., & EUGOGO † (2021). The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology*, 185(4), G43–G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
11. Bayramoğlu, E., Elmaogulları, S., Sagsak, E., & Aycan, Z. (2019). Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 32(4), 341–346. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0495>
12. Bolakale-Rufai, I. K., Abioro, I., Ngene, S. O., & Woldeamanuel, Y. (2023). Efficacy of methimazole before the administration of radioactive iodine in the management of Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 141(5), e2022225. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2022.0225.R1.19102022>
13. Chung YK, Wong LM. Lithium as an alternative option in thionamide-resistant Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2023;32(3):168-173. doi:10.1297/cpe.2022-0070
14. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:52.
15. Effraimidis G. (2019). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Predictive scores in autoimmune thyroid disease: are they useful?. *European journal of endocrinology*, 181(3), R119–R131. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0234>
16. García-Mayor RV, Álvarez-Vázquez P, Fluiters E, Valverde D, Andrade A. Long-term remission following antithyroid drug withdrawal in patients with

Graves' hyperthyroidism: parameters with prognostic value. *Endocrine*. 2019;63:316–22.

17. Gontarz-Nowak, K., Szychlińska, M., Matuszewski, W., Stefanowicz-Rutkowska, M., & Bandurska-Stankiewicz, E. (2020). Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *Journal of clinical medicine*, 10(1), 16. <https://doi.org/10.3390/jcm10010016>

18. Kim HJ. Long-term management of Graves disease: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40(1):12-22. doi:10.12701/jyms.2022.00444

19. Li, X., Yang, J., Jin, S., Dai, Y., Fan, Y., Fan, X., Li, Z., Yang, J., Yau, W. P., Lin, H., Cai, W., & Xiang, X. (2020). Mechanistic examination of methimazole-induced hepatotoxicity in patients with Grave's disease: a metabolomic approach. *Archives of toxicology*, 94(1), 231–244. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02618-z>

20. Meling Stokland, A. E., Austdal, M., Nedrebø, B. G., Carlsen, S., Hetland, H. B., Breivik, L., Ueland, H. O., Watt, T., Cramon, P. K., Løvås, K., Husebye, E. S., & Ueland, G. Å. (2024). Outcomes of Patients With Graves Disease 25 Years After Initiating Antithyroid Drug Therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 109(3), 827–836. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad538>

21. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022;11:e210073.

22. National Guideline Centre (UK). (2019). *Management of thyrotoxicosis: anti thyroid drugs: Thyroid disease: assessment and management*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

23. Nguyen, C. T., & Mestman, J. H. (2019). Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 26(5), 232–240. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000492>

24. Park SY, Kim BH, Kim M, Hong AR, Park J, Park H, et al. The longer the antithyroid drug is used, the lower the relapse rate in Graves' disease: a retrospective multicenter cohort study in Korea. *Endocrine*. 2021;74:120–7.
25. Park H, Kim HI, Park J, Park SY, Kim TH, Chung JH, et al. The success rate of radioactive iodine therapy for Graves' disease in iodine-replete area and affecting factors: a single-center study. *Nucl Med Commun*. 2020;41:212–8.
26. Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, et al. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:571–7.
27. Rzepecka, A., Babińska, A., & Sworczak, K. (2019). IgG4-related disease in endocrine practice. *Archives of medical science: AMS*, 15(1), 55–64. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.70889>
28. Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk factors for the relapse of Graves' disease treated with antithyroid drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2020;42:662–75.
29. Wiersinga, W. M., Poppe, K. G., & Effraimidis, G. (2023). Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 11(4), 282–298. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00005-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00005-0)
30. Wood CL, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, Morrison N, et al. Randomised trial of block and replace vs dose titration thionamide in young people with thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:637–45.
31. Wu, D., Xian, W., Hong, S., Liu, B., Xiao, H., & Li, Y. (2021). Graves' Disease and Rheumatoid Arthritis: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Frontiers in endocrinology*, 12, 702482. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.702482>

SUMMARY

Zaretska Daria

MANAGEMENT OF THE RISKS OF DRUG INTERACTIONS AND UNWANTED SIDE EFFECTS OF THIAMAZOLE

Department: Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Scientific supervisor:

Associate Professor Afanasieva

Key words: Thiamazole, Graves' disease, interaction risks, clinical case

Introduction. Agranulocytosis is a syndrome characterized by a decrease in neutrophil granulocytes in the blood to a critical level and leads to the patient's sensitivity to bacterial infections.

Materials and methods. Research object: thiamazole. The subject of the study: management of interaction risks and unwanted side effects of thiamazole. General scientific research methods were used to conduct the research: logical-analytical, sociological, laboratory methods, objective method of patient research and questionnaires.

The results. According to the results of the survey, it was found that the majority of endocrinologists (85%) prescribe thiamazole for Graves' disease for long-term treatment and consider it the drug of choice. 90% of medical workers believe that thanks to thiamazole it is possible to achieve a euthyroid state. Also, 80% of doctors constantly adjust the dosage during the treatment of a patient with thiamazole. The majority of doctors (67%) use the treatment scheme "Block and replace" in which, after the normalization of the T4 level, the patient is simultaneously prescribed sodium levothyroxine. At the same time, 25% of doctors use the "Block" scheme, which is associated with monotherapy with thyrostatic agents, and the other 8% choose their own method of treatment. It was found that the most frequent side reactions of thiamazol based on a questionnaire of doctors are itching (46%), as well as agranulocytosis (35%). Not so often, but there are such side effects in patients as jaundice (6%), acholic stool (9%) and a change in the color of urine to a darker color (4%).

Clinical case. Patient X., 41 years old, was diagnosed with Graves' disease and prescribed thiamazole 30 mg per day. In dynamics, the patient's condition improved: triiodothyronine (T3) and total thyroxine (T4) decreased, the dosage of thiamazole was reduced to 10 mg per day. But, after some time, the patient felt pain in her throat, her body temperature rose to 38°C. She regarded it as an acute respiratory viral infection and started self-medication with drugs: combined paracetamol powder 4 g/day, nimesulide. She did not consult a doctor with these symptoms. The condition worsened, repeated vomiting and abdominal pain appeared. 10 days after the onset of symptoms, patient Kh. was urgently hospitalized in a moderate condition. Two weeks after the normalization of ACS, biochemical analysis (liver tests) - blood parameters normalized, and the patient again started taking thiamazole in a low dosage due to the presence of signs of recurrent hyperthyroidism.

Conclusions.

1. It was found that 33% of patients turned to pharmaceutical specialists with unwanted reactions to thiamazole, almost 46% to endocrinologists, and only 9% of respondents noted the negative effects of thiamazole. Hematopoietic system disorders were noted by pharmacy workers (30%), doctors (46.4%) and people with Graves' disease (8.7%), and 37% of pharmacists emphasized the dissatisfaction of pharmacy users with nausea and headaches.

2. It was found that 28% of pharmacists do not ask pharmacy visitors about their use of sulfonamides and gentamicin because there is a risk of their interaction with thiamazole, and 100% of endocrinologists, on the contrary, warned all patients about the interaction of this drug, which was reflected among the surveyed respondents (100%) .

3. The coverage of the clinical case of a patient with Graves' disease showed that toxic damage to the liver and hematopoietic system occurs against the background of taking thiamazole with nonsteroidal drugs.

