

# **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

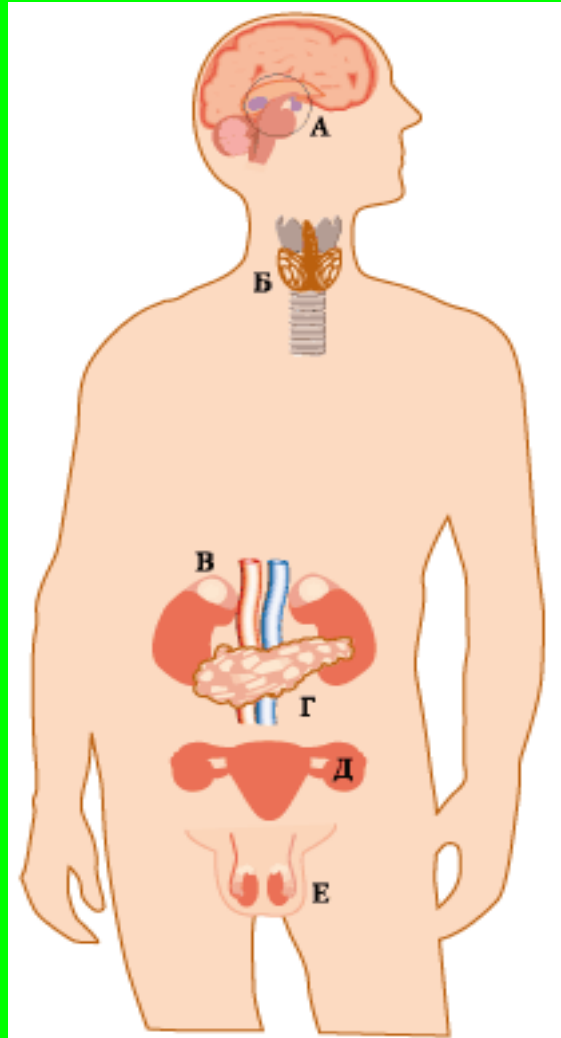
**Хабаровск, 2015**

- **Гормоны** (греч. hormaō приводить в движение, побуждать) — вырабатываемые эндокринными клетками биоорганические соединения, отличающиеся высокой специфической биологической активностью.
- **Эндокринные железы** (*железы внутренней секреции*) — железы и параганглии, синтезирующие гормоны, которые выделяются в кровеносные (венозные) или лимфатические капилляры. Эндокринные железы не имеют выводных протоков.

**Гормональные препараты** (praeparata hormonalia) — лекарственные препараты, представляющие собой природные гормоны или их синтетические аналоги.

# Эндокринная система

(греч. endon внутри + krinō отделять, выделять)



- система желез внутренней секреции, а также специализированных структур, локализованных в центральной нервной системе, различных органах и тканях

## Основные эндокринные железы

А - гипофиз

Б – щитовидная,  
паращитовидная железа

В – надпочечник

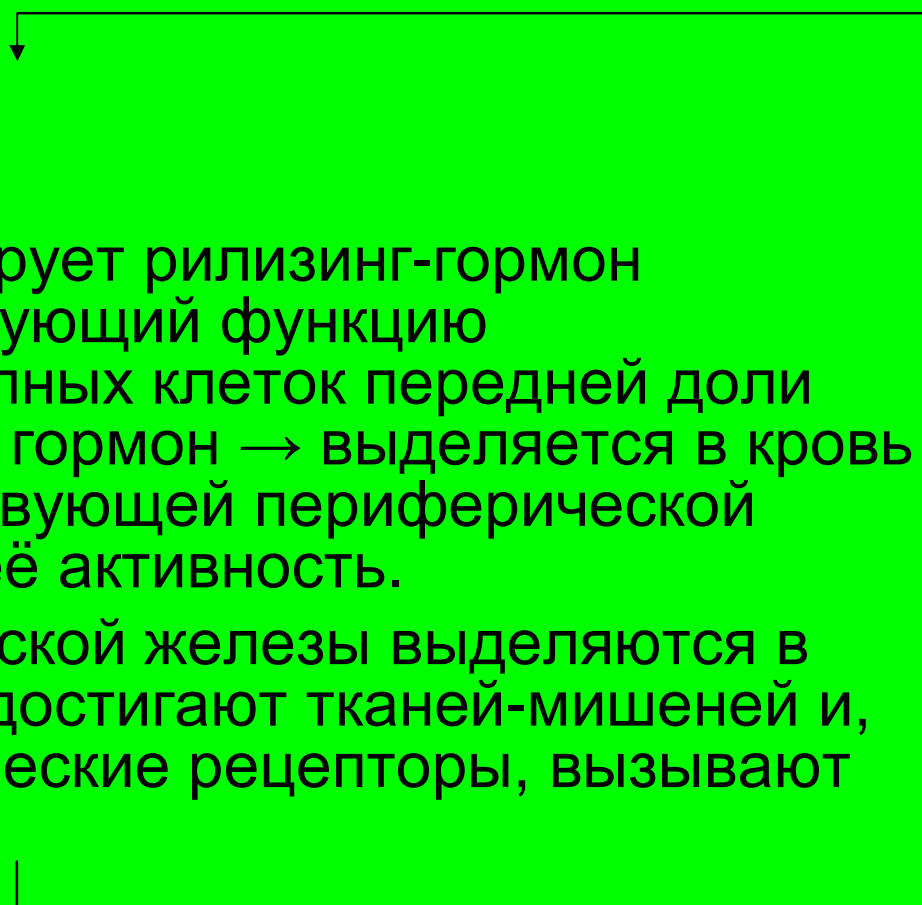
Г - поджелудочная железа

Д – половые железы женщины

Е - половые железы мужчины

- Центральным звеном эндокринной системы являются секреторные ядра гипоталамуса, которые получают информацию из ЦНС и переключают ее на аденогипофиз, непосредственно участвующий в регуляции зависимых от него эндокринных органов.
- Периферическое звено эндокринной системы составляют
  - железы, зависимые от аденогипофиза
    - щитовидная железа,
    - кора надпочечников,
    - яичники и тестикулы,
  - железы, не зависимые от аденогипофиза
    - мозговое вещество надпочечников,
    - паращитовидные железы,
    - околофолликулярные клетки щитовидной железы,
    - β-клетки островкового аппарата поджелудочной железы,
    - гормонпродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта
    - вилочковая железа.

