European THYROID Association

გრეივსის დაავადების მართვის გაიდლაინი

2018

Georgian Association of Endocrinology and Metabolism
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

გაიდლაინი თარგმნა და გამოსცა
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა
და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

პროექტის ხელმძღვანელი:

ნათია ვაშაყმაძე, MD - საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის დამფუძნებელი

მთარგმნელები:

დავითაძე მერი - ენდოკრინოლოგი, MD
ვაშაყმაძე ნათია - ენდოკრინოლოგი, MD
თედორაძე ნინო - ენდოკრინოლოგი, MD
კობაიძე ანა - ენდოკრინოლოგი, MD
ნადირაძე ნინო - ენდოკრინოლოგი, MD
ღვინიაშვილი დარინა - ენდოკრინოლოგი, MD
ჩირაძე ნაზიბროლა - ენდოკრინოლოგი, MD
ჭელიძე ნაზი - რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, MD

რედაქტორთა ჯგუფი:

დავითაძე მერი - ენდოკრინოლოგი, MD
ვაშაყმაძე ნათია - ენდოკრინოლოგი, MD
თედორაძე ნინო - ენდოკრინოლოგი, MD
კობაიძე ანა - ენდოკრინოლოგი, MD
ნადირაძე ნინო - ენდოკრინოლოგი, MD
ჩირაძე ნაზიბროლა- ენდოკრინოლოგი, MD
ჩიქობავა მაია - ენდოკრინოლოგი, MD
ჭელიძე ნაზი - რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, MD

გაიდლაინი ითარგმნა ევროპის თირეოიდული ასოციაციისა და გამომცემლობა KARGER-ის ოფიციალური ნებართვით.

© ყველა უფლება დაცულია

თბილისი, 2019

ევროპის თირეოიდული ჟურნალი

Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

Received: April 26, 2018
Accepted after revision: May 24, 2018
Published online: July 25, 2018

2018 წლის ევროპის თირეოიდული ასოციაციის გაიდლაინი გრეივსის დაავადების მართვის შესახებ

George J. Kahaly[a], Luigi Bartalena[b], Lazlo Hegedüs[c], Laurence Leenhardt[d], Kris Poppe[e], Simon H. Pearce[f]

[a] Department of Medicine I, Johannes Gutenberg University (JGU) Medical Center, Mainz, Germany; [b] Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy; [c] Department of Endocrinology and Metabolism, Odense University Hospital, Odense, Denmark; [d] Thyroid and Endocrine Tumors Unit, Pitié Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, Paris, France; [e] Endocrine Unit, CHU Saint-Pierre, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium; [f] Department of Endocrinology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

საკვანძო სიტყვები

გრეივსის ჰიპერთირეოზი · მართვა · ანტითირეოიდული მედიკამენტები · რადიოაქტიური იოდით თერაპია · თირეოიდექტომია · გრეივსის ორბიტოპათია · აბსტრაქტი

აბსტრაქტი

გრეივსის დაავადება სისტემური აუტოიმუნური დაავადებაა. მას ახასიათებს თირეოიდული ანტიგენ-სპეციფიკური T უჯრედებით იმ ქსოვილების ინფილტრაცია, სადაც ხდება TSH-ის რეცეპტორების ექსპრესია. გრეივსის დაავადების დროს მასტიმულირებელი აუტოანტისხეულები ააქტიურებს TSH-ის რეცეპტორებს (TSH-R), რაც ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიას და თირეოიდული ჰორმონების უკონტროლო პროდუქციასა და სეკრეციას განაპირობებს. გრეივსის დაავადების დიაგნოზზე ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს ბიოქიმიურად დადასტურებული თირეოტოქსიკოზი, TSH-R–ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების (anti-TSH-R) მომატებული ტიტრი, ულტრასონოგრაფიულად ჰიპერვასკულარული და ჰიპოექოგენური ფარისებრი ჯირკვალი და ასოცირებული ორბიტოპათია. გრეივსის დაავადების დროს anti-TSH-R-ის განსაზღვრა რეკომენდებულია დიაგნოზის დაზუსტებისთვის/-დიფერენციული დიაგნოზისთვის, ანტითირეოიდული მედიკამენტების შეწყვეტამდე და ორსულობის დროს. გრეივსის ჰიპერთირეოზის სამკურნალოდ გამოიყენება: ანტითირეოიდული მედიკამენტები, თირეოიდული ჰორმონების სინთეზის დაქვეითების მიზნით, რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან ტოტალური თირეოიდექტომია, ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის შემცირების მიზნით. როგორც წესი, ახლად დიაგნოსტირებული გრეივსის ჰიპერთირეოზის დროს, ინიშნება მედიკამენტური თერაპია მეთიმაზოლით, 12-18 თვის განმავლობაში. ბავშვებთან, გრეივსის დაავადების დროს, რეკომენდებულია მეთიმაზოლით 24-36-თვიანი კურსი. ზრდასრულებში, 12-18-თვიანი მკურნალობის შემდეგ, anti-TSH-R-ის მუდმივად მაღალი ტიტრის შემთხვევაში, შესაძლებელია მკურნალობა გაგრძელდეს მეთიმაზოლით და anti-TSH-R განისაზღვროს განმეორებით, მომდევნო 12 თვის შემდეგ, ან აირჩეს მკურნალობის მეთოდად რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია. მეთიმაზოლით თერაპიაზე მყოფი ქალები, ორსულობის დაგეგმვისას და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში გადაყვანილ უნდა იყვნენ პროპილთიოურაცილზე. ანტითირეოიდული მედიკამენტების კურსის (მეთიმაზოლის/კარბიმაზოლის უწყვეტად მიღება 12-18 თვის მანძილზე, რედ. შენიშვნა) დასრულების შემდეგ რეციდივის განვითარების შემთხვევაში, რეკომენდებულია რადიკალური მკურნალობა. თუმცა, შესაძლოა განიხილებოდეს მეთიმაზოლის დაბალი დოზებით ხანგრძლივი თერაპია. თირეოიდექტომია უნდა ჩაატაროს ფარისებრი ჯირკვლის ოპერაციებში დახელოვნებულმა და გამოცდილმა ქირურგმა. რადიოაქტიური იოდით თერაპია უკუნაჩვენებია გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებთან აქტიური/მძიმე ორბიტოპათიის შემთხვევაში. გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებს მსუბუქი/აქტიური

KARGER
E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/etj

© 2018 European Thyroid Association
Published by S. Karger AG, Basel

Prof. George J. Kahaly, JGU Medical Center
DE–55101 Mainz (Germany)
E-Mail george.kahaly@unimedizin-mainz.de

გაიდლაინი თარგმნა და გამოსცა საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

ორბიტოპათიით, რომლებსაც ენიშნებათ რადიოაქტიური იოდი, უნდა ჩაუტარდეთ გლუკოკორტიკოიდებით პროფილაქტიკა.

ეპიდემიოლოგია და პათოგენეზი

ჰიპერთირეოზი ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის მიერ თირეოიდული ჰორმონების ჭარბი სინთეზისა და სეკრეციის შედეგად [1]. თირეოიდული ჰორმონები ზრდის ქსოვილების თერმოგენეზს და ბაზალური მეტაბოლიზმის სიჩქარეს, ამცირებს შრატის ქოლესტეროლის დონეს და სისტემურ ვასკულარულ რეზისტენტობას. არანამკურნალები ჰიპერთირეოზის გართულებებია სხეულის მასის კლება, ოსტეოპოროზი, პათოლოგიური მოტეხილობები, წინაგულთა ფიბრილაცია, ემბოლიური მოვლენები და კარდიოვასკულარული დისფუნქცია [2–4]. ჰიპერთირეოზის პრევალენტობა შეადგენს 1.2-1.6%-ს, სადაც 0.5-0.6% აშკარა ფორმებია, ხოლო 0.7-1.0% – სუბკლინიკური [1, 5]. ყველაზე ხშირი მიზეზებია გრეივსის დაავადება და კვანძოვანი ტოქსიკური ჩიყვი. იოდით უზრუნველყოფილ გეოგრაფიულ რეგიონებში ჰიპერთირეოზის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია გრეივსის დაავადება და შეადგენს 20-30 შემთხვევას ყოველ 100 000 მოსახლეზე წელიწადში [6]. გრეივსის დაავადება უფრო ხშირად ვითარდება ქალებში და მისი პოპულაციური პრევალენტობა შეადგენს 1-1.5%. დაახლოებით ქალების 3%-ს და მამაკაცების 0.5%-ს უვითარდება გრეივსის დაავადება სიცოცხლის მანძილზე [7]. გრეივსის დაავადების პიკური ინციდენტობა ვლინდება 30-60 წლის ასაკის პირებში, უფრო ხშირად აფრო-ამერიკელებში [8].

გრეივსის დაავადება ორგანოსპეციფიკური აუტოიმუნური დაავადებაა, რომლის ძირითადი გამოვლინებებიც გამოწვეულია მოცირკულირე აუტოანტისხეულებით, რომლებიც ასტიმულირებენ TSH-R-ს და იწვევენ ჰიპერთირეოზსა და ჩიყვს. TSH-R-ის მასტიმულირებელი ანტისხეულები, ძირითადად, IgG-1 იზოტიპს მიეკუთვნება და უკავშირდება TSH-R-ის უჯრედგარე დომენის წყვეტილ ეპიტოპს ლეიცინით მდიდარ უბნებში, რომელიც შემოსაზღვრულია დაახლოებით 20-260 ამინომჟავით [9, 10]. ასევე, anti-TSH-R ურთიერთქმედებს IGF-1-ის რეცეპტორებთან (IGF-1-R) თირეოციტებისა და ორბიტალური ფიბრობლასტების ზედაპირზე. მასტიმულირებელი ანტისხეულების ურთიერთქმედება TSH-R-თან იწვევს როგორც TSH-R–ის, ისე IGF-1-R-ის სასიგნალო გზების აქტივაციას [11]. მოცირკულირე მასტიმულირებელი anti–TSH-R-ის შეკავშირება TSH-R-თან აძლიერებს უჯრედშიდა ციკლური AMP-ის (cAMP) პროდუქციას, რაც იწვევს თირეოიდული ჰორმონების გამოთავისუფლებას და თირეოციტების ზრდას. გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტების დაახლოებით 30%-ს ჰყავს ოჯახის წევრი გრეივსის დაავადებით, ან ჰაშიმოტოს თირეოიდიტით. ტყუპების კვლევამ აჩვენა, რომ გრეივსის დაავადების განვითარება შემთხვევათა 80%-ში განპირობებულია გენეტიკური განწყობით [12]. არსებობს კარგად დადგენილი ასოციაციები ძირითად ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის ალელებსა და გრეივსის დაავადებას შორის, მიდრეკილების მატარებელია HLA-DR3 და HLA-DR4 ჰაპლოტიპები [13]. წინასწარგანწყობის სხვა ლოკუსებია ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების ანტიგენი-4, ცილა თიროზინ ფოსფატაზა არარეცეპტორი-22, ფუძე ამინომჟავებით მდიდარი ლეიცინის ზიპერი ტრანსკრიპციის ფაქტორი-2 და CD40 [14]. საკუთრივ TSH-R-ის გენის შემადგენლობაში არსებული არამაკოდირებელი უბანი, ასევე, კავშირშია წინასწარგანწყობასთან. გარემო ფაქტორები, როგორიცაა თამბაქოს მწეველობა, იოდის ჭარბი მოხმარება, სტრესი და ორსულობა, ასევე, ხელს უწყობს გრეივსის დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ჩამოყალიბებას [15–17]. დამცველობითი ფაქტორებია მამრობითი სქესი და ორალური კონტრაცეპტივების მიღება, რაც სასქესო ჰორმონების ძლიერ ზეგავლენაზე მიუთითებს [6, 15].

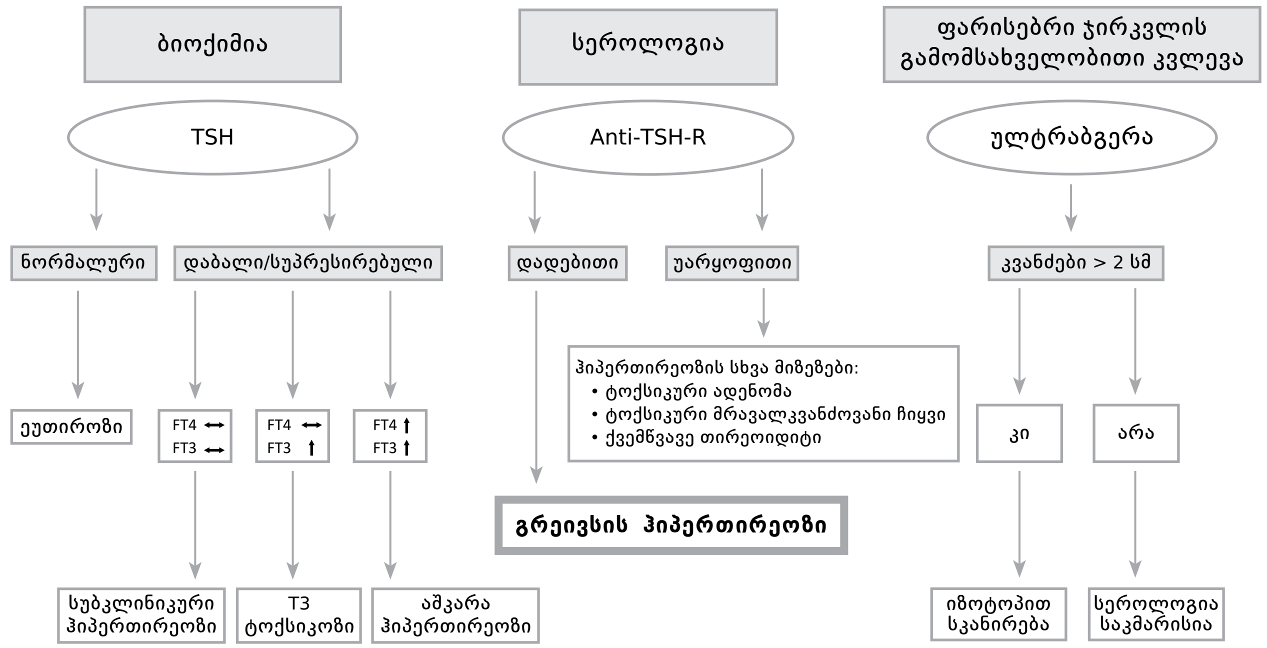
მეთოდოლოგია

აღნიშნული გაიდლაინი შეიმუშავა ევროპის თირეოიდული ასოციაციის აღმასრულებელმა კომისიამ და საგამომცემლო საბჭომ, რომელთაც შეარჩიეს სამუშაო ჯგუფის თავმჯდომარე. თირეოიდული ასოციაციის აღმასრულებელ კომისიასთან შეთანხმებით, თავმჯდომარემ ევროპელი კლინიცისტებისაგან შეკრიბა ჯგუფი, რომელმაც შექმნა ეს დოკუმენტი. სამუშაო ჯგუფში შეირჩნენ ევროპის თირეოიდული ასოციაციის წევრები ენდოკრინოლოგიისა და ბირთვული მედიცინის სფეროდან, რომელთაც ჰქონდათ შესაბამისი კლინიკური ცოდნა და სამეცნიერო გამოცდილება. სამუშაო ჯგუფმა შეისწავლა საძიებო სისტემა PubMed-ის გამოყენებით მოძიებული შესაბამისი ლიტერატურა დამატებით გამოქვეყნებულ მასალასთან ერთად. ტექსტი და სპეციფიკური რეკომენდაციების სერიები შემუშავებული იყო და ეყრდნობოდა მტკიცებულებაზე დაფუძნებულ მედიცინას. რეკომენდაციების ძალა და მათი მხარდამჭერი მტკიცებულების ხარისხი შეფასებული იყო GRADE სისტემის მიერ რეკომენდებული მიდგომის მიხედვით [18]. ევროპის თირეოიდული ასოციაციის სამუშაო ჯგუფმა ამ გზამკვლევისთვის გამოიყენა კოდირების შემდეგი სისტემა: (ა) ძლიერი რეკომენდაცია აღნიშნულია 1-ით, ხოლო (ბ) სუსტი რეკომენდაცია, ან შემოთავაზება აღნიშნულია 2-ით. მტკიცებულების შეფასება გამოსახულია შემდეგნაირად: ØOOO - მტკიცებულების ძალიან დაბალი ხარისხი; ØØOO - დაბალი ხარისხი; ØØØO - საშუალო ხარისხი; ØØØØ - მაღალი ხარისხი. პროექტი განიხილა სამუშაო ჯგუფმა და შემდგომ განათავსა ETA-ს ვებგვერდზე, რათა 4 კვირის განმავლობაში ევროპის თირეოიდული ასოციაციის წევრებს კრიტიკულად შეეფასებინათ.

დიაგნოსტიკა

სეროლოგია

შრატის TSH-ის განსაზღვრას აქვს ყველაზე მაღალი სენსიტიურობა და სპეციფიკურობა ჰიპერთირეოზის შესაფასებლად გამოყენებულ სისხლის ნებისმიერ სხვა ტესტთან შედარებით და სწორედ ის უნდა იყოს გამოყენებული საწყის სკრინინგულ გამოკვლევად [19, 20]. თუმცა, როდესაც ჰიპერთირეოზის არსებობაზე ეჭვი მაღალია, დიაგნოსტიკური სიზუსტე უმჯობესდება შრატში TSH-ისა და თავისუფალი T4-ის (FT4) ერთდროული განსაზღვრით. თავისუფალ T4-სა და TSH-ს შორის ურთიერთკავშირი (როდესაც ჰიპოფიზ-ფარისებრის ღერძი ინტაქტურია) არის ინვერსიული წრფივ-ლოგარითმული. ამდენად, თავისუფალი T4-ის



სურათი 1. გრეივსის ჰიპერთირეოზზე ეჭვის შემთხვევაში პაციენტის გამოკვლევის ალგორითმი.