# Гипоталамо-гипофизарная система

- 
- Гипоталамус продуцирует релизинг-гормон (либерины), стимулирующий функцию соответствующих тропных клеток передней доли гипофиза, → тропный гормон → выделяется в кровь и достигает соответствующей периферической железы, стимулируя её активность.
  - Гормоны периферической железы выделяются в системный кровоток, достигают тканей-мишеней и, стимулируя специфические рецепторы, вызывают изменения в них.

↓ продукции релизинг-гормонов гипоталамуса

## Связь между гипоталамическими, гипофизарными гормонами и гормонами желез-мишеней

Гипоталамический гормон	Гипофизарный гормон	Орган-мишень	Гормоны органа-мишени
Соматотропин-релизинг-гормон СТРГ Å	Гормон роста (соматотропин) СТГ	Печень	Соматомедины
Соматотропин-ингибирующий гормон СТИГ Θ			
Кортикотропин-релизинг-гормон КТРГ Å	Адренокортикотропин (АКТГ) Å	Кора надпочечников	ГКС, минералокортикоиды, андрогены
Тиреотропин-релизинг-гормон ТТГ Å	Тиротропин (ТТГ) Å	Щитовидная железа	Тироксин (Т <sub>4</sub> ), трийодтиронин (Т <sub>3</sub> )
Гонадотропин-релизинг-гормон ГРГ Å	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) Å	Половые железы	Эстроген, прогестерон, тестостерон
	Лютеинизирующий гормон (ЛГ) Å		
Пролактин-релизинг-гормон Å	Пролактин (ПЛ) Å	Лимфоциты	Лимфокины
Пролактин-ингибирующий гормон Θ		Молочные железы	

## С целью коррекции эндокринных расстройств применяют

- Препараты естественных гормонов
- Синтетические аналоги естественных гормонов
- Вещества с гормоноподобным действием
- Антагонисты гормонов (блокаторы специфических рецепторов, антигормоны)

## Общие принципы применения гормональных и антигормональных препаратов следующие

- **Заместительная терапия** – введение извне препарата гормона при недостаточной его продукции (инсулинотерапия при сахарном диабете, поддерживающие дозы глюкокортикоидов при атрофии коры надпочечников)
- **Стимуляция** функции периферических желез –
  - применение препаратов гормонов передней доли гипофиза (кортикотропин при атрофии коры надпочечников);
  - применение блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к активации выделения релизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней доли гипофиза (кломифен при ановуляторном бесплодии)
- **Подавление** функции периферических желез –
  - угнетение синтеза гормона в самой железе (тиамазол при гипертиреозе);
  - стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к угнетению выделения релизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней доли гипофиза (комбинированные противозачаточные препараты для приема внутрь, даназол)



# По химической структуре гормоны могут быть:

- производными аминокислот - (гормоны щитовидной железы – тироксин, трийодтиронин)
- белкового или пептидного строения
  - небольшими пептидами (например, вазопрессин, окситоцин, соматостатин, ренин),
  - белками (например, инсулин, глюкагон, пролактин, паратгормон),
  - гликопротеинами (например, лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин),
- стероидами (например, эстрогены, прогестерон, тестостерон, альдостерон),
- аминами (например адреналин, дофамин, мелатонин),
- производными жирных кислот (например, простагландины, лейкотриены) и др.

Гипоталамус, железы внутренней секреции	Гормоны	Химическая природа гормонов
Гипоталамус	Рилизинг-факторы	Полипептиды
Гипофиз, передняя доля	Адренокортикотропный, соматотропный, тиротропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, лактотропный (пролактин)	Белки, белки с УВ-компонентом
Гипофиз, средняя доля	Меланоцитстимулирующий	Полипептид
Гипофиз, задняя доля	Антидиуретический (вазопрессин), окситоцин	Пептид
Щитовидная железа	Тироксин (Т4), трийодтиронин тирокальцитонин	Йодированные аминокислоты, полипептид
Околощитовидные железы	Паратгормон	Полипептид
Поджелудочная железа	Инсулин, глюкагон	Полипептид

## По месту образования гормонов в железах внутренней секреции различают

- гипоталамические нейрогормоны,
- гипофизарные гормоны,
- кортикостероидные гормоны,
- половые гормоны и др.

- **Эндокринология** (от греч. ἔνδον— внутрь, κρίνω— выделяю и λόγος— слово, наука)— наука о строении и функции желез внутренней секреции (эндокринных желез), вырабатываемых ими продуктах (гормонах), о путях их образования и действия на организм животных и человека; а также о заболеваниях, вызванных нарушением функции этих желез или действия этих гормонов.
- **Эндокринные заболевания**— класс заболеваний, вызываемых расстройством одной или нескольких эндокринных желез. В их основе лежат гиперфункция, гипофункция или дисфункция желез внутренней секреции.

## Щитовидная железа

- (лат. *glandula thyr(e)oidea*)— эндокринная железа у позвоночных, хранящая йод и вырабатывающая йодосодержащие гормоны (йодтиронины), участвующие в регуляции обмена веществ и росте отдельных клеток, а также организма в целом— тироксин (тетрайодтиронин, Т4) и трийодтиронин (Т3).

## Физиология щитовидной железы

- Под влиянием тиреотропного гормона аденогипофиза фолликулярными клетками щитовидной железы вырабатываются и поступают в кровь два основных йодсодержащих гормона:
  - 1) тироксин (Т4);
  - 2) трийодтиронин (Т3).В интерстициальных клетках щитовидной железы вырабатывается гормон тирокальцитонин (кальцитонин).

# Физиология щитовидной железы

- В молекуле тироксина содержится четыре атома йода, а в молекуле трийодтиронина - три. Т4 и Т3 находятся в плазме, частично, в связанном с белками и частично, в свободном состояниях.
- Содержание в плазме крови Т4 отражается количеством связанного с белками плазмы йода. Свободные гормоны являются физиологически активными, в то время как связанная фракция служит в качестве резерва.
- В щитовидной железе тироксин синтезируется в большем количестве, чем трийодтиронин, последний обладает большей (в пять раз) активностью в отношении большинства тканей организма.
- В периферических тканях около 30% Т4 переходит в Т3.