კონცენტრაციის მცირე ცვლილება იწვევს შრატის TSH-ის კონცენტრაციის მკვეთრ ცვლილებას. შრატის TSH-ის დონის განსაზღვრა, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სიჭარბის შესაფასებლად, მეტად მგრძნობიარე ტესტია უშუალოდ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების განსაზღვრასთან შედარებით [20, 21]. აშკარა ჰიპერთირეოზის დროს შრატში მომატებულია თავისუფალი T4-ის და T3-ის დონე, ხოლო შრატის TSH სუპრესირებულია. თუმცა, შედარებით მსუბუქი ჰიპერთირეოზის დროს შრატის საერთო T4-ისა და თავისუფალი T4-ის დონე შესაძლოა ნორმის ფარგლებში იყოს და მხოლოდ თავისუფალი T3 იყოს მომატებული სუპრესირებული TSH-ის ფონზე (იხ. სურათი 1).

გრეივსის დაავადების დიაგნოსტიკის სპეციფიკური ბიომარკერია anti-TSH-R [2, 22]. იმუნოლოგიური კვლევების უმეტესობა იყენებს კონკურენტულ-შებოჭვით რეაგენტებს და ზომავს TSH-R-ის შემბოჭველ მაინჰიბირებელ იმონოგლობულინებს (TBII). შემბოჭველი რეაგენტები გვაწვდის ინფორმაციას მხოლოდ anti-TSH-R-ის არსებობა/არარსებობაზე და მათ რაოდენობაზე, მაგრამ არ მიგვანიშნებს ამ ანტისხეულების ფუნქციურ აქტივობაზე [23, 24]. 21 კვლევის მეტა-ანალიზი გვიჩვენებს, რომ anti-TSH-R-ის კონცენტრაციის განსაზღვრის საბოლოო სენსიტიურობა და სპეციფიკურობა მეორე და მესამე თაობის შემბოჭველი რეაგენტებით 97% და 98%-ია, შესაბამისად [25]. ამისგან განსხვავებით, მაღალმგრძნობიარე უჯრედზე დაფუძნებული ბიორეაგენტები [26–33] ექსკლუზიურად ასხვავებენ ერთმანეთისგან TSH-ის რეცეპტორების მასტიმულირებელ ანტისხეულებსა (TSAb) და TSH რეცეპტორების მაბლოკირებელ ანტისხეულებს [34, 35]. ასევე, TSH-ის რეცეპტორების მასტიმულირებელი ანტისხეულები წარმოადგენს გრეივსის დაავადების ექსტრათირეოიდული მანიფესტაციის [36–42] და ფეტალური და ნეონატალური ჰიპერთირეოზის სენსიტიურ და პროგნოზულ ბიომარკერს. და ბოლოს, TSH–ის რეცეპტორების მასტიმულირებელი ანტისხეულების ადრეული ჩართვა და გამოყენება დიაგნოსტიკის ალგორითმში ამცირებს გრეივსის დაავადების დიაგნოსტიკისთვის საჭირო დროს 46%-ითა და ხარჯს 47%-ით [45].

	რეკომენდაციები
1	Anti-TSH-R–ის განსაზღვრა გრეივსის ჰიპერთირეოზის სწრაფი და ზუსტი დიაგნოსტიკისა და დიფერენციული დიაგნოსტიკის მგრძნობიარე და სპეციფიკური მეთოდია. 1, ØØØØ
2	როდესაც ტექნიკურად ხელმისაწვდომია, anti-TSH-R–ის ფუნქციური დიფერენციაცია (მასტიმულირებელი vs. მაინჰიბირებელი, რედ. შენიშვნა) გამოსადეგია და აქვს პრედიქტორული ღირებულება გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებში ორსულობის/მშობიარობის შემდგომ პერიოდში და ექსტრათირეოიდული გამოვლინებების დროს. 2, ØØØO

გამომსახველობითი კვლევები

ნანახია მნიშვნელოვანი სხვაობები რეგიონთა შორის და რეგიონის შიგნით გრეივსის დაავადების დიაგნოსტიკის პრაქტიკებს შორის [22]. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციისა და anti-TSH-R-ის განსაზღვრასთან ერთად, კლინიცისტების უმეტესობა ირჩევს ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერის ჩატარებას და, უფრო იშვიათად, ფარისებრი ჯირკვლის რადიოიზოტოპურ სკანირებას [22]. ერთ-ერთ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 263 ენდოკრინოლოგი და ჰიპერთირეოზის მქონე 992 პაციენტი, დიაგნოსტიკისთვის ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერა გამოიყენეს 93,8%–ში, ხოლო სცინტიგრაფია – 40,3%–ში [46]. როგორც წესი, ფარისებრი ჯირკვლის კომპიუტერული ტომოგრაფიის, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის, ან პოზიტრონულ-ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიის ჩატარება არ არის ნაჩვენები. ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა არის მოსახერხებელი, არაინვაზიური, სწრაფი და ზუსტი საშუალება გრეივსის დაავადების პირველადი კვლევისას. იგი გვეხმარება

მაიონიზებელი დასხივების გარეშე დაისვას დიაგნოზი, ასევე, განისაზღვროს თირეოტოქსიკოზის ეტიოლოგია და ფარისებრ ჯირკვალში მოხდეს კვანძების აღმოჩენა [47–49]. გამომსახველობითი კვლევები მნიშვნელოვადაა დამოკიდებული აპარატურასა და მკვლევარის გამოცდილებაზე. ულტრაბგერითი კვლევის დროს უნდა გამოიყენებოდეს მაღალი სიხშირის წრფივი გადამწოდი. გრეივსის დაავადების დროს ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის დიფუზური გადიდება და ჰიპოექოგენურობა, ორივე მათგანის შეფასება შესაძლებელია ულტრაბგერით [6].

ფერადი დოპლეროგრაფიით გამოკვლევისას ფასდება ფარისებრი ჯირკვლის სისხლმომარაგება [50]. არანამკურნალები გრეივსის დაავადების მოგვიანებით ეტაპზე კი მთელ ჯირკვალში გამოხატულია გაძლიერებული სისხლმომარაგების კერები, რასაც ეწოდება „ფარისებრის ხანძარი" [51]. ფარისებრი ჯირკვლის არტერიული ნაკადის სიჩქარისა და პიკური სისტოლური სიჩქარის (PSV) ზუსტი განსაზღვრა საჭიროებს კედლის ფილტრების პულსის განმეორებით სიხშირესთან კორექტირებას და დასხივების კუთხის კონტროლს 0-დან 60°-მდე. არანამკურნალები გრეივსის დაავადების დროს ფარისებრი ჯირკვლის არტერიის ნაკადის სიჩქარე და პიკური სისტოლური ნაკადის სიჩქარე მნიშვნელოვნად გაზრდილია. პიკური სისტოლური ნაკადის სიჩქარე შესაძლოა გამოყენებულ იქნას თირეოტოქსიკოზის დიფერენციული დიაგნოსტიკისთვის გრეივსის დაავადებასა და ქვემწვავე თირეოიდიტს შორის, ან ამიოდარონ-ინდუცირებული თირეოტოქსიკოზის მე-2 ტიპს შორის, სადაც ნაკადის სიჩქარე შემცირებულია [52]. ტიპური ულტრაბგერითი მახასიათებელი და პოზიტიური anti-TSH-R აბათილებს სცინტიგრაფიის საჭიროებას შემთხვევათა უმეტესობაში. თუმცა, ფარისებრი ჯირკვლის სცინტიგრაფია შესაძლოა გამოგვადგეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე პაციენტის შეფასებისთვის, განსაკუთრებით, მრავალკვანძოვანი ჩიყვის თანაარსებობის დროს [6].

რეკომენდაციები

3 ულტრაბგერითი კვლევა, რომელიც მოიცავს ულტრაბგერით რუხი სკალისა და ფერადი, ან ენერგეტიკული დოპლერით გამოკვლევას, რეკომენდებულია როგორც ვიზუალიზაციის მეთოდი გრეივსის ჰიპერთირეოზის დიაგნოზის გასამყარებლად. 1, ØØØØ

4 ფარისებრი ჯირკვლის სცინტიგრაფია შემოთავაზებულია ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და ჰიპერთირეოზის თანაარსებობისას და, ასევე, რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე. 2, ØØØO

ცხრილი 1. ანტითირეოიდული მედიკამენტების მოქმედების მექანიზმი

ინტრათირეოიდულად შემდეგი პროცესების ინჰიბირება:
იოდის დაჟანგვა/ორგანიფიკაცია
იოდთირონინების შეწყვილება
თირეოგლობულინის ბიოსინთეზი
ფოლიკულური უჯრედების ზრდა
ექსტრათირეოიდულად T4/T3 გარდაქმნის ინჰიბირება (PTU)

მკურნალობა

მედიკამენტური თერაპია

გრეივსის ჰიპერთირეოზის მკურნალობა ხდება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზის, ან ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის შემცირების გზით. პირველ შემთხვევაში გამოიყენება ანტითირეოიდული პრეპარატები, ხოლო მეორე შემთხვევაში – რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან ტოტალური თირეოიდექტომია [6, 47]. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობა ყველაზე გავრცელებული თერაპიაა ევროპასა და, ჯერჯერობით, აშშ-შიც [53, 54]. მთავარი ანტითირეოიდული მედიკამენტებია თიონამიდები, როგორიცაა პროპილთიოურაცილი (PTU), კარბიმაზოლი (CBZ) და ამ უკანასკნელის აქტიური მეტაბოლიტი – მეთიმაზოლი (MMI). კარბიმაზოლი არ არის აქტიური ნივთიერება, იგი განიცდის დეკარბოქსილირებას ღვიძლში და გარდაიქმნება მეთიმაზოლად. თიონამიდები აინჰიბირებს იოდთირონინების შეწყვილებას და შედეგად ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზს [55]. ყველა მათგანი აინჰიბირებს ჰიდროპეროქსიდაზების ფუნქციას, ამცირებს იოდის დაჟანგვასა და ორგანიფიკაციას (ცხრილი 1). ანტითირეოიდული მედიკამენტები ნაჩვენებია, როგორც პირველი რიგის სამკურნალო საშუალება გრეივსის დაავადების დროს, განსაკუთრებით, ახალგაზრდა ინდივიდებში და, ასევე, რადიოაქტიური იოდით თერაპიისთვის ან თირეოიდექტომიისთვის მოსამზადებელ პერიოდში გრეივსის დაავადების ხანმოკლე პერიოდით მკურნალობისთვის [2, 6, 22]. ანტითირეოიდული მედიკამენტები ამცირებენ anti-TSH-R-ის დონეს და ამდენად, ხელს უწყობენ რემისიას, არანამკურნალებ პირებთან შედარებით. მაღალი დოზებით პროპილთიოურაცილი აინჰიბირებს T4-ის T3-ად დეიოდინაციას [56]. თუმცა, ამ ეფექტს მძიმე თირეოტოქსიკოზის შემთხვევების გარდა, მცირე სარგებელი აქვს. პროპილთიოურაცილს, სხვა პრეპარატებთან შედარებით, ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი გააჩნია (ცხრილი 2). მეთიმაზოლის საწყისი დოზა, ჩვეულებრივ, არის 10-30 მგ/დღეში, რაც დამოკიდებულია ჰიპერთირეოზის სიმძიმეზე (კარბიმაზოლი 15-40 მგ/დღეში). პროპილთიოურაცილი ინიშნება დოზით 100 მგ ყოველ 8 საათში და განაწილებულ დღიურ დოზებად, რაც გრძელდება მთელი მკურნალობის მანძილზე. თირეოტოქსიკოზის გაუმჯობესების პარალელურად ანტითირეოიდული პრეპარატების საწყისი დოზა შესაძლებელია დროთა განმავლობაში შემცირდეს (ტიტრაციის რეჟიმით). ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური ტესტების კონტროლი ტარდება მკურნალობის დაწყებიდან 3-4 კვირის შემდგომ. მედიკამენტების დოზა უნდა შეირჩეს თავისუფალი T4 და T3 დონის მიხედვით. პაციენტთა დიდი ნაწილი ეუთირეოზს აღწევს მკურნალობის დაწყებიდან 3-4 კვირაში. TSH-ის დონე ხშირად რჩება სუპრესირებული რამდენიმე თვის მანძილზე და ამდენად არ წარმოადგენს ადრეულ პერიოდში მკურნალობაზე საპასუხო რეაქციის სენსიტიურ მარკერს. ჩვეულებრივ, ანტითირეოიდული მედიკამენტების დღიური შემანარჩუნებელი დოზები შეადგენს 2,5-10 მგ მეთიმაზოლსა და 50-100 მგ პროპილთიოურაცილს. ალტერნატიულად, შესაძლოა დაინიშნოს მეთიმაზოლი 30 მგ ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებით თერაპიასთან კომ-

ბინაციაში („დაბლოკე და ჩაანაცვლე“ რეჟიმი), რათა არ განვითარდეს წამლით განპირობებული ჰიპოთირეოზი. საწყისი მონაცემები, რომლის მიხედვითაც, „დაბლოკე და ჩაანაცვლე“ რეჟიმი უპირატესად მიიჩნეოდა [2, 57] არ დადასტურდა. დოზის ტიტრაციით შემცირების რეჟიმი ხშირად უმჯობესია, რათა მინიმალური დოზით გამოვიყენოთ ანტითირეოიდული მედიკამენტები. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის ოპტიმალური ხანგრძლივობა 12-18 თვეა [57]. ლევოთიროქსინით მკურნალობის გაგრძელება საწყისი ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის შემდეგ არ იძლევა სარგებელს ჰიპერთირეოზის რეციდივის თვალსაზრისით [5, 57]. რემისიის მაქსიმალური სიხშირე მიიღწევა (50-55%) 12-18 თვეში. Anti-TSH-R-ის განსაზღვრა რეკომენდებულია ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის შეწყვეტამდე, რაც განსაზღვრავს მკურნალობის შეწყვეტის საკითხს. ანტისხეულების ნორმალური დონე მიუთითებს დაავადების რემისიის მაღალ ალბათობაზე [5, 22]. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის პერიოდში ანტისხეულების ტიტრის მონიტორინგი დამხმარე საშუალებაა დაავადების გამოსავლის წინასწარ განვსაზღვრისთვის [58, 59]. პაციენტებთან, რომელთა ანტისხეულების ტიტრი მუდმივად მაღალია და 12-18 თვის შემდეგაც მაღალი რჩება, შესაძლებელია, გაგრძელდეს მეთიმაზოლით მკურნალობა და ანტისხეულები განმეორებით განისაზღვროს 12 თვის შემდეგ, ან პაციენტი გადამისამართდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიაზე, ან თირეოიდექტომიაზე (სურათი 2). ამასთანავე, გამოქვეყნებულია მტკიცებულებები ანტითირეოიდული მედიკამენტების ფართოდ გამოყენებასთან დაკავშირებით ზრდასრულებსა და ბავშვებში [60-62]. დაავადების რეციდივი, უფრო მაღალი ალბათობით, მოსალოდნელია ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის შეწყვეტიდან 6-12 თვის განმავლობაში, თუმცა, შესაძლებელია 1 წლის შემდეგაც. პაციენტებს, მძიმე ხარისხის ჰიპერთირეოზით, დიდი ზომის ჩიყვით, ან ანტისხეულების მუდმივად მაღალი ტიტრით, აქვთ რეციდივის განვითარების უფრო მაღალი ალბათობა, მაგრამ რთულია დაავადების გამოსავლის წინასწარ განსაზღვრა. ყველა პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს აქტიური მეთვალყურეობის ქვეშ. მკურნალობის შეწყვეტიდან პირველი წლის განმავლობაში და შემდეგ, სულ მცირე, წელიწადში ერთხელ.

ცხრილი 2. ანტითირეოიდული მედიკამენტების ფარმაკოლოგია და ფარმაკოკინეტიკა

	MMI	PTU
აბსორბცია	სწრაფი	სწრაფი
ბიოშეღწევადობა	~ 100 %	~ 100 %
შრატში პიკური დონეწ	60 - 120 წთ	60 წთ
შრატში ნახევარდაშლის პერიოდი	6 - 8 სთწ	90 წთ
ფარისებრ ჯირკვალში კონცენტრაცია	5 x 10^5 მოლი/ლ	უცნობი
ფარისებრი ჯირკვალიდან მედიკამენტის გამოთავისუფლება	ნელი	საშუალო
მოქმედების ხანგრძლივობა	> 24 სთ	8 - 12 სთ
შრატის პროტეინთან შეკავშირება	არა	> 75 %
პლაცენტარული ბარიერის გავლა	++	+
შემცველობა დედის რძეში	++	+
გავრცელების ფართობი	40 ლ	20 ლ
ექსკრეცია	თირკმლით	თირკმლით
მეტაბოლიზმი ავადმყოფობის დროს		
თირკმელი	არა	არა
ღვიძლი	გახანგრძლივებული	არა
სიძლიერე	10x	1x
T3/T4 ნორმალიზაცია	6 კვირა	12 კვირა
გვერდითი მოვლენები	15%	20%
აგრანულოციტოზი	0.6%	1 - 1.5 %
გვერდითი მოვლენების ჯვარედინი რეაქცია	13.8%	15.2%
დამყოლობა	მაღალი	დამაკმაყოფილებელი
ღირებულება	დაბალი	საშუალო

MMI - მეთიმაზოლი; PTU – პროპილთიოურაცილი

რეკომენდაციები

5 ახლად დიაგნოსტირებული გრეივსის ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებს უნდა დაენიშნოთ ანტითირეოიდული მედიკამენტები. რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია შესაძლოა განიხილებოდეს იმ შემთხვევებში, თუ პაციენტი უპირატესობას ანიჭებს ამ მიდგომებს. 1, ØØØØ

6 მეთიმაზოლი (კარბიმაზოლი) უნდა იყოს გამოყენებული ყველა არაორსულ პაციენტში, ვინც ირჩევს ანტითირეოიდულ მედიკამენტურ მკურნალობას გრეივსის ჰიპერთირეოზის სამკურნალოდ. 1, ØØØØ

7 მეთიმაზოლი ინიშნება 12-18 თვით, შემდეგ მისი მიღება წყდება, თუ TSH და anti-TSH-R ნორმაშია. 1, ØØØØ

8 Anti-TSH-R–ის განსაზღვრა რეკომენდებულია ანტითირეოიდული მედიკამენტების შეწყვეტამდე. მათი რაოდენობის განსაზღვრა გვეხმარება პროგნოზირებაში, თუ რომელ პაციენტს უნდა შეუწყდეს ანტითირეოიდული მკურნალობა. Anti-TSH-R–ის ნორმალური დონე მიგვანიშნებს რემისიის მაღალ ალბათობაზე.

9 12–18–თვიანი მკურნალობის შემდეგ, anti-TSH-R–ის მუდმივად მაღალი ტიტრის შემთხვევაში, შესაძლებელია თერაპიის გაგრძელება მეთიმაზოლით და anti-TSH-R–ის განმეორებით განსაზღვრა დამატებითი მკურნალობიდან 12 თვეში, ან აირჩეს მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდები: რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია. 1, ØØØO

გვერდითი მოვლენები

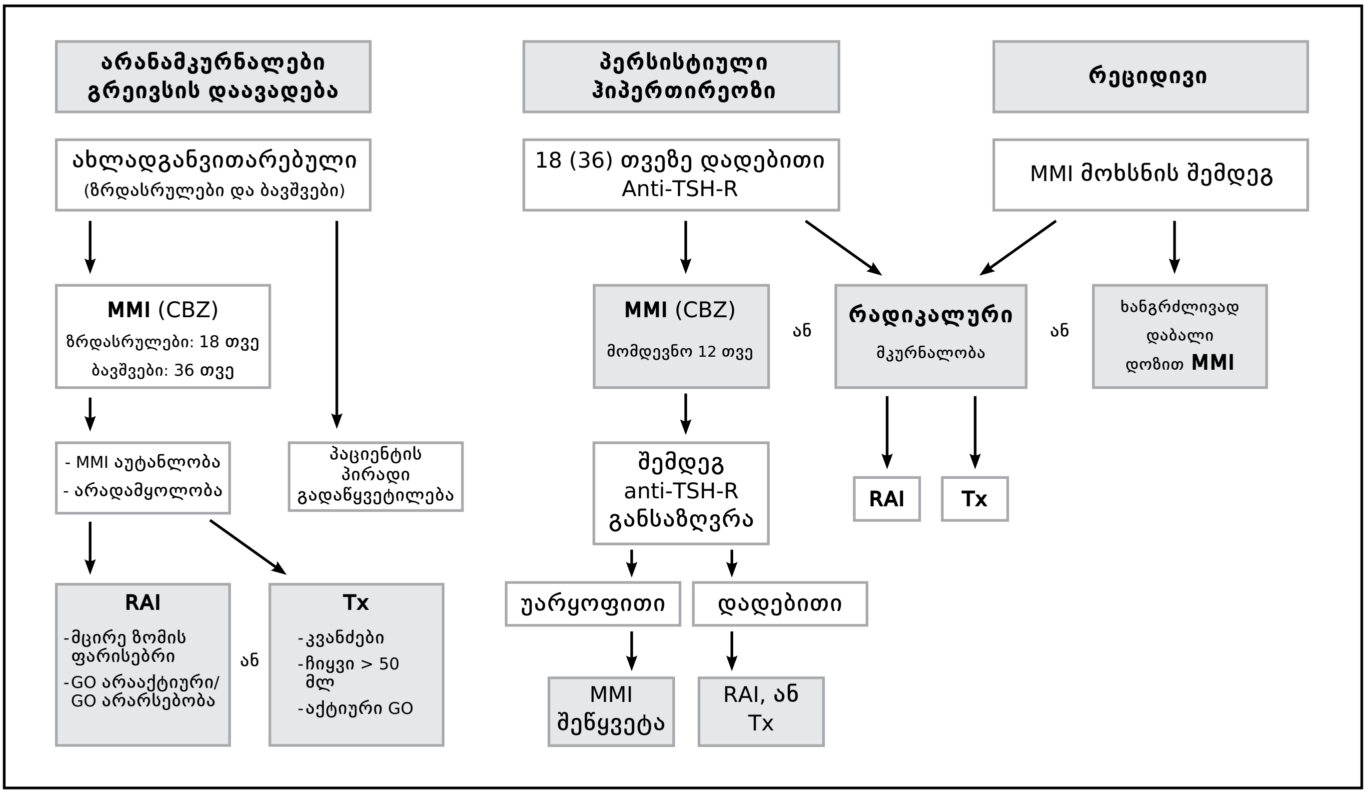
ანტითირეოიდული მედიკამენტების ხშირი გვერდითი მოვლენებია (ცხრილი 3): გამონაყარი, ურტიკარია, ართრალგია (1-5%). მცირედ გამოხატული კანის რეაქციის შემთხვევაში გამოიყენება ანტიჰისტამინური თერაპია, ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის შეწყვეტის გარეშე. აღნიშნული შესაძლოა ალაგდეს სპონტანურად, ან ალტერნატიული ანტითირეოიდული მედიკამენტის ჩანაცვლებით [56]. სერიოზული ალერგიული რეაქციის შემთხვევაში ალტერნატიული მედიკამენტის გამოწერა არ არის რეკომენდებული.

იშვიათი, მაგრამ სერიოზული გვერდითი მოვლენებია [63]: ჰეპატიტი, ლუპუსის მსგავსი სინდრომი და აგრანულოციტოზი (ნეიტროფილების რაოდენობა <500/მლ), რომელიც გვხვდება შემთხვევათა 0.1-1.0%-ში [64, 65]. აგრანულოციტოზი შესაძლოა განვითარდეს უეცრად ანტითირეოიდული მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 3 თვის განმავლობაში [65]. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით ინდუცირებული აგრანულოციტოზისა და პანციტოპენიის ჯამური სიხშირე მკურნალობის დაწყებიდან 100 და 150 დღეზე, შესაბამისად, შეადგენდა 0.28 და 0.29%-ს [66]. ანტითირეოიდული მედიკამენტით გამოწვეული აგრანულოციტოზის [67] გენეტიკურმა დეტერმინანტებმა აჩვენა, რომ HLA-B* 38:02 და HLA-DRB1* 08:02 არის დამოუკიდებელი მიდრეკილების ლოკუსები აგრანულოციტოზისთვის, HLA-B* 38:02 და HLA-DRB1* 08:02 მტარებლობა ზრდის რისკების თანაფარდობას 48.41-მდე (95% CI 21.66-108.22). თეთრკანიანებში, სავარაუდოდ, ასოცირდება განსხვავებულ HLA-B ალელთან (B*27:05; OR 7.3, 95% CI 3.81 – 13.96) და იშვიათ NOX3 ვარიანტებთან [68, 69]. მეთიმაზოლს (კარბიმაზოლი) და პროპილთიოურაცილს განსხვავებულად გამოხატული ჰეპატოტოქსიკური მოქმედება აქვს. პროპილთიოურაცილის მიღებასთან ასოცირებული ჰეპატოტოქსიკურობა აღინიშნება უპირატესად ბავშვებში, განსხვავებით მეთიმაზოლისგან, რომელსაც, ჩვეულებრივ, უფრო მსუბუქად აქვს გამოხატული ქოლესტაზური მოქმედება [70].

კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო ანტითირეოიდულ მკურნალობაზე მყოფი 71 379 პაციენტი, მეთიმაზოლით ინდუცირებულ ჰეპატიტსა და ქოლესტაზს დოზაზე დამოკიდებული კავშირი ჰქონდა. სერიოზული გვერდითი მოვლენების შემთხვევაში უნდა შეწყდეს და არ განახლდეს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობა. პაციენტს უნდა მიეცეს წერილობითი ინსტრუქცია შესაძლო აგრანულოციტოზის სიმპტომებთან დაკავშირებით (მაგ: ყელის ტკივილი, ცხელება, ენაზე წყლული), მკურნალობის შეწყვეტის საჭიროება უნდა გადაწყდეს სისხლის საერთო ანალიზის მიხედვით. რუტინულად სისხლის საერთო ანალიზისა და ღვიძლის ბიოქიმიური სინჯების განსაზღვრა არ არის მიზანშეწონილი, ვინაიდან აგრანულოციტოზი ვითარდება უეცრად [56].

რეკომენდაციები

10 პაციენტები ინფორმირებული უნდა იყვნენ ანტითირეოიდული მედიკამენტების შესაძლო გვერდითი ეფექტების შესახებ და დაუყოვნებლივ შეატყობინონ მკურნალ ექიმს, თუ განვითარდა: სიყვითლე, ღია ფერის განავალი, მუქი ფერის შარდი, ცხელება, ფარინგიტი, ან ცისტიტი. 1, ØØOO



სურათი 2. გრეივსის ჰიპერთირეოზის მართვის ალგორითმი. Anti-TSH-R - თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, MMI – მეთიმაზოლი, CBZ – კარბიმაზოლი, RAI - რადიოაქტიური იოდით თერაპია, Tx - ტოტალური თირეოიდექტომია, GO - გრეივსის ორბიტოპათია.

11 ანტითირეოიდულ მედიკამენტებზე მყოფ პაციენტებს ცხელების და/ან ფარინგიტის დროს უნდა განესაზღვროთ ლეიკოციტები, ხოლო თუ განვითარდა სიყვითლე, ღია ფერის განავალი, ან მუქი ფერის შარდი, უნდა შეფასდეს ღვიძლის ფუნქცია. 1, ØØOO

ცხრილი 3. ანტითირეოიდული მედიკამენტების გვერდითი მოვლენები

ხშირი (1.0 – 5.0%)	
	გამონაყარი კანზე
	ურტიკარია
	ართრალგია, პოლიართრიტი
	ცხელება
	ტრანზიტორული მსუბუქი ლეიკოპენია
იშვიათი (0.2 – 1.0%)	
	გასტროინტესტინური
	გემოვნებისა და ყნოსვის დარღვევა
	აგრანულოციტოზი
ძალიან იშვიათი (<0.1%)	
	აპლაზიური ანემია (PTU, CBZ)
	თრომბოციტოპენია (PTU, CBZ)
	ვასკულიტი, მგლურას-მსგავსი სინდრომი, ANCA + (PTU)
	ჰეპატიტი (PTU)
	ჰიპოგლიკემია (ინსულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, PTU)
	ქოლესტაზური სიყვითლე (CBZ/MMI)

PTU – პროპილთიოურაცილი; MMI – მეთიმაზოლი; CBZ – კარბიმაზოლი; ANCA – ანტინეიტროფილური ციტოპლაზმური ანტისხეული.

ბეტა–ადრენერგული ბლოკადა

პროპრანოლოლი (20-40 მგ ყოველ 6 საათში), ან გახანგრძლივებული მოქმედების ბეტა–ბლოკერები (მაგ.: ატენოლოლი/ბისოპროლოლი) საჭიროა ადრენერგული სიმპტომების (მაგ.: გულისცემის გახშირება, ტრემორი) კონტროლისთვის, განსაკუთრებით, ადრეულ პერიოდში, სანამ ანტითირეოიდული მედიკამენტები დაიწყებს მოქმედებას. პროპრანოლოლი მაღალი დოზებით (40 მგ 4–ჯერ დღეში) თრგუნავს T4-ის T3–ში პერიფერიულ კონვერსიას. კარდიოსელექციური ბეტა–ბლოკერები, ძლიერი კარდიოპროტექციული ეფექტებითა და წინაგულთა ფიბრილაციის უპირატესი პრევენციის უნარით, ალტერნატიული არჩევანია, განსაკუთრებით, ასთმით დაავადებულ პაციენტებთან. წინაგულთა ფიბრილაციის მქონე ყველა პაციენტში უნდა განიხილებოდეს ანტიკოაგულაციური თერაპია ვარფარინით, ან პირდაპირი ორალური ანტიკოაგულანტებით. დიგოქსინის გამოყენების შემთხვევაში, თირეოტოქსიკოზის დროს, ხშირად საჭიროა აღნიშნული პრეპარატის უფრო მაღალი დოზები [2, 5, 6, 72].

რეკომენდაცია

12 ბეტა–ადრენერგული ბლოკადა რეკომენდებულია ყველა შესაბამის შემთხვევაში გრეივსის ჰიპერთირეოზის დროს. 1, ØØØØ

ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის კურსის შემდგომი რეციდივი

მეტაანალიზმა [73], მნიშვნელოვან გვერდით მოვლენებთან (13%) ერთად, დაადასტურა ანტითირეოიდული პრეპარატებით მკურნალობის შემდეგ რეციდივის მაღალი სიხშირე (52,7%), რადიოაქტიური იოდით (15%, OR 6,25), ან ქირურგიულ მკურნალობასთან (10%, OR 9,09) შედარებით. მეორე მეტაანალიზმა, სადაც შეფასდა 54 კვლევა და 7 595 მონაწილე, აჩვენა გრეივსის დაავადების პერსისტიულობის (49%) განმაპირობებელი რამდენიმე რისკის ფაქტორი [74]. ორბიტოპათია, თამბაქოს მწეველობა, (დიაგნოზის დადგენისას - რედ.შენიშვნა) ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა, თავისუფალი T4, საერთო T3 და anti-TSH-R მნიშვნელოვნად ასოცირდება რეციდივთან. პროსპექტულ კვლევაში, რომელმაც წარმოადგინა გრეივსის დაავადების რაოდენობრივი პროგნოზული „GREAT“ ქულა [75], გრეივსის ჰიპერთირეოზის პირველი ეპიზოდით პაციენტების 37%–ს აღენიშნებოდა რეციდივი ანტითირეოიდული პრეპარატების შეწყვეტიდან 2 წელიწადში. პაციენტის შედარებით მცირე ასაკი, შრატის anti-TSH-R–ის და თავისუფალი T4–ის მაღალი დონე, დიაგნოზის დადგენისას შედარებით დიდი ზომის ჩიყვი, PTPN22 C/T პოლიმორფიზმი და DQB1*02, DQA1*05 და DRB1*03 HLA-ის ქვეტიპები წარმოადგენდა რეციდივის დამოუკიდებელ პრედიქტორებს.

მეორე მხრივ, რეციდივის შემდეგ ანტითირეოიდული მედიკამენტებით ხანგრძლივი მკურნალობის სარგებელი ნანახია პაციენტებში, რომელთაც გრეივსის დაავადების რეციდივი განუვითარდათ ანტითირეოიდული პრეპარატების მიღების შეწყვეტიდან 12–24 თვეში [76]. კვლევაში გამოიყენებოდა რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა და ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპია, ან მეთიმაზოლი (2,5 – 7 მგ დღეში). მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტები არ გამოვლინდა. ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია ჭარბობდა რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ჯგუფში ($p < 0,001$), ხოლო ეუთირეოზი უფრო ხშირი იყო მეთიმაზოლის ჯგუფში ($p < 0,001$). გრეივსის ორბიტოპათიის გაუარესების სიხშირე უფრო მაღალი იყო რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ ($p < 0,0005$), დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში (OR 21.1, 95% CI 1.5-298, $p < 0,0003$). რადიოაქტიური იოდით–თერაპიის შემდეგ პაციენტები უფრო მეტად იმატებდნენ წონაში ($p < 0,005$). ამგვარად, მეთიმაზოლის დაბალი დოზები იყო ეფექტური, უსაფრთხო და აჩვენა უკეთესი გამოსავალი გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, რადიოაქტიური იოდით თერაპიასთან შედარებით. გრეივსის დაავადების მეთიმაზოლით ხანგრძლივი მკურნალობა, კიდევ ერთ კვლევაში [77], იყო უსაფრთხო, ხოლო გართულებების სიხშირე და ხარჯეფექტურობა არ იყო მაღალი, რადიოაქტიური იოდით თერაპიასთან შედარებით.