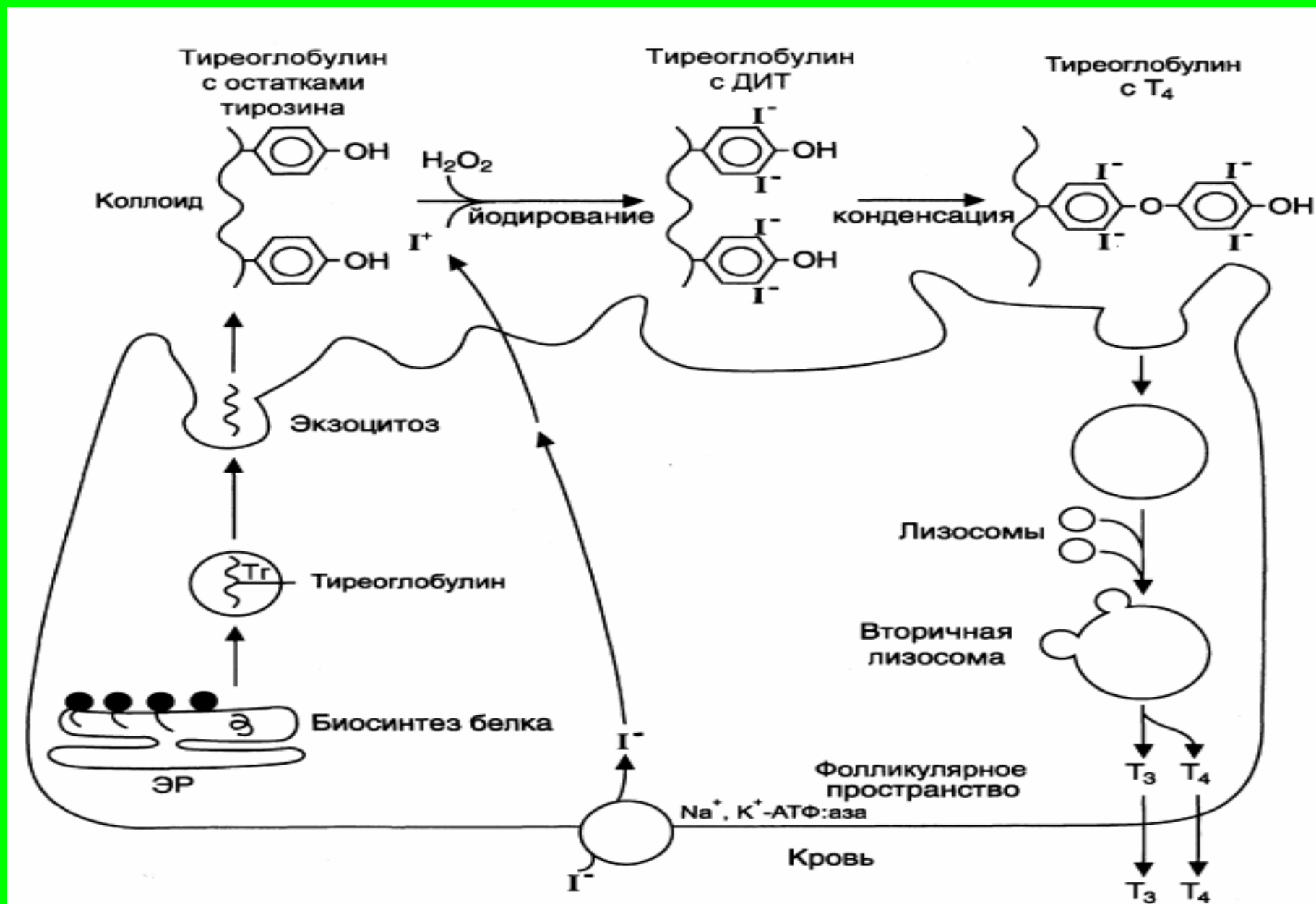
# ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*В жизни этих гормонов выделяют три основных этапа, которые контролируются ТТГ аденогипофиза:*

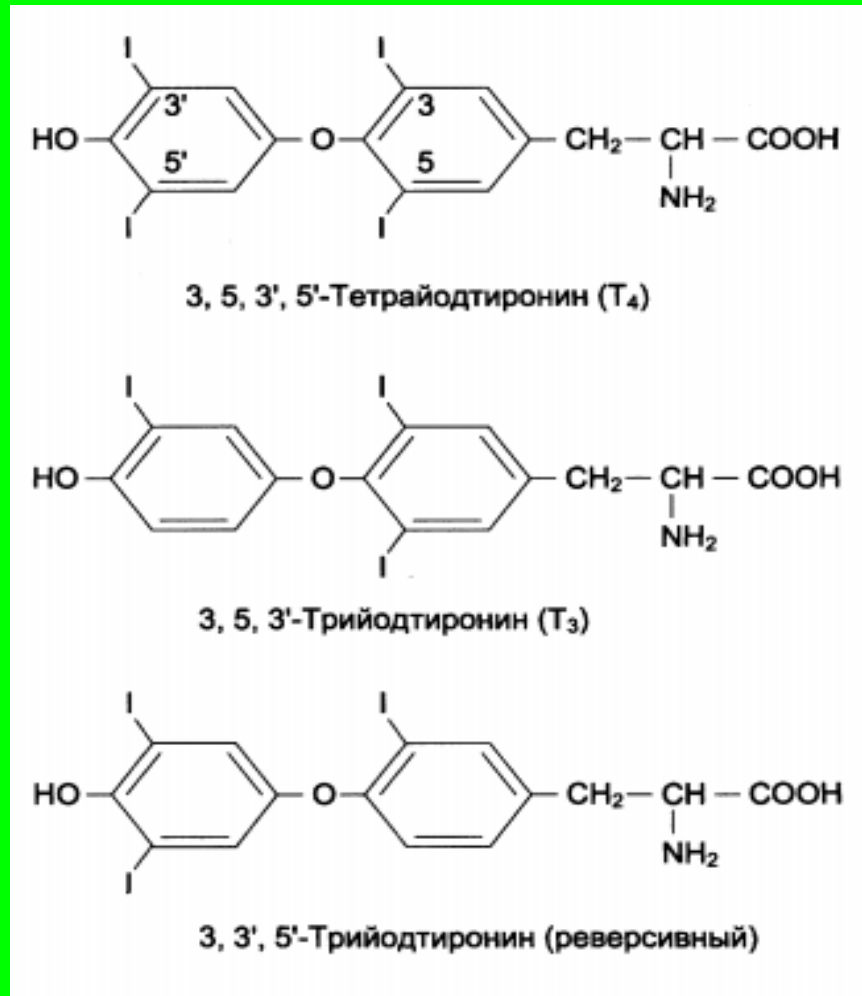
- ∅ **Захват железой йодидов.**
- ∅ **Соединение йода с аминокислотой тирозином, которая содержится в молекуле тиреоглобулина, с образованием последовательно моно- и дийодтирозина.**
- ∅ **При соединении двух молекул дийодтирозина образуется тироксин ( $T_4$ ), а при соединении монойодтирозина и дийодтирозина образуется трийодтиронин ( $T_3$ ).**
- ∅ **На последнем этапе происходит освобождение гормонов в кровь.**



# Схема синтеза йодтиронинов:



# Тиреоидные гормоны – производные тирозина.



❌ Т<sub>3</sub> имеет более высокое сродство к внутриклеточному рецептору, чем Т<sub>4</sub>.