რეკომენდაცია

13 თუ გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის პირველი კურსის დასრულების შემდეგ ხელახლა განუვითარდა ჰიპერთირეოზი, რეკომენდებულია რადიკალური მკურნალობა – რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია. მეთიმაზოლის დაბალი დოზით შემდგომი ხანგრძლივი თერაპია შეიძლება განიხილებოდეს რემისიაში არმყოფ პაციენტებთან, რომლებიც ამ მიდგომას ანიჭებენ უპირატესობას. 1, ØØØO

Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

გაიდლაინი თარგმნა და გამოსცა საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

სუბკლინიკური გრეივსის ჰიპერთირეოზი

ენდოგენური მსუბუქი, ან სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი ასოცირებულია კორონარული დაავადებით გამოწვეული სიკვდილობის მომატებულ რისკთან, წინაგულთა ფიბრილაციის გამოვლენის სიხშირესთან, გულის უკმარისობასთან, მოტეხილობებსა და მაღალ სიკვდილობასთან პაციენტებში შრატის TSH <0,1 მსე/ლ [78-82]. გარდა ამისა, anti-TSH-R-ის არსებობისას, რაც მიუთითებს გრეივსის დაავადების „სუბკლინიკურ" ფორმაზე, მანიფესტირებული ჰიპერთირეოზში პროგრესირების სიხშირე 30%–მდეა, შემდგომი 3 წლის განმავლობაში [83]. აქედან გამომდინარე, მიუხედავად რანდომიზებული კვლევების არარსებობისა, მკურნალობა ნაჩვენებია >65 წლის ასაკის პაციენტებთან, ვისაც შრატის TSH მუდმივად <0,1 მსე/ლ-ია, აღნიშნული სერიოზული გვერდითი მოვლენებისა და კლინიკურად გამოვლენილ ჰიპერთირეოზად პროგრესირების რისკის თავიდან ასაცილებლად. მკურნალობის საკითხი შესაძლოა, აგრეთვე, განიხილებოდეს >65 წლის ასაკის პაციენტებში, როდესაც TSH-ის დონე არის 0,1-0,39 მსე/ლ, რადგან ამ დროს მაღალია წინაგულთა ფიბრილაციის რისკი. ასევე, შესაძლოა გონივრული იყოს <65 წლის ასაკის სიმპტომური პაციენტების მკურნალობა, რომელთა TSH <0,1 მსე/ლ პროგრესირების რისკის გათვალისწინებით, განსაკუთრებით რისკის ფაქტორებისა და თანმხლები დაავადებების არსებობის დროს.

რეკომენდაციები

14 სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მკურნალობა რეკომენდებულია გრეივსის დაავადების მქონე >65 წლის ასაკის პაციენტებთან, რომელთა TSH მუდმივად <0,1 მსე/ლ. 1, ØØOO

15 გრეივსის სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის პირველი რიგის თერაპია უნდა იყოს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობა. 1, ØØOO

თირეოიდული კრიზი

თირეოიდული კრიზი, რომლის დროსაც სიკვდილობის სიხშირე 10%–ია, სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობაა და მოითხოვს სწრაფ დიაგნოსტიკასა და გადაუდებელ მკურნალობას [84, 85]. აღნიშნულ მდგომარეობაში ვლინდება მრავალი ორგანოს დეკომპენსაცია, რასაც თან ახლავს ცნობიერების დარღვევა, მაღალი ტემპერატურა, გულის უკმარისობა, დიარეა და სიყვითლე. პაციენტებთან მწვავე გრეივსის თირეოტოქსიკოზით, თირეოიდული კრიზის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებია: ცხელება, ტაქიკარდია, არითმია, გულის შეგუბებითი უკმარისობა, აჟიტაცია, დელირიუმი, ფსიქოზი, სტუპორი, კომა, გულისრევა, ღებინება, დიარეა, ღვიძლის უკმარისობა და დადგენილი მაპროვოცირებელი ფაქტორების არსებობა [86]. „ბურჩ–ვართოვსკის სკალის" სისტემა აფასებს ინდივიდუალური გამოვლინების სიმძიმეს: ≥ 45 ქულა შეესაბამება თირეოიდულ კრიზს, 25 – 44 ქულა კლასიფიცირდება როგორც მოსალოდნელი თირეოიდული კრიზი, ხოლო < 25 ქულა მიუთითებს, რომ თირეოიდული კრიზი ნაკლებ სავარაუდოა. იაპონიაში ქვეყნის მასშტაბით ჩატარებულმა გამოკითხვებმა გამოავლინა თირეოიდული კრიზით გამოწვეული ავადობისა და სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი და, შესაბამისად, შემუშავებული იქნა მრავალმხრივი მკურნალობის სქემა, რომელიც მოიცავს მეთიმაზოლის ან პროპილთიოურაცილის (40 – 400 მგ ყოველ 8 საათში) ინტრავენურ ინიექციას, გლუკოკორტიკოიდებს (მეთილპრედნიზოლონი, 50 მგ ინტრავენურად), ბეტა–ბლოკერებსა (პროპრანოლოლი, 40 მგ ყოველ 6 საათში) და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მონიტორინგს [87]. თირეოიდული კრიზით გამოწვეული სიკვდილობის ყველაზე ხშირი მიზეზი იყო მრავლობითი ორგანოს უკმარისობა, რომელსაც მოყვება გულისა და სასუნთქი სისტემის უკმარისობა, არითმია, დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედების სინდრომი, გასტროინტესტინური პერფორაცია, ჰიპოქსიური ტვინის სინდრომი და სეფსისი [88].

რეკომენდაცია

16 გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებთან თირეოიდული კრიზის დროს უნდა ჩატარდეს მრავალმხრივი მკურნალობა, რაც გულისხმობს: ანტითირეოიდული მედიკამენტებით თერაპიას, გლუკოკორტიკოიდების გამოყენებას, ბეტა-ადრენერგულ ბლოკადას, გამაგრილებელ საბნებს, სითხის ბალანსის აღდგენას, ნუტრიციულ მხარდაჭერას, ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციასა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მონიტორინგს. 1, ØØOO

რადიოაქტიური იოდით თერაპია

რადიოაქტიური იოდით თერაპია გამოიყენება 1941 წლიდან; თუმცა, მწირია კარგი დიზაინის მქონე პროსპექტული კვლევები, რაც ტოვებს მრავალ შეკითხვას ჩვენებების, ოპტიმალური დოზირების, ეფექტურობისა და გვერდითი მოვლენების შესახებ [89]. მაიონიზებელი რადიაციის ზემოქმედება უჯრედებზე იწვევს გენეტიკურ დაზიანებას, მუტაციებს, ან უჯრედის სიკვდილს. დნმ–ის დაზიანება რადიაციით განპირობებულია პირდაპირი (მოლეკულური კავშირების გაწყვეტა) და არაპირდაპირი (თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა) ეფექტების კომბინაციით. შედეგად, ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითება და/ან ფარისებრი ჯირკვლის ზომაში შემცირება. არ არსებობს ინდივიდუალური რადიომგრძნობელობის გამოთვლის, ან რადიოაქტიური იოდით თერაპიაზე კლინიკური პასუხის წინასწარ განსაზღვრის იდეალური მეთოდები.

რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ჩვენებები და გამოყენებადი დოზები

პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ ანტითირეოიდული პრეპარატების გვერდითი ეფექტები, ან მკურნალობის შემდგომი რეციდივი, არითმიები და თირეოტოქსიკური პერიოდული პარეზი, არიან რადიოაქტიური იოდით თერაპიის კანდიდატები. ანტითირეოიდული თერაპია, ქირურგიული მკურნალობა და რადიოაქტიური იოდით თერაპია ერთმანეთს უშუალოდ შედარებულია მხოლოდ ერთ კვლევაში [90]. აღნიშნულ რანდომიზებულ კვლევაში, რეციდივის რისკი ყველაზე მაღალი იყო ანტითირეოიდული პრეპარატებით მკურნალობის შემდეგ, თუმცა ავადობის დღეებისა და თერაპიით კმაყოფილების თვალსაზრისით მნიშვნე-

ლოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. გრეივსის დაავადების მკურნალობის ხარჯეფექტურობის თვალსაზრისით არსებობს წინააღმდეგობრივი მონაცემები [91-94]. ზოგიერთ ცენტრში რადიოაქტიური იოდით თერაპია გამოიყენება პედიატრიულ პაციენტებთან, რა შემთხვევაშიც აბლაციური დოზის გამოყენების მიზანი უნდა იყოს სწრაფი ჰიპოთირეოზის განვითარება. სხვა გვერდითი ეფექტები არ განსხვავდება ზრდასრულებში გამოვლენილი გვერდითი ეფექტებისგან [95]. რადიოაქტიური იოდით თერაპია უკუნაჩვენებია ორსულობისა და მეძუძურობის პერიოდში, დაორსულება უნდა გადაიდოს თერაპიიდან სულ მცირე 6 თვით. არ არსებობს მტკიცებულებები რადიოაქტიური იოდით თერაპიის უარყოფითი ეფექტების შესახებ ფერტილობაზე გრძელვადიან პერსპექტივაში, თვითნებურ აბორტებზე, მკვდრადშობადობაზე, ან ნაყოფის თანდაყოლილ ანომალიებზე [96]. იგივე 6–თვიანი პერიოდი ვრცელდება მამრობითი სქესის პაციენტებზეც. მინიმალური ეფექტური დოზის გამოყენება რადიოაქტიური იოდით თერაპიაში მნიშვნელოვანი პრინციპია, მაგრამ რთულია ბალანსის მიღწევა ჰიპერთირეოზის სწრაფ შემსუბუქებასა და ჰიპოთირეოზის თავიდან აცილებას შორის. აქედან გამომდინარე, დოზის დეტალური გამოთვლის ნაცვლად გამოიყენება ფიქსირებული დოზები, მაგალითად, 185, 350, ან 555 MBq, რაც ეფუძნება დადასტურებულ კლინიკურ პარამეტრებს, როგორიცაა ფარისებრი ჯირკვლის ზომა [89].

ფარისებრი ჯირკვლის ზომასა და ფუნქციაზე გავლენა

რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდგომ პაციენტების 50-90%-ში ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია 3-12 თვეში ნორმალიზდება [89]. პაციენტი უნდა იყოს ინფორმირებული, რომ შესაძლოა დასჭირდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიის განმეორებითი კურსი. ჰიპოთირეოზის განვითარების სიხშირე მკურნალობიდან ერთი წლის შემდეგ 5-50%-ია და პირდაპირპროპორციულ დამოკიდებულებაშია გამოყენებული რადიოაქტიური იოდის დოზასთან. მას მოსდევს ყოველწლიური ჰიპოთირეოზის სიხშირე 3-5%, რომელიც მეტწილად არ უკავშირდება რადიოაქტიური იოდის დოზას [97]. დაბალი დოზით რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შემთხვევაშიც კი, რაც ზრდის პერსისტიული/მორეციდივე დაავადების სიხშირეს, ჰიპოთირეოზი გარდაუვალია [98]. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა რადიოაქტიური იოდით თერაპიიდან ერთი წლის განმავლობაში უბრუნდება ნორმას [97]. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა არ არის უკუნაჩვენები დიდი ზომის ჩიყვის დროს, მათ შორის, რეტროსტერნალური, ან ინტრათორაკალური გავრცელებისას. ანტითირეოეიდული პრეპარატების მიღება დროებით უნდა შეჩერდეს რადიოაქტიური იოდით მკურნალობამდე ერთი კვირით ადრე და მკურნალობიდან ერთი კვირის განმავლობაში [99].

რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის გვერდითი ეფექტები

რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შემდეგ შესაძლოა გამოვლინდეს ფარისებრი ჯირკვლის საპროექციო არეში ტკივილი, შეშუპება და სიალოადენიტი. გრეივსის დაავადება ასოცირდება ავადობისა და სიკვდილობის ზრდასთან [100, 101]. მისი მკურნალობა ამცირებს სიკვდილობას [102], თუმცა, რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა per se არ ზრდის სიკვდილობას [89]. არ არსებობს მტკიცებულებები, რომ რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შემთხვევები, ასევე, საერთო სიკვდილობა კიბოს გამო იზრდება [103]. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შემდგომი თირეოიდული კრიზი უიშვიათესია, ანტითირეოიდული პრეპარატებით წინასწარ არანამკურნალებ პაციენტებთან ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები, ჩვეულებრივ, არ არის მომატებული რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ, მაგრამ ქვეითდება მკურნალობიდან რამდენიმე დღეში [104]. გარდამავალი ჰიპერთირეოზის თავიდან აცილება შესაძლებელია რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის წინ ანტითირეოიდული პრეპარატების გამოყენებით, მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ანტითირეოიდული მედიკამენტების მიღება განახლდება რადიოაქტიური იოდით თერაპიის შემდეგ [105]. მკურნალობის შემდომი თირეოტოქსიკოზი დაკავშირებულია anti-TSH-R-ის მაღალ დონესთან. რთულია მკურნალობის არაეფექტურობისა და გარდამავალი ჰიპერთირეოზის დიფერენციაცია. თუმცა, თუ თირეოტოქსიკოზი არ გაუმჯობესდა 3 თვეში, საფიქრებელია, რომ მკურნალობა წარუმატებელია. გარდამავალი ჰიპოთირეოზი ვითარდება შემთხვევათა 3-20%-ში და არ არის აუცილებელი, რომ გადაიზარდოს პერმანენტულ ჰიპოთირეოზში, მაგრამ, ზოგადად, რეკომენდებულია თირეოიდული ჰორმონებით მკურნალობა გრეივსის ორბიტოპათიის უეცარი განვითარების თავიდან ასაცილებლად. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შემდეგ გრეივსის ორბიტოპათიის de novo განვითარება, ან გამწვავება გვხვდება შეთხვევათა 15-33%-ში [106]. გლუკოკორტიკოიდების პროფილაქტიკური მიღება გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარებას უშლის ხელს და, ამავე დროს, არ ახდენს გავლენას ფარისებრი ჯირკვლის ფუქციის საბოლოო გამოსავალზე [107].

ცხრილი 4. გრეივსის ჰიპერთირეოზის გამო ჩატარებული ტოტალური თირეოიდექტომიის დადებითი და უარყოფითი მხარეები

დადებითი მხარეები	უარყოფითი მხარეები
ჰიპერთირეოზის რეციდივის რისკის არარსებობა	პოსტოპერაციული ჰიპოპარათირეოზის რისკი
რადიაციის რისკის არარსებობა	შებრუნებული ნერვის პარეზის რისკი
ჰიპერთირეოზის სწრაფი კუპირება	პერმანენტული ჰიპოთირეოზი
გრეივსის ორბიტოპათიაზე უარყოფითი გავლენის შესახებ მონაცემების არარსებობა	ანესთეზიასა და ოპერაციასთან დაკავშირებული რისკები
	ჰოსპიტალიზაცია
	ხარჯი
	პერმანენტული ნაწიბური

რეკომენდაციები

17 რადიოაქტიური იოდით თერაპიის აბსოლუტური ჩვენება არ არსებობს, თუმცა, ის ხშირად რეკომენდებულია პაციენტებთან, რომლებსაც აღენიშნებათ ანტითირეოიდული მედიკამენტების ფონზე გვერდითი ეფექტები, ან მკურნალობის შემდგომი რეციდივი. 1, ØØOO

18 რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ეფექტურობისა და შესაძლო გვერდითი ეფექტების ყველა ასპექტის შესახებ პაციენტს უნდა მივაწოდოთ როგორც ვერბალური, ისე წერილობითი ინფორმაცია. 1, ØØOO

19 თუ გამოყენებულია ანტითირეოიდული მედიკამენტები, მათი მიღება დროებით უნდა შეჩერდეს, რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე დაახლოებით 1 კვირით ადრე და რადიოაქტიური იოდით თერაპიიდან 1 კვირის განმავლობაში, რათა არ შემცირდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ეფექტურობა. 1, ØØØØ

20 დოზის გამოთვლა არ იძლევა ხანგრძლივი ეუთირეოზის გარანტიას და სრულიად მისაღებია რადიოაქტიური იოდის ფიქსირებული დოზის შეთავაზება. 1, ØØØO

21 ორსულობა და ლაქტაცია არის რადიოაქტიური იოდით თერაპიის აბსოლუტური უკუჩვენება.
1, ØØØO

22 როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში, ჩასახვა უნდა გადავადდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ჩატარებიდან სულ მცირე 6 თვით. 1, ØØØO

23 თუ ბავშვებში გამოიყენება რადიოაქტიური იოდით თერაპია, აბლაციური დოზები უნდა შეირჩეს ჰიპოთირეოზის სწრაფად მიღწევის მიზნით. 1, ØØØO

ქირურგია

თირეოიდექტომია ყველაზე ნაკლებად არჩევადი მეთოდია ახლად განვითარებული გრეივსის ჰიპერთირეოზის სამკურნალოდ. ამერიკასა და ევროპაში ჩატარებული უახლესი ანკეტური გამოკითხვის თანახმად, ქირურგია, როგორც პირველი რიგის მკურალობა, წარმოდგენილი იყო შემთხვევათა 0.9%-სა [108] და 2.1%-ში [22], შესაბამისად. მიუხედავად ამისა, თირეოიდექტომია მკურნალობის ეფექტური მეთოდია, როდესაც ჩიყვი დიდი ზომისაა, თან ახლავს პირველადი ჰიპერპარათირეოზი, ან საეჭვოა ავთვისებიანი კვანძების არსებობა, აგრეთვე, როდესაც პაციენტი უარს აცხადებს ანტითირეოიდული პრეპარატების მიღებაზე, რადიოაქტიური იოდით მკურნალობაზე [109], ან არ არის რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ჩატარებისთვის შესაბამისი პირობები [2]. თირეოიდექტომიის უპირატესობებია დასხივების რისკის არარსებობა, ჰიპერთირეოზის სწრაფი კუპირება და გრეივსის ორბიტოპათიაზე უარყოფითი გავლენის არარსებობა (ცხრილი 4). თუმცა, თირეოიდექტომია მაღალი დანახარჯის მქონე პროცედურაა, რომელიც ჰოსპიტალიზაციას საჭიროებს, მას ახლავს ანესთეზიისა და ქირურგიული ჩარევის რისკები, რჩება პერმანენტული ნაწიბური და შესაძლოა, განვითარდეს გართულებები. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის მსგავსად, ლევოთიროქსინით ხანგრძლივი ჩანაცვლებითი თერაპია საჭიროა ეუთირეოიდული მდგომარეობის შესანარჩუნებლად.

ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში, არჩევის მეთოდია ტოტალური თირეოიდექტომია, რადგან მას გართულებების იგივე რისკი აქვს, რაც სუბტოტალურ ბილატერალურ თირეოიდექტომიას და, ამავე დროს, ჰიპერთირეოზის რეციდივის სიხშირე უფრო დაბალია [110, 111]. ორი სისტემური მიმოხილვით მიღებული ურთიერთსაპირისპირო შედეგების გამო, დღემდე საკამათო საკითხად რჩება, არის თუ არა თირეოიდექტომია რადიოაქტიური იოდით თერაპიასთან შედარებით უფრო ეფექტური, რადიკალური მეთოდი ჰიპერთირეოზის რეციდივის თავიდან ასაცილებლად. აღნიშნული სისტემური მიმოხილვებიდან ერთი თირეოიდექტომიის უპირატესობას ასახელებს [110], ხოლო მეორე ზემოაღნიშნულ ორ მეთოდს შორის [73] მნიშვნელოვან განსხვავებას ვერ ადასტურებს.

გართულებების რისკის შესამცირებლად (ჰიპოპარათირეოზი, შებრუნებული ნერვის პარეზი, ჭრილობის ინფექცია, სისხლდენა), ქირურგიული ჩარევა უნდა განახორციელოს გამოცდილმა და დახელოვნებულმა ქირურგმა [112]. ინტრა-, ან პოსტოპერაციული თირეოტოქსიკოზის გამწვავების თავიდან ასაცილებლად, ჰიპერთირეოზი ოპერაციამდე ადეკვატურად უნდა გაკონტროლდეს ანტითირეოიდული პრეპარატებით [109]. კალიუმის იოდიდის ნაჯერი ხსნარის გამოყენება (SSKI) უშუალოდ წინასაოპერაციო პერიოდში (10 დღე), დამხმარე საშუალებაა ფარისებრი ჯირკვლის სისხლმომარაგებისა და ოპერაციის მსვლელობისას სისხლის დანაკარგის შესამცირებლად [113]. მიუხედავად ამისა, აღნიშნულ ხსნარს თირეოიდოლოგების 40%-ზე ნაკლები იყენებს [22]. თუ თირეოიდექტომია აუცილებელია ჩატარდეს ჰიპერთირეოზის ადეკვატური კონტროლის მიღწევამდე, ანტითირეოიდულ მედიკამენტებთან ერთად, შესაძლებელია ბეტა-ბლოკერების, გლუკოკორტიკოიდების და, საბოლოოდ, SSKI-ის გამოყენება. D ვიტამინის დეფიციტი უნდა კორეგირდეს იქნას ოპერაციამდე, პოსტოპერაციული ჰიპოკალცემიის რისკის შესამცირებლად [114].

რეკომენდაციები

24 თუ გადაწყვეტილია ქირურგიული ჩარევა, არჩევის მეთოდია ტოტალური თირეოიდექტომია, რაც უნდა ჩაატაროს დახელოვნებულმა ქირურგმა, რომელიც ყოველწლიურად დიდი რაოდენობით თირეოიდექტომიას ატარებს. 1, ØØØØ

25 პერი-, ან პოსტოპერაციული თირეოტოქსიკოზის გამწვავების თავიდან ასაცილებლად, ოპერაციამდე უნდა მოხდეს ეუთირეოზის აღდგენა ანტითირეოიდული მედიკამენტებით. 1, ØØØØ

26 პოსტოპერაციული ჰიპოკალცემიის რისკის შესამცირებლად, D ვიტამინის დეფიციტის კორექცია უნდა მოხდეს ოპერაციამდე. 1, ØØØØ

27 კალიუმის იოდიდის შემცველი ხსნარი შეიძლება დაინიშნოს ქირურგიულ ჩარევამდე 10 დღის განმავლობაში. 2, ØØØO

გრეივსის ჰიპერთირეოზის მკურნალობა ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან

თირეოიდულ დისფუნქციას, როგორც ჰიპერ-, ასევე, ჰიპოთირეოზს, შეიძლება გავლენა ჰქონდეს გრეივსის ორბიტოპათიის მიმდინარეობაზე. ETA/EUGOGO გაიდლაინებისა [115] და იტალიური ერთობლივი შეთანხმების (Italian consensus statement) [116] შესაბამისად, პაციენტებთან გრეივსის ორბიტოპათიით რეკომენ-

Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

დებულია ეუთირეოზის დაუყოვნებელი აღდგენა და სტაბილურად შენარჩუნება. თუმცა, ჰიპერთირეოზის მართვა მნიშვნელოვანი დილემაა გრეივსის ორბიტოპათიის არსებობისას [117]. ანტითირეოიდული მედიკამენტები უშუალო გავლენას არ ახდენს გრეივსის ორბიტოპათიის ბუნებრივ მიმდინარეობაზე, მაგრამ ეუთირეოზის აღდგენით მიღებული შედეგები, შეიძლება, არაპირდაპირ, სასარგებლო იყოს გრეივსის ორბიტოპათიისთვის [118, 119]. ჰიპოთირეოზმა, ასევე, შეიძლება გამოიწვიოს გრეივსის ორბიტოპათიის პროგრესირება [120]. რადიოაქტიური იოდი იწვევს გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარებას, ან პროგრესირებას [119, 121, 122], განსაკუთრებით, მწეველებში [123], პირებში, უკვე არსებული [119] და ახლად განვითარებული გრეივსის ორბიტოპათიით [124], რადიოაქტიური იოდის შემდგომ ჰიპოთირეოზის გვიანი კორექციისა [125, 126] და anti-TSH-R-ის მაღალი დონის დროს [127]. როგორც ორმა რანდომიზებულმა კონტროლირებულმა კვლევამ [119, 121] და ორმა მეტაანალიზმა [129, 130] აჩვენა, პაციენტებში, რომლებთანაც რადიოაქტიურ იოდთან დაკავშირებული გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარების ან პროგრესირების რისკი მაღალია, ეფექტურია ორალურად გლუკოკორტიკოიდების დაბალი დოზით პროფილაქტიკა [115, 128]. სტეროიდებით პროფილაქტიკა შეიძლება ავიცილოთ პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ გრეივსის ორბიტოპათია, ან აქვთ მისი არააქტიური ფორმა, თუ არ არის რადიოაქტიურ იოდთან ასოცირებული გრეივსის ორბიტოპათიის პროგრესირების სხვა რისკის ფაქტორები [115, 130]. თირეოიდექტომია არ ახდენს გავლენას გრეივსის ორბიტოპათიის ბუნებრივ მიმდინარეობაზე [122, 131] (ცხრილი 5).

ცხრილი 5. გრეივსის დაავადების შედაგად განვითარებული ჰიპერთირეოზის მკურნალობა გრეივსის ორბიტოპათიის არსებობისას

გრეივსის ორბიტოპათიის სიმძიმისა და აქტივობის ხარისხი	ATD	RAI	Tx
მსუბუქი და არააქტიური	დიახ	დიახ[1]	დიახ
მსუბუქი და აქტიური	დიახ[2]	დიახ[3]	დიახ
საშუალო–მძიმე და არააქტიური	დიახ	დიახ[1]	დიახ
საშუალო–მძიმე და აქტიური	დიახ	არა	არა
მხედველობისთვის სახიფათო	დიახ	არა	არა

ATD - ანტითირეოიდული მედიკამენტები; RAI - რადიოაქტიური იოდით თერაპია; Tx - ტოტალური თირეოიდექტომია;

[1] სტეროიდებით პროფილაქტიკა გარკვეულ შემთხვევებში

[2] სელენის დამატება 6 თვის განამვლობაში

[3] სტეროიდებით პროფილაქტიკა მოწოდებულია [იხ. ტექსტი]

არააქტიური და მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია

ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ჰიპერთირეოზის მკურნალობა იწვევდეს თვალის მხრივ ცვლილებებს და, შესაბამისად, მისი ტაქტიკის შერჩევა ხდება გრეივსის ორბიტოპათიისგან დამოუკიდებლად [116, 117]. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის არჩევისას სტეროიდებით პროფილაქტიკა არ არის ნაჩვენები, თუ გრეივსის ორბიტოპათიის პროგრესირებისთვის სხვა რისკის ფაქტორები არ არის სახეზე [115]. რეაბილიტაციური ქირურგია შეიძლება აუცილებელი იყოს კოსმეტიკური, ან ფუნქციური მიზეზით.

აქტიური და მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია

ჰიპერთირეოზის მკურნალობა მეტწილად არ არის დამოკიდებული გრეივსის ორბიტოპათიაზე და ეფუძნება დადგენილ კრიტერიუმებს [2]. არ არის რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევის მონაცემები, რომ ამ ხარისხის გრეივსის ორბიტოპათიის გრძელვადიანი გამოსავალი უკეთესია ანტითირეოიდული მედიკამენტების გამოყენებისას, ვიდრე რადიკალური მკურნალობისას. სტეროიდებით პროფილაქტიკა ნაჩვენებია რადიოაქტიური იოდით მკურნალობისას [130]. თუ არჩეულია ანტითირეოიდული მედიკამენტები, 6 თვით სელენის დამატება აუმჯობესებს მსუბუქ და აქტიურ გრეივსის ორბიტოპათიას და ახდენს მის უფრო მძიმე ფორმად პროგრესირების პრევენციას. [132].

არააქტიური და საშუალო–მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია

გრეივსის ჰიპერთირეოზის მკურნალობის ტაქტიკის არჩევანი, ძირითადად, არ არის დამოკიდებული აღნიშნული ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიაზე. თუ არჩეულია რადიოაქტიური იოდი, სტეროიდებით პროფილაქტიკა შეიძლება თავიდან იყოს აცილებული, თუ სახეზე არ არის გრეივსის ორბიტოპათიის ხელახალი აქტივაციის სხვა რისკის ფაქტორები [117].

აქტიური და საშუალო–მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათია

ჰიპერთირეოზის სწრაფი კორექცია ანტითირეოიდული მედიკამენტებით და ეუთირეოზის სტაბილურად შენარჩუნება თავისთავად სასარგებლოა გრეივსის ორბიტოპათიისთვის და ამიტომ, მკაცრად რეკომენდებულია [60, 61, 115]. თირეოიდულ აბლაციას, როგორც მკურნალობის ალტერნატიულ მეთოდს, ბევრი მომხრე ჰყავს [133]. მოწოდებულია გრეივსის ორბიტოპათიის დაუყოვნებელი თერაპია.

მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათია

მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათია გადაუდებელი ენდოკრინული მდგომარეობაა, ოპტიკური დისთირეოიდული ნეიროპათიის და/ან რქოვანას დაზიანების შედეგად მხედველობის დაკარგვის რისკის გამო. ჰიპერთირეოზის სამკურნალოდ მოწოდებულია ანტითირეოიდული მედიკამენტები და დაუყოვნებელი ჩვენებით ინტრავენურად სტეროიდების მაღალი დოზები, ხოლო 2-4 კვირის განმავლობაში სტეროიდებზე ადეკვატური პასუხის არარსებობის შემთხვევაში, შემდგომი ორბიტალური დეკომპრესია [115].

რეკომენდაციები

28 გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს ჰიპერთირეოზის კუპირება ანტითირეოიდული მედიკამენტებით და ეუთირეოზის სტაბილურად შენარჩუნება. 1, ØØØØ

29 რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე, აქტიური და მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, ან რადიოაქტიური იოდით მკურნალობასთან ასოცირებული ორბიტოპათიის განვითარების, ან პროგრესირების რისკის არსებობისას, პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ გლუკოკორტიკოიდებით პროფილაქტიკა. 1, ØØØØ

30 აქტიური და საშუალო–მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან პრიორიტეტი ენიჭება გრეივსის ორბიტოპათიის მკურნალობას. ეუთირეოზი დაუყოვნებლივ უნდა აღდგეს და სტაბილურად შენარჩუნდეს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით. 1, ØØØØ

31 მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან მკურნალობა უნდა ჩატარდეს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით. 1, ØØOO

32 არააქტიური გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან ჰიპერთირეოზის მკურნალობა შეიძლება შეირჩეს გრეივსის ორბიტოპათიისგან დამოუკიდებლად. 1, ØØOO

ორსულობა და მშობიარობის შემდგომი პერიოდი

ქალები, რომლებიც გეგმავენ ორსულობას

მკურნალობის ტაქტიკა დამოკიდებულია პაციენტის არჩევანზე, ავადმყოფობის ისტორიაზე, anti-TSH-R–ის მაღალ ტიტრსა და ორსულობისთვის მოსამზადებელ პერიოდზე [134–138]. არასაკმარისად კონტროლირებული ჰიპერთირეოზის დროს ორსულობა უნდა გადაიდოს ეუთირეოზის მიიღწევამდე, რომელიც უნდა დადასტურდეს 2 თანმიმდევრული კვლევით 2 თვის განმავლობაში სტაბილური მკურნალობის ფონზე. პაციენტი უნდა იყოს ინფორმირებული შემდეგ საკითხებზე: [1] ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობასთან ასოცირებული თანდაყოლილი დეფექტების რისკი; [2] გესტაციის 6-10 კვირის ვადაზე ანტითირეოიდული მედიკამენტების შესაძლო შეწყვეტა; [3] ორსულობის პირველ ტრიმესტრამდე, ან პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში ანტითირეოიდული მედიკამენტით მკურნალობის საჭიროებისას პროპილთიურაცილით მკურნალობის უპირატესობა; [4] ორსულობის 16 კვირის ვადის შემდეგ პროპილთიურაცილის ნაცვლად მეთიმაზოლით მკურნალობის გაგრძელება; [5] „დაბლოკე და ჩაანაცვლე" რეჟიმის არგამოყენება. ორსულობა უნდა დაიგეგმოს რადიოაქტიური იოდით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ, ამ პერიოდის განმავლობაში რეკომენდებულია კონტრაცეფცია. თირეოიდექტომია ნაჩვენებია ანტითროიდული მედიკამენტებით, ან რადიაქტიული იოდით მკურნალობის უკუჩვენების, ან პაციენტის უარის შემთხვევაში. პოსტოპერაციულად, ეუთირეოზი უნდა დადასტურდეს ჩასახვამდე.

რეკომენდაციები

33 გრეივსის დაავადების მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებს უნდა შეეთავაზოთ ჩასახვამდე კონსულტაცია და ორსულობის დაგეგმვამდე, ისინი უნდა იყვნენ სტაბილურ ეუთირეოიდულ მდგომარეობაში. 1, ØØOO

34 გრეივსის დაავადების მქონე ქალები ინფორმირებული უნდა იყვნენ, რომ, ორსულობის დადასტურებისთანავე, დაუყოვნებლივ მიმართონ ექიმს. 1, ØØØØ

35 ორსულობის დაგეგმვისას და/ან ორსულობის პირველ ტრიმესტრში მეთიმაზოლით მკურნალობაზე მყოფი ქალები გადაყვანილი უნდა იყვნენ პროპილთიოურაცილზე. 1, ØØØØ

ორსულები და გრეივსის დაავადება

ანტითირეოიდული მედიკამენტის საწყისი დღიური დოზა დამოკიდებულია ჰიპერთირეოზის სიმძიმეზე: მეთიმაზოლი 5–15 მგ, კარბიმაზოლი 10–30 მგ, პროპილთიოურაცილი 50–200 მგ [139, 140]. მეთიმაზოლით (კარბიმაზოლით) მკურნალობასთან ასოცირებული ემბრიოპათიები, როგორიცაა დისმორფული სახე, კანის აპლაზია, ქოანას, ან საყლაპავის ატრეზია, მუცლის კედლის დეფექტი, ჭიპის თიაქარი, პარკუჭთაშუა ძგიდის დეფექტი, გამოვლინდება უპირატესად გესტაციის 6-10 კვირის ვადაზე მეთიმაზოლის ზეგავლენით ბავშვების 2-4%-ში [137, 141]. პროპილთიურაცილით მკურნალობისას თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირე იგივეა, რაც მეთიმაზოლით მკურნალობის დროს, თუმცა, ნაკლებად მძიმე სპექტრით გამოვლინდება, ძირითადად, წარმოდგენილია სახისა და კისრის ცისტებით, მამრობითი სქესის ახალშობილებში საშარდე გზების პათოლოგიებით [142]. პროპრანოლოლი 10-40 მგ, 3-4-ჯერ დღეში შეიძლება დაინიშნოს; თუმცა, ხანგრძლივი მკურნალობა არ არის რეკომენდებული, რადგან ბეტა–ბლოკერები ასოცირებულია ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხებასთან, ნაყოფის ბრადიკარდიასა და ნეონატალურ ჰიპოგლიკემიასთან [143]. ანტითირეოიდულ მედიკამენტებზე ალერგიის / უკუჩვენების შემთხვევაში, ნაჩვენებია თირეოიდექტომიის ჩატარება ორსულობის მეორე ტრიმესტრში [136, 144].