❌ Т<sub>4</sub> считают прогормоном.

# Трийодтиронин и тироксин (тетрайодтиронин)

- в структуре молекулы имеют соответственно три или четыре атома йода.
- Для нормального синтеза этих гормонов необходимо постоянное поступление йода в организм.
- В обычных условиях йода, поступающего с пищей, водой и воздухом бывает вполне достаточно, однако в так называемых эндемичных по йоду территориях, где имеется недостаток этого элемента в природе и к которым относится и наш край, для профилактики эндемического зоба (разрастания щитовидной железы) необходимо бывает искусственно повысить количество потребляемого населением йода. Обычно это делается йодированием соли.

# Физиологические эффекты гормонов и фармакологические эффекты их препаратов

- 1. Влияние на терморегуляцию:
  - повышение потребления кислорода и продукции тепла всеми тканями, за исключением головного мозга, половых органов и лимфоидной ткани. Повышение основного обмена и температуры тела. При гиперсекреции эти показатели выходят за границы нормы.
- 2. Влияние на рост и дифференцировку тканей. Контролирует синтез РНК в ядрах клеток, повышают активность многих клеточных ферментов, рост и созревание организма.
- 3. Влияние на процессы метаболизма:
  - помимо того, что данные гормоны способствуют росту, они также способствуют синтезу белков (анаболический эффект);
  - в высоких дозах катаболический эффект;
  - увеличивается скорость катаболизма холестерина;
  - оказывается влияние на водно-электролитный обмен (например, при гипофункции щитовидной железы - задержка воды и электролитов).

# **Физиологические эффекты гормонов и фармакологические эффекты их препаратов**

- **4. Влияние на сердечно-сосудистую систему:**
  - происходит стимуляция скорости и силы сокращений миокарда, усиление сердечного выброса. Повышают артериальное давление и взаимно потенцируют действие катехоламинов.
- 5. Влияние на ЦНС:**
  - повышается миелинизация нервных волокон.
- 6. Влияние на кровь:**
  - при гипофункции щитовидной железы развивается анемия.

# Кальцитонин

- Третьим гормоном щитовидной железы является кальцитонин, который представляет собой пептид из 32 аминокислот.
- Главная фармакологическая роль кальцитонина – перенос кальция из крови в кости.
- Если в организме дефицит кальцитонина, то содержание кальция в костях снижается и развивается заболевание – остеопороз.
- Кальцитонин не влияет на всасывание в кишечнике кальция и на его экскрецию из организма.

# Заболевания щитовидной железы

- среди всей эндокринной патологии занимают второе место после сахарного диабета. Основные этиологические факторы, вызывающие заболевания щитовидной железы:
  - экологические (в т.ч. радиация);
  - наследственные;
  - алиментарные (избыток или недостаток йода);
  - хронические инфекционные заболевания;
  - аутоиммунные заболевания;
  - патологически протекающая беременность.
- При аутоиммунных заболеваниях в организме циркулирует много антител к гормонам щитовидной железы. Эти антитела взаимодействуют и инактивируют тиреотропные гормоны, что приводит к тиреоидной недостаточности.

## **Основные звенья патогенеза заболеваний щитовидной железы:**

- **нарушение механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидных отношений;**
- **нарушение процессов биосинтеза гормонов щитовидной железы (часто при недостаточности поступления йода) – неэффективное йодирование тирозина, в результате чего не образуется ди-, трийодтиронин и тироксин;**
- **нарушение действия гормонов на периферии – когда у человека развивается резистентность тканей к гормонам щитовидной железы.**



# НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*В клинике могут встречаться состояния:*

- Ø Гипофункция щитовидной железы
- Ø Гиперфункция щитовидной железы.

# Основные заболеваний щитовидной железы

- Гипотиреоз— состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы, противоположное тиреотоксикозу. Крайняя форма гипотиреоза у взрослых— болезнь микседема, у детей— кретинизм.
- Гипертиреоз (от гипер- и лат. *(glandula) thyreoidea*— щитовидная железа)— синдром, обусловленный гиперфункцией щитовидной железы. Проявляющийся повышением гормонов: трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4). Гипертиреоз в зависимости от органа где развилось нарушение разделяют на *первичный*— щитовидная железа, *вторичный*— гипофиз, *третичный*— гипоталамус.

# Основные заболеваний щитовидной железы

- **Болезнь Хашимото — аутоиммунный тиреоидит (воспаление щитовидной железы), начинается обычно в детстве, часто прогрессирует до полного отказа железы в среднем возрасте. Чаще встречается у женщин. Лечение — восполнение тироксина (щитовидного гормона). При своевременном лечении прогноз благоприятный.**
- **Диффузный токсический зоб (синонимы: болезнь Грейва, Базедова болезнь, болезнь Перри, болезнь Флаяни) — аутоиммунное заболевание, обусловленное избыточной секрецией тиреоидных гормонов диффузной тканью щитовидной железы, которое приводит к отравлению этими гормонами — тиреотоксикозу.**

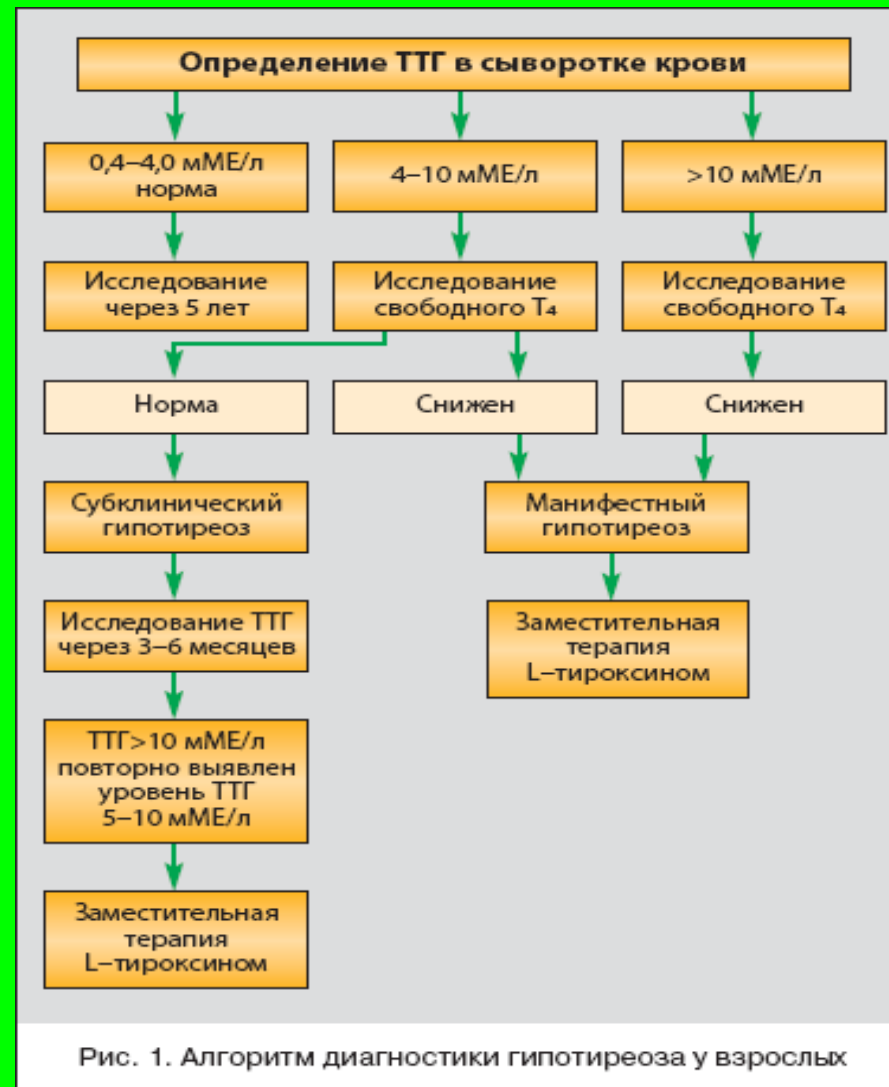
# Основные заболеваний щитовидной железы

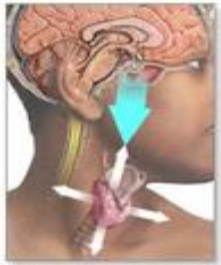
- Кретинизм (от фр. *crétin*— идиот, слабоумный), врождённый гипотиреоз— эндокринное заболевание, вызываемое недостатком гормонов щитовидной железы (гипотиреозом), характеризуется нарушением функции щитовидной железы и задержкой физического и психического развития.
- Микседема— заболевание, обусловленное недостаточным обеспечением органов и тканей гормонами щитовидной железы. Рассматривается как крайняя, клинически выраженная форма гипотиреоза. Вследствие нарушения белкового обмена органы и ткани становятся отечными. В межклеточных пространствах увеличивается содержание муцина и альбуминов. Онкотическое давление тканевой жидкости повышается, вследствие чего жидкость задерживается в тканях вызывая отеки. Основной обмен при микседеме падает на 30-40%.
- Микседематозная (гипотиреоидная) кома (лат. *coma hypothyreoideum*, лат. *coma myxoedematosum*)— последняя стадия не леченного или неверно леченного гипотиреоза. Летальность при отсутствии оперативного лечения достигает 80%. Осложнение микседемы, характеризуется сердечно-сосудистой недостаточностью, сухой холодной кожей, отеком серозных оболочек и слизистых, нередко летальный исход.

# Гипофункция щитовидной железы

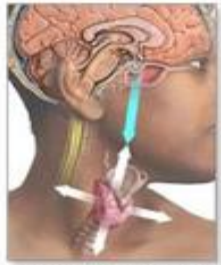
- ❌ При наличии у пациента симптомов гипотиреоза показано исследование ТТГ и свободного Т4 крови высокочувствительными методами.
- ❌ **Основная роль отводится определению ТТГ.**
- ❌ Исследование уровня свободного Т4 не является обязательным, а определение общего Т4 не имеет диагностического значения, так как его уровень зависит от содержания белков–транспортёров.
- ❌ Также нецелесообразно определение уровня Т3, так как при гипотиреозе ускоряется периферическая конверсия Т4 в Т3, вследствие чего уровень Т3 в сыворотке крови может быть нормальным.
- ❌ **Для первичного гипотиреоза** характерно повышение уровня ТТГ и снижение свободного Т4. Выявление умеренного повышения уровня ТТГ в сочетании с нормальными значениями свободного Т4 характерно для **субклинического гипотиреоза.**

# Гипофункция щитовидной железы





Primary hypothyroidism:  
thyroid can't produce  
amount of hormones  
pituitary calls for



Secondary hypothyroidism:  
thyroid isn't being  
stimulated by pituitary  
to produce hormones

# Гипотиреоз

## Выделяют:

- **Первичный гипотиреоз** - щитовидная железа не способна вырабатывать достаточно гормонов. Самый распространённый.
- **Первичные гипотиреозы могут быть:** врожденными и приобретенными.
- **Врожденный гипотиреоз** возникает при отсутствии или недоразвитии щитовидной железы в этом случае гормонов щитовидной железы нет совсем, или недоразвитая железа производит их недостаточно. Встречается наследственный дефект ферментов, участвующих в синтезе гормонов щитовидной железы, при этом нарушается усвоение йода щитовидной железой. Врождённый гипотиреоз, ведущий к кретинизму.

# Гипотиреоз

- **Приобретенный первичный гипотиреоз возникает после операции по удалению щитовидной железы, при воздействии радиации из окружающей среды или при лучевом облучении органов шеи, лечении препаратами радиоактивного йода, после воспалительных заболеваний щитовидной железы, под воздействием некоторых лекарственных препаратов (препараты лития, гормоны коры надпочечников, йодиды, бета-адреноблокаторы, передозировка витамина А), при возникновении опухолевых заболеваний щитовидной железы. Сюда же относятся эндемические формы зоба, сопровождающиеся снижением функции щитовидной железы.**



# Гипотиреоз

- ❌ **Вторичный гипотиреоз - недостаточная выработка ТТГ при поражении гипофиза или гипоталамуса. Повреждение или функциональная недостаточность контролирующих деятельность щитовидной железы структур (гипофиз и гипоталамус) способно изменять её состояние - уменьшать функциональную активность. Встречается редко.**
- ❌ **В ряде случаев генез гипотиреоза остается неясным (идиопатический гипотиреоз).**