უარყოფითი anti-TSH-R–ის შემთხვევაში, პაციენტების მხოლოდ 5%-ში ვითარდება რეციდივი ანტითირეოიდული მედიკამენტების შეწყვეტიდან 8 კვირის განმავლობაში [145]. ამგვარად, როცა ორსულობა დასტურდება და მოსალოდნელია რემისიის არსებობა, ანტითირეოიდული მედიკამენტით მკურნალობა შეიძლება შეწყდეს და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია უნდა გაკონტროლდეს 2 კვირაში ერთხელ, ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში. თუ ეუთირეოზი ნარჩუნდება, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მონიტორინგი ხდება ყოველ 4 კვირაში ერთხელ, ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრების განმავლობაში. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ რეციდივის განვითარების რისკი მაღალია შემდეგ შემთხვევებში: მკურნალობის ხანგრძლივობა ნაკლები 6 თვეზე, ანტითირეოიდული მედიკამენტების მაღალი დღიური დოზა, მაღალი anti-TSH-R–ის ტიტრი, მედიკამენტური თერაპიის ფონზე დაბალი/სუპრესიული TSH, გრეივსის ორბიტოპათიის არსებობა [146, 147]. ორსულთა თავისუფალი T4–ის (ან საერთო T4) მაჩვენებელი უნდა შენარჩუნდეს ორსულთა სპეციფიკური ნორმის ზედა ზღვართან [148]. მესამე ტრიმესტრში ანტითირეოიდული მკურნალობის შეწყვეტა შესაძლებელია ორსულებთან, ვისთანაც anti-TSH-R აღარ ფიქსირდება [135, 136]. საპირისპიროდ ამისა, ორსუ-

ლობის ბოლო პერიოდში დედისეული anti-TSH-R–ის მაღალი ტიტრი [ზედა ზღვარზე 3-ჯერ და უფრო მეტად] ნეონატალური დისთირეოზის მონიტორინგის ჩვენებაა [149–151]. ამასთან დაკავშირებით, როგორც ძლიერი რეკომენდაცია, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე ყველა პაციენტს, ორსულობის დადგომისთანავე უნდა განესაზღვროს anti-TSH-R სენსიტიურად შემბოჭველი, ან უჯრედზე დაფუძნებული ფუნქციური ბიორეაგენტებით, თუ ანტისხეულების ტიტრი მომატებულია, კვლევა უნდა გამეორდეს გესტაციის 18-22 კვირის ვადაზე [5, 21–23, 43, 44, 149, 150]. დაბოლოს, ფეტალური/ნეონატალური ჰიპერთირეოზი საჭიროებს დაუყოვნებელ მართვას მეთიმაზოლის, ბეტა–ბლოკერისა და კარდიოვასკულარული შემანარჩუნებელი თერაპიის გამოყენებით [43].

რეკომენდაციები

36 ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე ყველა პაციენტს, ორსულობის დადგომისთანავე უნდა განესაზღვროს anti-TSH-R სენსიტიურად შემბოჭველი, ან უჯრედზე დაფუძნებული ფუნქციური ბიორეაგენტებით, თუ ანტისხეულების ტიტრი მომატებულია, კვლევა უნდა გამეორდეს გესტაციის 18-22 კვირის ვადაზე. 1, ØØØØ

37 თუ დედის anti–TSH-R-ის ტიტრი რჩება მაღალი (>3-ჯერ ზღვრულ მაჩვენებელზე) რეკომენდებულია ნაყოფის თირეოიდული დისფუნქციის მონიტორინგი, მთელი ორსულობის განმავლობაში. 1, ØØØØ

38 ორსულობის დროს უნდა შეირჩეს ანტითირეოიდული მედიკამენტების მინიმალური ეფექტური დოზა და არ გამოიყენება „დაბლოკე და ჩაანაცვლე“ რეჟიმი. 1, ØØØØ

39 დედის თავისუფალი T4 (საერთო T4) და TSH უნდა განისაზღვროს მკურნალობის დაწყებიდან ყოველ 2 კვირაში და სამიზნე მაჩვენებლის მიღწევის შემდეგ, ყოველ 4 კვირაში. 1, ØØOO

40 თუ გესტაციის 16 კვირის შემდეგ საჭიროა ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობა, უნდა განიხილებოდეს პროპილთიოურაცილის შეცვლა მეთიმაზოლით. 1, ØOOO

41 მეთიმაზოლის (<5-10 მგ დღეში), ან პროპილთიოურაცილის (<50-100 მგ დღეში) დაბალი დოზებით მკურნალობისას, ანტითირეოიდული მედიკამენტების მიღება შესაძლოა შეწყდეს გესტაციის 6-10 კვირის ვადამდე. 2, ØOOO

მშობიარობის შემდომი პერიოდი

დანიასა და იაპონიაში ჩატარებული კვლევების მიხედვით გრეივსის დაავადების რეციდივის ყველაზე მაღალი რისკი გამოვლინდა მშობიარობის შემდგომ 7-9 თვეში (RR 3.8) [135, 152]. ანტითირეოიდული მედიკამენტის მხოლოდ მცირე რაოდენობა აღწევს დედის რძეში, დედისა და ბავშვისთვის უსაფრთხოდ ითვლება პროპილთიურაცილისა (<250 მგ) და მეთიმაზოლის (<20 მგ) დაბალი დოზით მკურნალობა. დედამ ანტითირეოიდული მედიკამენტი უნდა მიიღოს უშუალოდ ბავშვის ძუძუთი გამოკვების შემდეგ, განაწილებული რამდენიმე მიღებად [153, 154].

რეკომენდაციები

42 გრეივსის დაავადების მქონე მეძუძურ დედებს სამკურნალოდ უნდა შეეთავაზოთ იგივე მკურნალობა, რაც არამეძუძურ ქალებს. 1, ØØOO

43 ლაქტაციის პერიოდში რეკომენდებულია მეთიმაზოლით მკურნალობა, პროპილთიოურაცილით გამოწვეული ჰეპატოტოქსიკურობის საფრთხის გათვალისწინებით. 1, ØØOO

ხანდაზმულები, ბავშვები და ზრდასრულები და იმუნური რეკონსტიტუცია

ხანდაზმულები

ასაკის მატებასთან ერთად, გრეივსის დაავადების სიხშირის კლების მიუხედავად, ცალკეული შემთხვევები შეიძლება დაფიქსირდეს 70 ან 80 წელს გადაცილებულ პაციენტებთან. მათ შესაძლებელია გამოუვლინდეთ ტიპური სიმპტომები, როგორიცაა, სხეულის მასის კლება, ტრემორი, აჟიტაცია და სიცხის აუტანლობა; თუმცა, ასაკოვან პირებში დაავადება ხშირად ვლინდება ზოგადი სიმპტომების სახით, როგორიცაა, დაღლილობა, ხასიათის ცვლილებები, ჰაერის უკმარისობა („აპათიური თირეოტოქსიკოზი’’). ასევე, ხანდაზმული ასაკის პაციენტებთან უფრო ხშირია მძიმე გამოვლინებები, წინაგულების ფიბრილაცია, გულის შეგუბებითი უკმარისობა, ან მწვავე იშემიური კორონარული სინდრომი. მძიმე თირეოტოქსიკოზის მქონე ასაკოვანი პირების მკურნალობა უნდა წარიმართოს ახალგაზრდა პაციენტების მკურნალობის მსგავსად, რაც გულისხმობს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალოობის დაწყებას ეუთირეოზის მისაღწევად და, საჭიროებისამებრ, ბეტა-ბლოკერების გამოყენებას. წინაგულების ფიბრილაციის, ან სხვა ტაქიარითმიის, თუ გულის სხვა დაავადებების არსებობისას, დანერგილი პრაქტიკაა ადრეულ ეტაპზე რადიკალური თერაპია, ჩვეულებრივ, რადიოაქტიური იოდით თერაპია, რეკურენტული ჰიპერთირეოზის მიერ გამოწვეული შემდგომი კარდიალური გართულებების თავიდან ასაცილებლად. ხანდაზმულ, ან დაუძლურებულ პაციენტებში შედარებით მსუბუქი ჰიპერთირეოზითა და კარდიალური გართულებების გარეშე, მეთიმაზოლის (კარბიმაზოლი) დაბალი დოზის (2,5-5 მგ დღეში) ხანგრძლივი მიღება, ეფექტური და კარგად ასატანი თერაპიაა, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც რადიოაქტიური იოდით თერაპია არაა ხელმისაწვდომი და/ან არსებობს უკუჩვენებები თირეოიდექტომიის მიმართ. ასაკოვან პაციენტებში უფრო ხშირია ანტითირეოიდული მედიკამენტებით გამოწვეული აგრანულოციტოზი [155] და მნიშვნელოვანია ამის შესახებ პაციენტის გაფრთხილება, ხოლო კოგნიტური დარღვევების შემთხვევაში, პაციენტის ოჯახის წევრებსა და მომვლელებს უნდა მიეწოდოთ წერილობითი ინფორმაცია. ამავდროულად, ხანდაზმულ პაციენტებში გაცილებით უფრო მაღალია გრეივსის ორბიტოპათიის განვითარების ალბათობა, ამიტომ, განსაკუთრებული ყურადღებით უნდა შეფასდეს: შესაბამის შემთხვევაში, თამბაქოს მწეველობის შეწყვეტის რჩევა და მკურნალობასთან დაკავშირებული ჰიპოთირეოზის მაქსიმალურად თავიდან აცილება.

რეკომენდაციები

44 ხანდაზმულ პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ჰიპერთირეოზით გამოწვეული წინაგულთა ფიბრილაცია, გულის უკმარისობა, ან გულის იშემიური დაავადების სიმპტომები, უნდა ჩაუტარდეთ რადიკალური თერაპია, როგორც წესი, რადიოაქტიური იოდით. 1, ØØØO

45 მეთიმაზოლის (კარბიმაზოლი) ხანგრძლივად მიღება უნდა განიხილებოდეს დამაკმაყოფილებელ თერაპიად გრეივსის დაავადების მსუბუქი ფორმის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში. 2, ØOOO

ბავშვები და მოზარდები

ბავშვებსა და მოზარდებში გრეივსის დაავადება გვიან იჩენს ხოლმე თავს, ხოლო ისეთი სიმპტომები, როგორიცაა დასწავლის უნარის დაქვეითება, ქცევის ცვლილებები, შფოთვა, ძილის დარღვევა, შესაძლოა წლების განმავლობაში არსებობდეს, სანამ მათი გამომწვევი მიზეზის იდენტიფიცირება მოხდება. უნდა აღინიშოს, რომ მოზარდ გოგონებში, რომელთაც აღენიშნებათ სხეულის მასის კლება, ხშირად არასწორად ხდება კვებითი დარღვევების დიაგნოსტირება. ზრდასრულებთან შედარებით, მოზარდების ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის გამოსავალი არაკეთილსაიმედოა. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის შემდგომი ორი, ან მეტი წლის განმავლობაში, რემისიის სიხშირე არ აღემატება 25%-ს, რაც აუცილებელს ხდის ბავშვების უმეტესობაში ანტითირეოიდული მედიკამენტების ხანგრძლივად გამოყენებას. მეტიც, ანტითირეოიდული მედიკამენტებით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების სიხშირე უფრო მაღალია ბავშვებში, რაც ნიშნავს, რომ პროპილთიოურაცილი აღარაა რეკომენდებული ბავშვებისთვის, მის მიერ გამოწვეული ღვიძლის უკმარისობის გამო, ყოველი 2000-დან 1 ბავშვში. თუ მოზარდს განუვითარდება გვერდითი მოვლენები ანტითირეოიდული მედიკამენტების მიღების პერიოდში, რეკომენდებულია ადრეული ოპერაცია ტოტალური თირეოიდექტომიის სახით. უკანაკნელ წლებში, რადიოაქტიური იოდის უსაფრთხოების შესახებ პოზიციები უფრო გამყარდა, განსაკუთრებით პოსტპუბერტული ასაკის ახალგაზრდებში. შესაბამისად, მეთიმაზოლის (კარბიმაზოლი) დაბალი დოზებით ხანგრძლივი მკურნალობა და შემდგომ, საჭიროების შემთვევაში, 16 წლის ასაკში ოპერაცია, ან რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ჩართვა მკურნალობაში, ყველაზე ხშირად გამოყენებადი სამკურნალო სქემაა ამ ასაკობრივ ჯგუფში. ჰიპერ-, თუ ჰიპოთირეოზის ნებისმიერ ეპიზოდს, როგორც მკურნალობის შედეგს, მაღალი ალბათობით გავლენა ექნება აკადემიურ მოსწრებაზე და ეს ფაქტორი გასათვალისწინებილია ნებისმიერი გადაწყვეტილების მიღებისას.

რეკომენდაციები

46 ბავშვებთან და მოზარდებთან თავიდან უნდა იყოს აცილებული პროპილთიოურაცილის გამოყენება. 1, ØØØØ

47 გრეივსის დაავადების მქონე ბავშვებთან მეთიმაზოლის (კარბიმაზოლი) ხაგრძლივი გამოყენება უნდა დარჩეს მკურნალობის მთავარ მეთოდად. 1, ØØØO

48 ბავშვებთან რადიკალური თერაპიის ძირითადი მეთოდი არის თირეოიდექტომია, თუმცა პოსტპუბერტატულ ასაკში შესაძლოა განიხილებოდეს რადიოაქტიური იოდით მკურნალობაც. 2, ØØOO

იმუნური რეკონსტიტუცია

იმუნური რეკონსტიტუციული გრეივსის დაავადება პირველად დაფიქსირდა გაფანტული სკლეროზით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობის მიზნით იღებდნენ ლიმფოციტების დამაქვეითებელ ანტისხეულებს ალემტუზუმაბის სახით (Campath-H1). ეს მკურნალობა იწვევს თავდაპირველ ლიმფოპენიას, მაგრამ 12-24 თვის შემდეგ, ლიმფოციტების პოპულაციის აღდგენასთან ერთად, პაციენტების 20-30%-ს უვითარდება anti-TSH-R დადებითი გრეივსის დაავადება. გრეივსის დაავადების ასეთივე ხასიათი შეინიშნება აივ–ინფიცირებულ პაციენტებთან, რომლებიც იმყოფებიან აქტიურ ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე. ამ დროს CD4 ლიმფოციტების რიცხვის ზრდასთან ერთად ვითარდება ჰიპერთირეოზი. იმუნური რეკონსტიტუციული გრეივსის დაავადება, ასევეა პაციენტებთან, რომლებსაც ჩაუტარდათ ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია. შემთხვევათა უმეტესობაში, ჰიპერთირეოზი მართვადია, დამოკიდებულია ზოგად მდგომარეობაზე და არ წარმოადგენს არსებული იმუნომოდულაციური თერაპიის შეწყვეტის ჩვენებას. მიუხედავად იმისა, რომ თავდაპირველ ანგარიშებში ასეთ პაციენტებთან მოწოდებული იყო რადიკალური თერაპია, დღეისათვის დაგროვებული გამოცდილება გვთავაზობს, რომ მათი მართვა შესაძლებელია „სპონტანური'' გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტების მსგავსად. ვინაიდან ასეთ შემთხვევებში იმუნოლოგიური შეტევა შეიძლება გარდამავალი იყოს, გონივრული მიდგომაა ანტითირეოიდული მედიკამენტებებით მკურნალობა, სანამ მოცირკულირე anti-TSH-R არაგანსაზღვრადი არ გახდება.

რეკომენდაციები

49 იმუნომოდულაციური თერაპიით გამოწვეული გრეივსის ჰიპერთირეოზი არ არის არც აღნიშნული იმუნომოდულაციური თერაპიის შეწყვეტის, არც ჰიპერთირეოზის რადიკალური მკურნალობის აუცილებელი ჩვენება. 1, ØOOO

50 იმუნური რეკონსტიტუციური გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებში შრატის anti–TSH–R-ის შემდგომი მონიტორინგი შეიძლება გამოიყენებოდეს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის ხანგრძლივობის განსაზღვრისთვის. 2, ØOOO

პერსპექტივები და დასკვნები

მიმდინარე პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევები აფასებს იმ ახალი მედიკამენტების და/ან ნივთიერებების ეფექტურობას, რომლებსაც პოტენციურად შეუძლიათ გრეივსის დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობის შეცვლა პათოგენეზზე ზემოქმედებით. აღნიშნული თერაპიული აგენტები მოიცავს TSH-R–ის მონოკლონურ ანტისხეულებს, იმუნომოდულაციურ TSH-R–ის პეპტიდებს და მცირე მოლეკულურ TSH-R–ის ლიგანდებს, რომლებსაც შეუძლიათ anti-TSH-R-ის თი-

რეოიდმასტიმულირებელი ეფექტის დაბლოკვა, შესაბამისად, მოქმედებენ როგორც მისი ანტაგონისტები. თუმცა, მონაცემები ჯერ კიდევ წინასწარი და არასაკმარისია, იმის განსაზღვრისთვის, დაინერგება თუ არა ამ მედიკამენტების გამოყენება გრეივსის დაავადების სამართავად ყოველდღიურ პრაქტიკაში. ასევე, ბიოლოგიური შენაერთების, როგორიცაა რიტუქსიმაბი, გამოყენების სარწმუნოობა არაა გამყარებული საკმარისი მონაცემებით, მიუხედავად მისი რაციონალურობისა. უკანასაკნელი მიდგომით, მართვის ოპტიმალური ტაქტიკა ემყარება პაციენტის ინტერესების გატარებასა და მისი სპეციფიკური კლინიკური მახასიათებლების გათვალისწინებას, როგორიცაა ასაკი, არითმიის, ან გულის იშემიური დაავადების არსებობა ანამნეზში, ჩიყვის ზომა და თირეოტოქსიკოზის სიმძიმე. ვინაიდან მკურნალობის თითოეულ მეთოდს აქვს თავისი შეზღუდვები და გვერდითი მოვლენები, ექიმები კარგად უნდა იცნობდნენ თითოეული მათგანის უპირატესობებსა და ნაკლოვანებებს, რათა შეძლონ პაციენტისთვის მაქსიმალურად სასარგებლო თერაპიის სწორად შერჩევა.