# Основные проявления гипотиреоза

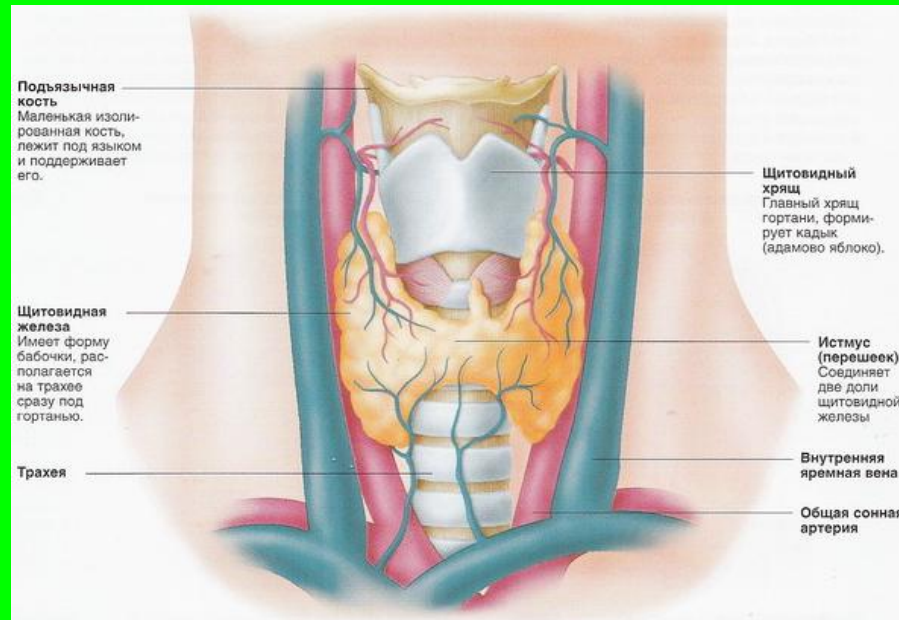
- По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:
- Латентный (субклинический), без видимых проявлений повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ гормона гипофиза) при нормальном уровне тироксина (Т4 гормона щитовидной железы).
- Манифестный - повышенная продукция ТТГ, при сниженном уровне Т4, яркие клинические проявления:
  - А. Компенсированный.
  - Б. Декомпенсированный.
- Тяжелого течения (осложненный). Имеются тяжелые осложнения такие как кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза. Истинным гипотиреозом является манифестная форма.

# Гипотиреоз

## Причины:

∅ дефицит йода

∅ хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). (В крови циркулируют аутоантитела к йодидпероксидазе и, реже, к тиреоглобулину, также могут вырабатываться тиреоблокирующие антитела к рецептору ТТГ).



# Гипотиреоз

- Чем в более раннем возрасте манифестирует гипотиреоз, тем к более тяжелым осложнениям он может привести.
- При неадекватном лечении врожденного гипотиреоза развивается кретинизм, нарушение развития центральной нервной системы (ЦНС) и костной системы.
- Развившись в детском и юношеском возрасте, гипотиреоз приводит к нарушению развития ЦНС и задержке роста.
- В молодом и зрелом возрасте гипотиреоз прогрессирует медленно вплоть до микседемы.
- В пожилом и старческом возрасте гипотиреоз, как правило, протекает практически бессимптомно и часто расценивается как собственно возрастные изменения.

# Кретинизм

- Ø Кретинизм обычно делят на эндемический и спорадический.
- Ø Эндемический кретинизм расположен в тех же районах, что и эндемический зоб .
- Ø И его причина- тяжёлый дефицит йода. Иногда сопровождается зобом.
- Ø Спорадический кретинизм при аномалиях развития щитовидной железы или нарушениях синтеза тиреоидных гормонов.
- Ø Врожденный гипотиреоз после рождения проявляется: затяжной желтухой новорожденных, запорами, плохим сосанием, снижением двигательной активности. В дальнейшем происходит значительная задержка роста, нарушение развитие речи, тугоухость, задержка психического развития (кретинизм).

# Гипофункция щитовидной железы

*Гипотиреоз проявляется заторможенностью, вялостью, ослаблением умственной деятельности. Отмечаются три формы патологии:*

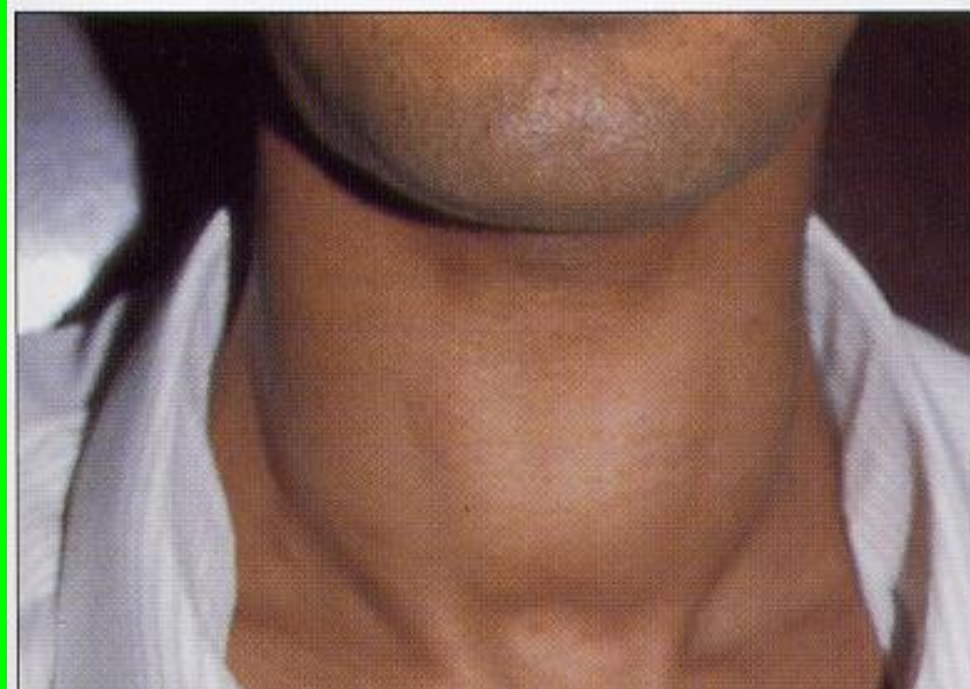
- 1) Микседема (у взрослых). Крайняя форма гипотиреоза (тяжелое течение заболевания, характеризующееся распространенным слизистым отеком кожи и подкожной клетчатки).
  - *Основные клинические проявления микседемы:*
  - 
  - снижение умственной и физической работоспособности;
  - 
  - апатия;
  - 
  - отеки;
  - 
  - нарушение функции сердца.
- 2) Кретинизм (у детей). Врожденная недостаточность щитовидной железы.
- 3) Эндемический простой зоб (первичный гипотиреоз).

# Гипотиреоз. Клинические признаки:

- Проявления гипотиреоза многолики, отдельно взятые симптомы неспецифичны:
- - ожирение, снижение температуры тела, зябкость - постоянное чувство холода из-за замедления обмена веществ, желтушность кожи, гиперхолестеринемия, ранний атеросклероз;
- - микседематозный отек: отеки вокруг глаз, отпечатки зубов на языке, затруднение носового дыхания и снижение слуха (отек слизистых носа и слуховой трубы), хриплость голоса;
- - сонливость, замедленность психических процессов (мышления, речи, эмоциональных реакций), снижение памяти, полинейропатия;
- - одышка, особенно при ходьбе, резких движениях, боль в области сердца и за грудиной, микседематозное сердце (урежение сердечных сокращений, увеличение размеров сердца), сердечная недостаточность, гипотония;
- - склонность к запорам, тошнота, метеоризм, увеличение размеров печени, дискинезия желчных путей, желчно-каменная болезнь;
- - анемия;
- - сухость, ломкость и выпадение волос, ногти ломкие с поперечными и продольными бороздками;
- - нарушения менструального цикла у женщин.

## **Гипотиреоз. Клинические признаки:**

- Ø Лицо невыразительное, одутловатое и бледное.**
- Ø Кожа холодная и сухая.**
- Ø Волосы редкие, грубые и ломкие, шелушение кожи волосистой части головы.**
- Ø Голос низкий, хриплый, речь замедленная.**
- Ø Нарушен слух.**
- Ø Плохой аппетит.**
- Ø Депрессия.**





## Осложнение гипотиреоза

- Тяжелым, угрожающим жизни, но редким осложнением гипотиреоза является гипотиреоидная, или микседематозная, кома, развивающаяся обычно у больных пожилого возраста при плохо проведенном лечении или его отсутствии.
- Гипотиреоидная кома может быть спровоцирована охлаждением, острыми инфекционными и другими заболеваниями, интоксикацией, травмой.

# Диагностика

- основана на исследовании щитовидки с помощью радиоактивного йода. Также потребуются определить уровень тиреоидных гормонов в крови. Все исследования, которые необходимо провести пациенту, определяются строго индивидуально и исключительно лечащим врачом. Это могут быть:
- анализ крови на уровень гормонов ТТГ, Т3 и Т4.
- анализ на определение количества аутоиммунных антител в щитовидке;
- УЗИ;
- радиоизотопное обследование;
- рентгенография;
- биопсия.



## Лечение гипотиреоза

- основывается на назначении таких лекарств, как:
- препараты щитовидной железы или синтетических гормонов;
- лекарства, содержащие йод;
- если болезнь носит аутоиммунный характер, потребуются ещё и препараты глюкокортикоидов.



Для лечения всех трех форм гипотиреоза используют следующие препараты :

∅ ТИРЕОИДИН - препарат высушенных щитовидных желез крупного рогатого скота (Т4+Т3).

*Синтетические препараты.*

∅ L-ТИРОКСИН- левотироксин

∅ ЛИОТИРОНИН - препарат трийодтиронина.



# Фармакотерапия. История.

- Для лечения всех трех форм гипотиреозидизма используют следующие препараты:
  1. ТИРЕОИДИН (Thyreoidinum; вып. в порошках и таблетках по 0, 05 и в таблетках, покрытых оболочкой по 0, 1 и 0, 2).  
Препарат доступен, дешев. Порошок получают из высушенных, обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Действие этого препарата связано с наличием в нем двух гормонов: тироксина и трийодтиронина. Тиреоидин наиболее эффективен при микседеме, когда, благодаря использованию этого препарата, удаётся годами добиваться хорошего клинического эффекта.  
Показания к применению:
    1. Кретинизм (желательно, чтобы лечение было начато как можно раньше, так как развитие мозга, в основном, заканчивается к третьему году жизни человека).
    2. При лечении больных раком щитовидной железы перед удалением опухоли.
    3. С большой осторожностью препарат используют у больных с атеросклерозом.Побочные эффекты:
    - аллергические реакции;
    - явления тиреотоксикоза (при передозировке): тахикардия, потливость, слабость, ухудшение течения ишемической болезни сердца, ухудшение течения СД и др.

## Фармакотерапия. История.

- **Лиотиронин (трийодтиронина гидрохлорид) (выпускается в таб. по 0, 02 и 0, 05).**  
Этот препарат является синтетическим средством, соответствующим по строению и действию естественному гормону щитовидной железы. Препарат быстрее всасывается, оказывает более быстрый эффект, и действует в целом быстро, но коротко. Начало действия - через 4-8 часов, максимальный эффект развивается через 24 часа. Действие препарата постепенно снижается в течение недели (период полуэлиминации - два дня).  
Препарат используется по тем же показаниям, что и тиреоидин, но в основном, при подострых состояниях.  
Показания к применению:
  1. Первичный гипотиреоз и микседема, кретинизм (более целесообразным является использование препарата в первой стадии лечения).
  2. При частичной аденоэктомии щитовидной железы при ее гиперфункции.
  3. При резистентности к тиреоидину.
  4. При микседематозной коме и психозе (наиболее эффективен).Побочные эффекты те же, что у тиреоидина. При этом особенно следует опасаться развития сердечной недостаточности.

## Фармакотерапия. История.

- Наряду с приемом тиреоидина, который действует более медленно, каждые 8 ч вводят лиотиронин начиная с 10 мкг (до 40 мкг в 1-е сутки). Доза повышается через 3 дня с последующим переходом на лечение одним тиреоидином.
- По эффективности 0,1 г тиреоидина соответствует 20 мкг лиотиронина.  
Побочное действие лиотиронина связано с быстрой интенсификацией основного обмена.
- При этом могут быть спровоцированы обострение приступов стенокардии, сердечная недостаточность, мерцание предсердий. В таких случаях лечение должно быть прервано и через неделю начато в меньшей дозе.

## Фармакотерапия.

- **ЛЕВОТИРОКСИН (L-тироксин) - синтетический аналог тироксина. Выпускается в таблетках по 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 мкг. Отличается от предыдущих препаратов тем, что медленно всасывается, медленно выводится, терапевтический эффект наблюдается через 7-12 дней. Назначают препарат один раз в сутки. Показания и побочные эффекты те же.**



# Передозировка препаратов и меры помощи

- Побочные эффекты, связанные с передозировкой этих препаратов:
- лейкопения;
- потливость;
- повышенная возбудимость;
- тахикардия;
- тремор пальцев;
- снижение массы тела.
- В случае возникновения указанных побочных реакций проводят мероприятия по снижению поступления гормонов щитовидной железы в кровь.