ამ გაიდლაინის სამიზნე აუდიტორია ექიმებია, რომლებიც მუშაობენ გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებთან. ამ დოკუმენტში ხაზგასმულია რაციონალური სამედიცინო პრაქტიკა. ეს გაიდლაინი არ ანაცვლებს კლინიკურ მსჯელობას, გადაწყვეტილების ინდივიდუალურ მიღებას, ან პაციენტისა და მისი ოჯახის სურვილებს. არამედ, თითოეული რეკომენდაცია უნდა შეფასდეს ამ კრიტერიუმებთან ერთად, რათა საბოლოოდ მივიღოთ პაციენტისთვის ყველაზე ოპტიმალური გადაწყვეტილება. როდესაც პაციენტისთვის საჭირო პირობების უზრუნველყოფა შეუძლია მსგავსი, სპეციფიკური გამოცდილების მქონე სამედიცინო დაწესებულებას, პაციენტი აუცილებლად უნდა გადამისამართდეს ასეთ დაწესებულებაში.

რადიკალური მკურნალობა – იგულისხმება რადიოაქტიური იოდით თერაპია და ქირურგია
ANCA – ანტინეიტროფილური ციტოპლაზმური ანტისხეული
Anti-TSH-R - თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორის საწინააღმდეგო ანტისხეული
CBZ – კარბიმაზოლი
IGF-1-R – ინსულინის–მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1–ის რეცეპტორი
MMI – მეთიმაზოლი
PTU – პროპილთიოურაცილი
SSKI – კალიუმის იოდიდის ნაჯერი ხსნარი
T3 – ტრიიოდთირონინი
T4 – თიროქსინი
TSH - თირეოტროპული ჰორმონი
TSH-R - თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორი

Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

გაიდლაინი თარგმნა და გამოსცა
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა
და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

ცხრილი 6. 50 რეკომენდაცია, რომელიც მოწოდებულია ამ გაიდლაინში

№	რეკომენდაციები	მტკიცებულების ძალა და დონე
1	Anti-TSH-R–ის განსაზღვრა გრეივსის ჰიპერთირეოზის სწრაფი და ზუსტი დიაგნოსტიკისა და დიფერენციული დიაგნოსტიკის მგრძნობიარე და სპეციფიკური მეთოდია.	1, ØØØØ
2	როდესაც ტექნიკურად ხელმისაწვდომია, anti-TSH-R–ის ფუნქციური დიფერენციაცია (მასტიმულირებელი *vs.* მაინჰიბირებელი, რედ. შენიშვნა) გამოსადეგია და აქვს პრედიქტორული ღირებულება გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებში ორსულობის/მშობიარობის შემდგომ პერიოდში და ექსტრათირეოიდული გამოვლინებების დროს.	2, ØØØO
3	ულტრაბგერითი კვლევა, რომელიც მოიცავს ულტრაბგერით რუხი სკალისა და ფერადი, ან ენერგეტიკული დოპლერით გამოკვლევას, რეკომენდებულია როგორც ვიზუალიზაციის მეთოდი გრეივსის ჰიპერთირეოზის დიაგნოზის გასამყარებლად.	1, ØØØØ
4	ფარისებრი ჯირკვლის სცინტიგრაფია შემოთავაზებულია ფარისებრი ჯირკვლის კვანძებისა და ჰიპერთირეოზის თანაარსებობისას და, ასევე, რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე.	2, ØØØO
5	ახლად დიაგნოსტირებული გრეივსის ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებს უნდა დაენიშნოთ ანტითირეოიდული მედიკამენტები. რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია შესაძლოა განიხილებოდეს იმ შემთხვევებში, თუ პაციენტი უპირატესობას ანიჭებს ამ მიდგომებს.	1, ØØØØ
6	მეთიმაზოლი (კარბიმაზოლი) უნდა იყოს გამოყენებული ყველა არაორსულ პაციენტში, ვინც ირჩევს ანტითირეოიდულ მედიკამენტურ მკურნალობას გრეივსის ჰიპერთირეოზის სამკურნალოდ.	1, ØØØØ
7	მეთიმაზოლი ინიშნება 12-18 თვით, შემდეგ მისი მიღება წყდება, თუ TSH და anti-TSH-R ნორმაშია.	1, ØØØØ
8	Anti-TSH-R–ის განსაზღვრა რეკომენდებულია ანტითირეოიდული მედიკამენტების შეწყვეტამდე. მათი რაოდენობის განსაზღვრა გვეხმარება პროგნოზირებაში, თუ რომელ პაციენტს უნდა შეუწყდეს ანტითირეოიდული მკურნალობა. Anti-TSH-R–ის ნორმალური დონე მიგვანიშნებს რემისიის მაღალ ალბათობაზე.	1, ØØØØ
9	12–18–თვიანი მკურნალობის შემდეგ, anti-TSH-R–ის მუდმივად მაღალი ტიტრის შემთხვევაში, შესაძლებელია თერაპიის გაგრძელება მეთიმაზოლით და anti-TSH-R–ის განმეორებით განსაზღვრა დამატებითი მკურნალობიდან 12 თვეში, ან აირჩეს მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდები: რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია.	1, ØØØO
10	პაციენტები ინფორმირებული უნდა იყვნენ ანტითირეოიდული მედიკამენტების შესაძლო გვერდითი ეფექტების შესახებ და დაუყოვნებლივ შეატყობინონ მკურნალ ექიმს, თუ განვითარდა: სიყვითლე, ღია ფერის განავალი, მუქი ფერის შარდი, ცხელება, ფარინგიტი, ან ცისტიტი.	1, ØØOO
11	ანტითირეოიდულ მედიკამენტებზე მყოფ პაციენტებს ცხელების და/ან ფარინგიტის დროს უნდა განესაზღვროთ ლეიკოციტები, ხოლო თუ განვითარდა სიყვითლე, ღია ფერის განავალი, ან მუქი ფერის შარდი, უნდა შეფასდეს ღვიძლის ფუნქცია.	1, ØØOO
12	ბეტა–ადრენერგული ბლოკადა რეკომენდებულია ყველა შესაბამის შემთხვევაში გრეივსის ჰიპერთირეოზის დროს.	1, ØØØØ
13	თუ გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის პირველი კურსის დასრულების შემდეგ ხელახლა განუვითარდა ჰიპერთირეოზი, რეკომენდებულია რადიკალური მკურნალობა – რადიოაქტიური იოდით თერაპია, ან თირეოიდექტომია. მეთიმაზოლის დაბალი დოზით შემდგომი ხანგრძლივი თერაპია შეიძლება განიხილებოდეს რემისიაში არმყოფ პაციენტებთან, რომლებიც ამ მიდგომას ანიჭებენ უპირატესობას.	1, ØØØO
14	სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მკურნალობა რეკომენდებულია გრეივსის დაავადების მქონე >65 წლის ასაკის პაციენტებთან, რომელთა TSH მუდმივად <0,1 მსე/ლ.	1, ØØOO
15	გრეივსის სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის პირველი რიგის თერაპია უნდა იყოს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობა.	1, ØØOO

16	გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებთან თირეოიდული კრიზის დროს უნდა ჩატარდეს მრავალმხრივი მკურნალობა, რაც გულისხმობს: ანტითირეოიდული მედიკამენტებით თერაპიას, გლუკოკორტიკოიდების გამოყენებას, ბეტა-ადრენერგულ ბლოკადას, გამაგრილებელ საბნებს, სითხის ბალანსის აღდგენას, ნუტრიციულ მხარდაჭერას, ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციასა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მონიტორინგს.	1, ØØOO
17	რადიოაქტიური იოდით თერაპიის აბსოლუტური ჩვენება არ არსებობს, თუმცა, ის ხშირად რეკომენდებულია პაციენტებთან, რომლებსაც აღენიშნებათ ანტითირეოიდული მედიკამენტების ფონზე გვერდითი ეფექტები, ან მკურნალობის შემდგომი რეციდივი.	1, ØØOO
18	რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ეფექტურობისა და შესაძლო გვერდითი ეფექტების ყველა ასპექტის შესახებ პაციენტს უნდა მივაწოდოთ როგორც ვერბალური, ისე წერილობითი ინფორმაცია.	1, ØØOO
19	თუ გამოყენებულია ანტითირეოიდული მედიკამენტები, მათი მიღება დროებით უნდა შეჩერდეს, რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე დაახლოებით 1 კვირით ადრე და რადიოაქტიური იოდით თერაპიიდან 1 კვირის განმავლობაში, რათა არ შემცირდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ეფექტურობა.	1, ØØØØ
20	დოზის გამოთვლა არ იძლევა ხანგრძლივი ეუთირეოზის გარანტიას და სრულიად მისაღებია რადიოაქტიური იოდის ფიქსირებული დოზის შეთავაზება.	1, ØØØO
21	ორსულობა და ლაქტაცია არის რადიოაქტიური იოდით თერაპიის აბსოლუტური უკუჩვენება.	1, ØØØO
22	როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში, ჩასახვა უნდა გადავადდეს რადიოაქტიური იოდით თერაპიის ჩატარებიდან სულ მცირე 6 თვით.	1, ØØØO
23	თუ ბავშვებში გამოიყენება რადიოაქტიური იოდით თერაპია, აბლაციური დოზები უნდა შეირჩეს ჰიპოთირეოზის სწრაფად მიღწევის მიზნით.	1, ØØØO
24	თუ გადაწყვეტილია ქირურგიული ჩარევა, არჩევის მეთოდია ტოტალური თირეოიდექტომია, რაც უნდა ჩაატაროს დახელოვნებულმა ქირურგმა, რომელიც ყოველწლიურად დიდი რაოდენობით თირეოიდექტომიას ატარებს.	1, ØØØØ
25	პერი-, ან პოსტოპერაციული თირეოტოქსიკოზის გამწვავების თავიდან ასაცილებლად, ოპერაციამდე უნდა მოხდეს ეუთირეოზის აღდგენა ანტითირეოიდული მედიკამენტებით.	1, ØØØØ
26	პოსტოპერაციული ჰიპოკალცემიის რისკის შესამცირებლად, D ვიტამინის დეფიციტის კორექცია უნდა მოხდეს ოპერაციამდე.	1, ØØØØ
27	კალიუმის იოდიდის შემცველი ხსნარი შეიძლება დაინიშნოს ქირურგიულ ჩარევამდე 10 დღის განმავლობაში.	2, ØØØO
28	გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს ჰიპერთირეოზის კუპირება ანტითირეოიდული მედიკამენტებით და ეუთირეოზის სტაბილურად შენარჩუნება.	1, ØØØØ
29	რადიოაქტიური იოდით თერაპიამდე, აქტიური და მსუბუქი ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის დროს, ან რადიოაქტიური იოდით მკურნალობასთან ასოცირებული ორბიტოპათიის განვითარების, ან პროგრესირების რისკის არსებობისას, პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ გლუკოკორტიკოიდებით პროფილაქტიკა.	1, ØØØØ
30	აქტიური და საშუალო–მძიმე ფორმის გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან პრიორიტეტი ენიჭება გრეივსის ორბიტოპათიის მკურნალობას. ანტითირეოიდული მედიკამენტებით დაუყოვნებლივ უნდა აღდგეს და სტაბილურად შენარჩუნდეს ეუთირეოზი.	1, ØØØØ
31	მხედველობისთვის სახიფათო გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან მკურნალობა უნდა ჩატარდეს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით.	1, ØØOO
32	არააქტიური გრეივსის ორბიტოპათიის მქონე პაციენტებთან ჰიპერთირეოზის მკურნალობა შეიძლება შეირჩეს გრეივსის ორბიტოპათიისგან დამოუკიდებლად.	1, ØØØO
33	გრეივსის დაავადების მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებს უნდა შეეთავაზოთ ჩასახვამდე კონსულტაცია და ორსულობის დაგეგმვამდე, ისინი უნდა იყვნენ სტაბილურ ეუთირეოიდულ მდგომარეობაში.	1, ØØOO

ცხრილი 6. 50 რეკომენდაცია, რომელიც მოწოდებულია ამ გაიდლაინში (გაგრძელება)

№	რეკომენდაციები	მტკიცებულების ძალა და დონე
34	გრეივსის დაავადების მქონე ქალები ინფორმირებული უნდა იყვნენ, რომ, ორსულობის დადასტურებისთანავე, დაუყოვნებლივ მიმართონ ექიმს.	1, ØØØØ
35	ორსულობის დაგეგმვისას და/ან ორსულობის პირველ ტრიმესტრში მეთიმაზოლით მკურნალობაზე მყოფი ქალები გადაყვანილი უნდა იყვნენ პროპილთიოურაცილზე.	1, ØØØØ
36	ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე ყველა პაციენტს, ორსულობის დადგომისთანავე უნდა განესაზღვროს anti-TSH-R სენსიტიურად შემბოჭველი, ან უჯრედზე დაფუძნებული ფუნქციური ბიორეაგენტებით, თუ ანტისხეულების ტიტრი მომატებულია, კვლევა უნდა განმეორდეს გესტაციის 18-22 კვირის ვადაზე.	1, ØØØØ
37	თუ დედის anti–TSH-R-ის ტიტრი რჩება მაღალი (>3-ჯერ ზღვრულ მაჩვენებელზე) რეკომენდებულია ნაყოფის თირეოიდული დისფუნქციის მონიტორინგი, მთელი ორსულობის განმავლობაში.	1, ØØØØ
38	ორსულობის დროს უნდა შეირჩეს ანტითირეოიდული მედიკამენტების მინიმალური ეფექტური დოზა და არ გამოიყენება „დაბლოკე და ჩაანაცვლე“ რეჟიმი.	1, ØØØØ
39	დედის თავისუფალი T4 (საერთო T4) და TSH უნდა განისაზღვროს მკურნალობის დაწყებიდან ყოველ 2 კვირაში და სამიზნე მაჩვენებლის მიღწევის შემდეგ, ყოველ 4 კვირაში.	1, ØØOO
40	თუ გესტაციის 16 კვირის შემდეგ საჭიროა ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობა, უნდა განიხილებოდეს პროპილთიოურაცილის შეცვლა მეთიმაზოლით.	1, ØOOO
41	მეთიმაზოლის (<5-10 მგ დღეში), ან პროპილთიოურაცილის (<50-100 მგ დღეში) დაბალი დოზებით მკურნალობისას, ანტითირეოიდული მედიკამენტების მიღება შესაძლოა შეწყდეს გესტაციის 6-10 კვირის ვადამდე.	2, ØOOO
42	გრეივსის დაავადების მქონე მეძუძურ დედებთან სამკურნალოდ შეთავაზებული უნდა იქნას იგივე მკურნალობა, რაც არამეძუძურ ქალებთან.	1, ØØOO
43	ლაქტაციის პერიოდში რეკომენდებულია მეთიმაზოლით მკურნალობა, პროპილთიოურაცილით გამოწვეული ჰეპატოტოქსიკურობის საფრთხის გათვალისწინებით.	1, ØØOO
44	ხანდაზმულ პაცინტებს, რომელთაც აქვთ ჰიპერთირეოზით გამოწვეული წინაგულთა ფიბრილაცია, გულის უკმარისობა, ან გულის იშემიური დაავადების სიმპტომები, უნდა ჩაუტარდეთ რადიკალური თერაპია, როგორც წესი, რადიოაქტიური იოდით.	1, ØØØO
45	მეთიმაზოლის (კარბიმაზოლი) ხანგრძლივად მიღება უნდა განიხილებოდეს დამაკმაყოფილებელ თერაპიად გრეივსის დაავადების მსუბუქი ფორმის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში.	2, ØOOO
46	ბავშვებთან და მოზარდებთან თავიდან უნდა იყოს აცილებული პროპილთიოურაცილის გამოყენება.	1, ØØØØ
47	გრეივსის დაავადების მქონე ბავშვებთან მეთიმაზოლის (კარბიმაზოლი) ხაგრძლივი გამოყენება უნდა დარჩეს მკურნალობის მთავარ მეთოდად.	1, ØØØO
48	ბავშვებთან რადიკალური თერაპიის ძირითადი მეთოდი არის თირეოიდექტომია, თუმცა პოსტპუბერტატულ ასაკში შესაძლოა განიხილებოდეს რადიოაქტიური იოდით მკურნალობაც.	2, ØØOO
49	იმუნომოდულაციური თერაპიით გამოწვეული გრეივსის ჰიპერთირეოზი არ არის არც აღნიშნული იმუნომოდულაციური თერაპიის შეწყვეტის, არც ჰიპერთირეოზის რადიკალური მკურნალობის აუცილებელი ჩვენება.	1, ØOOO
50	იმუნური რეკონსტიტუციური გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებში შრატის anti–TSH–R-ის შემდგომი მონიტორინგი შეიძლება გამოიყენებოდეს ანტითირეოიდული მედიკამენტებით მკურნალობის ხანგრძლივობის განსაზღვრისთვის.	2, ØOOO

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; 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. Endocr Pract 2011; 17: 456–520.

2. Bartalena L: Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 724–734.

3. Kahaly GJ, Dillmann WH: Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev 2005; 26: 704–728.

4. Biondi B, Kahaly GJ: Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 431–443.

5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA: 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343–1421.

6. Smith TJ, Hegedus L: Graves' disease. N Engl J Med 2016; 375: 1552–1565.

7. Nystrom HF, Jansson S, Berg G: Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. Clin Endocrinol 2013; 78: 768–776.

8. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S: Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. JAMA 2014; 311: 1563–1565.

9. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM: The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. Endocr Rev 1998; 19: 673–716.

10. Rapoport B, McLachlan SM: TSH receptor cleavage into subunits and shedding of the Asubunit; a molecular and clinical perspective. Endocr Rev 2016; 37: 114–134.

11. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS: Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 291–302.

12. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 930–934.

13. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. Front Endocrinol 2016; 7: 120.

14. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y: Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. J Autoimmun 2015; 64: 82–90.

15. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM: Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol 2003; 59: 396–401.

16. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G: High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med 1991; 229: 415–420.

17. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedus L: Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 661–666.

18 Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM: A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 666–673.

19. de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL: Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. Arch Intern Med 1989; 149: 526–532.

20. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT: Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 453–460.

21. Grebe SK, Kahaly GJ: Laboratory testing in hyperthyroidism. Am J Med 2012; 125:S2.

22. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ: A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. Clin Endocrinol 2016; 84: 115–120.

23. Kahaly GJ, Olivo PD: Graves' disease. N Engl J Med 2017; 376: 184.

24. Kahaly GJ, Diana T: TSH receptor antibody functionality and nomenclature. Front Endocrinol 2017; 8: 28.

25. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N: TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods: systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2012; 12: 107–113.

26. Kahaly GJ: Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? Eur Thyroid J 2015; 4: 3–5.

27. Araki N, Iida M, Amino N, Morita S, Ide A, Nishihara E, Ito M, Saito J, Nishikawa T, Katsuragi K, Miyauchi A: Rapid bioassay for detection of thyroid-stimulating antibodies using cyclic adenosine monophosphate-gated calcium channel and aequorin. Eur Thyroid J 2015; 4: 14–19.

28. Lytton SD, Kahaly GJ: Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. Autoimmun Rev 2010; 10: 116–122.

29. Lytton SD, Li Y, Olivo PD, Kohn LD, Kahaly GJ: Novel chimeric thyroid-stimulating hormone-receptor bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. Clin Exp Immunol 2010; 162: 438–446.

30. Li Y, Kim J, Diana T, Klasen R, Olivo PD, Kahaly GJ: A novel bioassay for anti-thyrotrophin receptor autoantibodies detect both thyroid-blocking and stimulating activity. Clin Exp Immunol 2013; 173: 390–397.

31. Diana T, Kanitz M, Lehmann M, Li Y, Olivo PD, Kahaly GJ: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. Thyroid 2015; 25: 169–175.

32. Diana T, Li Y, Olivo PD, Lackner KJ, Kim H, Kanitz M, Kahaly GJ: Analytical performance and validation of a bioassay for thyroidblock-

ing antibodies. Thyroid 2016; 26: 734–740.

33. Diana T, Krause J, Olivo PD, Konig J, Kanitz M, Decallonne B, Kahaly GJ: Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol 2017; 189: 304–309.

34. Diana T, Wuster C, Kanitz M, Kahaly GJ: Highly variable sensitivity of five binding and two bio-assays for TSH-receptor antibodies. J Endocrinol Invest 2016; 39: 1159–1165.

35. Diana T, Wüster C, Olivo PD, Unterrainer A, König J, Kanitz M, Bossowski A, Decallonne B, Kahaly GJ: Performance and specificity of six immunoassays for TSH receptor antibodies: a multicenter study. Eur Thyroid J 2017; 6: 2.

36. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ: A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2123–2131.

37. Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Clinical relevance of thyroidstimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. Ophthalmology 2011; 118: 2279–2285.

38. Ponto KA, Diana T, Binder H, Matheis N, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ: Thyroid-stimulating immunoglobulins indicate the onset of dysthyroid optic neuropathy. J Endocrinol Invest 2015; 38: 769–777.

39. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kanitz M, Pitz S, Konig J: Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1998–2004.

40. Diana T, Brown RS, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, Konig J, Bossowska A, Ziora K, Hale A, Smith J, Pitz S, Kanitz M, Kahaly GJ: Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease – a multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1648–1655.

41. Kampmann E, Diana T, Kanitz M, Hoppe D, Kahaly GJ: Thyroid stimulating but not blocking autoantibodies are highly prevalent in severe and active thyroid-associated orbitopathy: a prospective study. Int J Endocrinol 2015; 2015: 678194.

42. Stozek K, Bossowski A, Ziora K, Bossowska A, Mrugacz M, Noczynska A, Walczak M, Petriczko E, Pyrzak B, Kucharska A, Szalecki M, Diana T, Kahaly GJ: Functional TSH receptor antibodies in children with autoimmune thyroid diseases. Autoimmunity 2018; 51: 62–68.

43. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, Kahaly GJ, Gessl A: Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with Hashimoto thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 6–9.

44. Mestman JH: Fetal hyperthyroidism resulted from TSI in a mother with Hashimoto's hypothyroidism. Clin Thyroidol 2017; 29: 32–34.

45. McKee A, Peyerl F: TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. Am J Manag Care 2012; 18:e1–14.

46. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P: Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in France. Eur Thyroid J 2017; 6: 152–159.

47. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L: The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. Thyroid 2011; 21: 585–591.

48. Hegedus L: Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 339–360.

49. Vitti P, Rago T, Mancusi F, Pallini S, Tonacchera M, Santini F, Chiovato L, Marcocci C, Pinchera A: Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. Acta Endocrinol 1992; 126: 128–131.

50. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G: Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. Thyroid 2007; 17: 223–228.

51. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM: Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno." AJR Am J Roentgenol 1988; 150: 781–784.

52. Kim TK, Lee EJ: The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. Ultrasonography 2015; 34: 292–296.

53. 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.

54. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Montori VM: Antithyroid drugs – the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. Thyroid 2016; 26: 1144–1145.

55. Cooper DS: Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3474–3481.

56. Cooper DS: Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; 352: 905–917.

57. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS: Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003420.

58. Leschik JJ, Diana T, Olivo PD, Konig J, Krahn U, Li Y, Kanitz M, Kahaly GJ: Analytical performance and clinical utility of a bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. Am J Clin Pathol 2013; 139: 192–200.

59. Giuliani C, Cerrone D, Harii N, Thornton M, Kohn LD, Dagia NM, Bucci I, Carpentieri M, Di Nenno B, Di Blasio A, Vitti P, Monaco F, Napolitano G: A TSHR-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1080–E1087.

60. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bulow Pedersen I: Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. Thyroid 2011; 21: 951–956.

61. Elbers L, Mourits M, Wiersinga W: Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. Thyroid 2011; 21:279–283.

62. Leger J, Carel JC: Management of endocrine disease: arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. Eur J Endocrinol 2017; 177:R59-R67.

63. Pearce SH: Spontaneous reporting of adverse reactions to carbi-

mazole and propylthiouracil in the UK. Clin Endocrinol 2004; 61: 589–594.

64. Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, Zhang J, Weng WW, Liu ZF, Xu Q, Dong MJ: Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. Thyroid 2016; 26: 627–633.

65. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J: Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4776–4783.

66. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K: Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:E49–E53.

67. Chen PL, Shih SR, Wang PW, Lin YC, Chu CC, Lin JH, Chen SC, Chang CC, Huang TS, Tsai KS, Tseng FY, Wang CY, Lu JY, Chiu WY, Chang CC, Chen YH, Chen YT, Fann CS, Yang WS, Chang TC: Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study. Nat Commun 2015; 6: 7633.

68. Hallberg P, Eriksson N, Ibanez L, Bondon-Guitton E, Kreutz R, Carvajal A, Lucena MI, Ponce ES, Molokhia M, Martin J, Axelsson T, Yue QY, Magnusson PK, Wadelius M; EuDACc: Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 507–516.

69. Plantinga TS, Arts P, Knarren GH, Mulder AH, Wakelkamp IM, Hermus AR, Joosten LA, Netea MG, Bisschop PH, de Herder WW, Beijers HJ, de Bruin IJ, Gilissen C, Veltman JA, Hoischen A, Smit JW, Netea-Maier RT: Rare NOX3 variants confer susceptibility to agranulocytosis during thyrostatic treatment of Graves' disease. Clin Pharmacol Ther 2017; 102: 1017–1024.

70. Rivkees SA, Mattison DR: Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N Engl J Med 2009; 360: 1574–1575.

71. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH: Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a populationbased cohort study. Br J Clin Pharmacol 2014; 78: 619–629.

72. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, Morris JC: Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. Thyroid 2011; 21: 1191–1198.

73. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS: Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3671–3677.

74. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P: Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2017; 176: 87–97.

75. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM: Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1381–1389.

76. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS: Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. Thyroid 2015; 25: 1282–1290.

77. 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: 695–701.

78. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2015; 4: 149–163.

79. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Asvold BO, Sgarbi JA, Volzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med 2012; 172: 799–809.

80. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Jukema JW, Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation 2012; 126: 1040–1049.

81. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, Baumgartner C, Collet TH, Medici M, Peeters RP, Aujesky D, Bauer DC, Rodondi N: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 161: 189–199.

82. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, Wirth CD, Peeters RP, Asvold BO, den Elzen WP, Luben RN, Imaizumi M, Bremner AP, Gogakos A, Eastell R, Kearney PM, Strotmeyer ES, Wallace ER, Hoff M, Ceresini G, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Stott DJ, Westendorp RG, Khaw KT, Langhammer A, Ferrucci L, Gussekloo J, Williams GR, Walsh JP, Juni P, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration: Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. JAMA 2015; 313: 2055– 2065.

83. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsatlidis V, Weaver JU, Razvi S: The natural history of subclinical hyperthyroidism in Graves' disease: the rule of thirds. Thyroid 2016; 26: 765–769.

84. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: 2016 guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (first edition). Endocr J 2016; 63: 1025–1064.

85. Akamizu T: Thyroid storm: a Japanese perspective. Thyroid 2018; 28: 32–40.

86. Burch HB, Wartofsky L: Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 263–277.

87. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid 2012; 22: 661–679.

88. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: the taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan En-

docrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. Clin Endocrinol 2016; 84: 912–918.

89. Bonnema SJ, Hegedus L: Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. Endocr Rev 2012; 33: 920–980.

90. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B: Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine – a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2986–2993.

91. In H, Pearce EN, Wong AK, Burgess JF, McAneny DB, Rosen JE: Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis. J Am Coll Surg 2009; 209: 170–179.e2.

92. Zanocco K, Heller M, Elaraj D, Sturgeon C: Is subtotal thyroidectomy a cost-effective treatment for Graves disease? A cost-effectiveness analysis of the medical and surgical treatment options. Surgery 2012; 152: 164–172.

93. Patel NN, Abraham P, Buscombe J, Vanderpump MP: The cost effectiveness of treatment modalities for thyrotoxicosis in a UK center. Thyroid 2006; 16: 593–598.

94. Donovan PJ, McLeod DS, Little R, Gordon L: Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves' disease. Eur J Endocrinol 2016; 175: 595–603.

95. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB: Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2016; 29: 319–325.

96. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP: A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol 2008; 69: 479–490.

97. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Soe-Jensen P, Hansen JM: Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. J Intern Med 1995; 238: 491–497.

98. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ: Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 1984; 311: 426–432.

99. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Muller-Brand J, Muller B: Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2007; 334: 514.

100. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedus L, Brix TH: Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. Thyroid 2013; 23: 408–413.

101. Schwensen CF, Brandt F, Hegedus L, Brix TH: Mortality in Graves' orbitopathy is increased and influenced by gender, age and pre-existing morbidity: a nationwide Danish register study. Eur J Endocrinol 2017; 176: 669–676.

102. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L: Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 2301–2309.

103. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice JD Jr: Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. JAMA 1998; 280: 347–355.

104. 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.

105. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L: Resumption of methimazole after 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. Eur J Endocrinol 2003; 149: 485–492.

106. 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.

107. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedus L: Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. Eur J Endocrinol 2005; 153: 15–21.

108. Burch HB, Burman KD, Cooper DS: A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4549–4558.

109. Bartalena L, Chiovato L, Vitti P: Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). J Endocrinol Invest 2016; 39:1105–1114.

110. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E: What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. Ann Surg Oncol 2013; 20: 660–667.

111. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M: Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Endocrinol 2013; 79: 739–746.

112. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R: The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 2008; 228: 320–330.

113. Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S: Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2182–2189.

114. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP: Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Br J Surg 2014; 101:307–320.

115. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves Orbitopathy: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J 2016; 5: 9–26.

116. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F: Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement.

J Endocrinol Invest 2015; 38: 481–487.

117. Bartalena L: The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 592–599.

118. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O: TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol 2008; 158:69–75.

119. Bartalena L, Marcocci 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.

120. Karlsson F, Dahlberg P, Jansson R, Westermark K, Enoksson P: Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. Acta Endocrinol 1989; 121(suppl 2): 132–141.

121. 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.

122. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1733–1738.

123. 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 Study Group of TT 96: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:3700–3707.

124. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M: Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3381–3386.

125. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J: Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? Eur J Endocrinol 1994; 130: 494–497.

126. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J: A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5321–5323.

127. Kung AW, Yau CC, Cheng A: The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 542–546.

128. 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.

129. 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 2008; 69: 943–950.

130. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E: Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. Thyroid 2014; 24: 1515–1523.

131. 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 casecontrol study. Clin Endocrinol 1999; 51: 503–508.

132. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves Orbitopathy: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. N Engl J Med 2011; 364:1920–1931.

133. Bartalena L, Tanda ML: Clinical practice: Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 2009; 360: 994–1001.

134. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D: Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev 2010; 31: 702–755.

135. Andersen SL, Olsen J, Carle A, Laurberg P: Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1164–1171.

136. 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.

137. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P: Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1606–1614.

138. Alexander EK, Larsen PR: High dose of 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1073–1077.

139. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD: Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J 1995; 88: 973–976.

140. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N: Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2157–2162.

141. Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, Li SX, Xu Y, Rivkees SA: Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. Thyroid 2013; 23: 758–765.

142. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P: Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4373–4381.

143. Rubin PC: Current concepts: beta-blockers in pregnancy. N Engl J Med 1981; 305: 1323–1326.

144. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K: Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 738–744.

145. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud 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.

146. Laurberg P, Andersen SL: Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? Eur J Endocrinol 2014; 171:R13–R20.

147. Laurberg P: Remission of Graves’ disease during anti-thyroid drug therapy: time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol 2006; 155: 783–786.

148. Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U: Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 396–406.

149. McKenzie JM, Zakarija M: Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. Thyroid 1992; 2: 155–159.

150. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, Charrie A, Raverot V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Bournaud C: Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2014; 171: 451–460.

151. Cove DH, Johnston P: Fetal hyperthyroidism: experience of treatment in four siblings. Lancet 1985; 1: 430–432.

152. Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, Yamada T, Kurachi K, Kumahara Y, Miyai K: Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves’ disease. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 108–112.

153. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S: 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; 27: 315–389.

154. Mandel SJ, Cooper DS: The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2354–2359.

155. Pearce SH: Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. Clin Endocrinol 2004; 61: 589–594.

156. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall- aylor P: Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clin Endocrinol 1993; 38: 367–372.

157. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C; French Childhood Graves’ Disease Study Group: Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves’ disease: national long-term cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:110–119.

158. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, Matsumoto M, Suzuki M, Yoshihara A, Ito K, Ito K: Antithyroid drug treatment for graves’ disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. Thyroid 2014; 24: 200–207.

159. Rivkees SA, Szarfman A: Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3260–3267.

160. Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G: Radioiodine treatment for pediatric Graves’ disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; 3:CD006294.

161. Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, Weetman A, Hale G, Chatterjee VK, Waldmann H, Compston A: Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. Lancet 1999; 354: 1691–1695.

162. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, Churchill D, de Ruiter A, Robinson S, Lacey CJ, Weetman AP: Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. Medicine 2005; 84: 98–106.

163. Weetman AP: Graves’ disease following immune reconstitution or immunomodulatory treatment: should we manage it any differently? Clin Endocrinol 2014; 80: 629–632.

164. Furmaniak J, Sanders J, Nunez Miguel R, Rees Smith B: Mechanisms of action of TSHR autoantibodies. Horm Metab Res 2015; 47: 735–752.

165. Gershengorn MC, Neumann S: Update in TSH receptor agonists and antagonists. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4287–4292.

166. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedus L: The rationale for B lymphocyte depletion in Graves’ disease: monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. Eur J Endocrinol 2006; 154: 623–632.

GAEM

Georgian Association of Endocrinology and Metabolism

საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

კავშირები ცვლილებებისთვის

ამ გაიდლაინის სამიზნე აუდიტორიაა ექიმები, რომლებიც მუშაობენ გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტებთან. ამ დოკუმენტში ხაზგასმულია რაციონალური სამედიცინო პრაქტიკა. ეს გაიდლაინი არ ანაცვლებს კლინიკურ მსჯელობას, გადაწყვეტილების ინდივიდუალურ მიღებას, ან პაციენტისა და მისი ოჯახის სურვილებს. არამედ, თითოეული რეკომენდაცია უნდა შეფასდეს ამ კრიტერიუმებთან ერთად, რათა საბოლოოდ მივიღოთ პაციენტისთვის ყველაზე ოპტიმალური გადაწყვეტილება. როდესაც პაციენტისთვის საჭირო პირობების უზრუნველყოფა შეუძლია მსგავსი, სპეციფიკური გამოცდილების მქონე სამედიცინო დაწესებულებას, პაციენტი აუცილებლად უნდა გადამისამართდეს ასეთ დაწესებულებაში.

ერთად ენდოკრინოლოგიის განვითარებისთვის

პაციენტთა განათლება ჯანმრთელი მომავლისთვის

უწყვეტი სამედიცინო განათლება პროფესიული ზრდისთვის

www.gaem.ge

info@gaem.ge

fb.com/gaem.ge