## Синтетические комбинированные препараты

- ❌ **ТИРЕОКОМБ** - комбинированный препарат, содержащий лиотиронин (10 мкг), тироксин (70 мкг) и йодид калия (150 мкг). Применяется при гипотиреозе и тиреоидите. Лечение длительное. Его начинают с 1 таблетки в день, постепенно повышая дозу до 2 таблеток 3 раза в день.
- ❌ **ТИРЕОТОМ** (содержит  $T_3$  и  $T_4$ ).
- ❌ Кроме того, при тиреотоксикозе используют бета-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол) с целью снижения тахикардии и т. п.

# ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ В СВЯЗИ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЙОДА В ПИШЕ И ВОДЕ

- ❌ ЙОДИД КАЛИЯ: АНТИСТРУМИН,  
ЙОДОМАРИН, ЙОДИД 100 и 200;
- ❌ ЙОДТИРОКС (левотироксин + йодид  
калия);
- ❌ ТИРЕОКОМБ (Т3+Т4+ калия йодид)



## Лекарства, которые способны вызывать гипотиреоз:

- амиодарон;
- $\beta$ -адреноблокаторы;
- препараты брома;
- йодсодержащие препараты;
- ПАСК (парааминосалициловая кислота);
- фенилбутазон,
- соединения кобальта,
- производные сульфонилмочевины,
- соли лития.

# Тиреотоксикоз

❌ Тиреотоксикоз- синдром, вызванный повышением уровня свободных тиреоидных гормонов в крови.

❌ Гиперфункция щитовидной железы - не единственная причина тиреотоксикоза.

❌ При *скрытом тиреотоксикозе* симптомы почти отсутствуют, но в сыворотке снижен уровень ТТГ при нормальных уровнях Т3 и Т4.



## Тиреотоксикоз.

Ø Диффузный токсический зоб – самая частая причина тиреотоксикоза с высоким поглощением щитовидной железой радиоактивного йода (60-90% случаев).

Ø В крови появляются тиреотоксические аутоантитела класса IgG, которые связываются с рецепторами ТТГ и активируют их.

# Тиреотоксикоз

- ❌ У больных наблюдается: тиреотоксический зоб (одиночный узел или множественные узлы) с гаплотипами HLA-B8, HLA-DR3;
- ❌ Экзофтальм (обусловленный аутоиммунным воспалением и инфильтрацией лимфоцитами ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц) – проявляется примерно у половины больных, на УЗИ и КТ выявляется практически у всех больных;
- ❌ Повышенная теплопродукция,
- ❌ Психомоторное возбуждение,
- ❌ Кожа гиперимирована, влажная, теплая,
- ❌ Мышечная сила снижена.
- ❌ Наблюдается повышение аппетита, ведущее к истощению.
- ❌ Тахикардия
- ❌ Основной обмен повышен от 20% до 60%.



# Тиреотоксикоз

Ø Тиреотоксикоз сопровождается инсулинорезистентностью (из-за нарушений на пострецепторном уровне в печени и периферических тканях). Что проявляется истощением запасов гликогена и усилением гликонеогенеза.

Ø Увеличивается всасывание глюкозы в кишечнике.

Ø В результате развивается компенсаторная гиперинсулинемия для поддержания уровня глюкозы в плазме.

Ø На этом фоне может проявиться ранее не диагностированный сахарный диабет, а у лиц, получающих инсулин, потребность в препарате может возрасти.



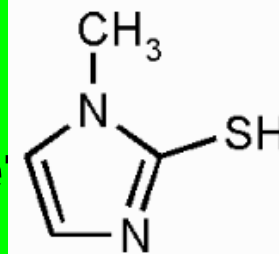
# ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА

- Антитиреоидные препараты по механизму действия могут быть разделены на 4 группы:
  1. Специфические блокаторы синтеза гормонов щитовидной железы путем ингибирования процесса йодирования аминокислоты тирозина:
    - тиамазол *и другие производные тиомочевины* (противопоказания: агранулоцитоз, беременность, кормление грудью).
  2. Конкурентные блокаторы активного транспорта йода через мембрану клеток щитовидной железы. Это приводит к снижению содержания йода в щитовидной железе и, в конечном итоге, к угнетению синтеза гормонов:
    - перхлорат калия (используется только при слабо выраженном тиреотоксикозе и может быть причиной лейкопении и агранулоцитоза)
  3. Препараты йода, которые угнетают продукцию тиреотропного гормона передней доли гипофиза, в результате чего ингибируется протеолитическое расщепление тиреоглобулина и высвобождение активных гормонов трийодтиронина и тетраiodтиронина (тироксина):
    - йод;
    - раствор Люголя. Используются главным образом в случае подготовке больных к операции по поводу тиреоэктомии (частичной или полной)
  4. Радиоактивные вещества:
    - I131;
    - I132.
    - Избирательно накапливаются в клетках щитовидной железы и разрушают их за счет радиоактивного облучения. Используются в случае невозможности проведения оперативного вмешательства по поводу тиреоэктомии. Период полураспада I131 – 8 дней, а I132– 3 часа.

## **Лекарства, которые способны вызывать гипертиреоз:**

- **вазопрессин;**
- **эстрогены;**
- **инсулин;**
- **резерпин;**
- **циклофосфамид;**
- **пероральные контрацептивы.**

## ТИАМАЗОЛ



- ❌ **Thiamazole; вып. в таб. по 0,005 - синте легко растворимый в спирте и воде. Производное тиомочевины.**
- ❌ **Препарат вызывает снижение синтеза тироксина в железе путем подавления фермента оксидазы.**
- ❌ ***Ингибируя фермент тиреоидную пероксидазу, которая окисляет йод в активную форму и способствует йодированию тирозина и образованию гормонов T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>. При достаточной дозировке приводит к активации синтеза гипофизом ТТГ, что сопровождается некоторой гиперплазией щитовидной железы.***
- ❌ **Снижается основной обмен.**



## ТИАМАЗОЛ

- Ø Имеет длительный латентный период,
- Ø Клинический эффект развивается через 1-2 недели, а максимальный - в течение 4-8 недель.
- Ø Препарат обычно назначается на длительный период - в среднем на один год и более.



# ТИАМАЗОЛ. ФАРМАКОКИНЕТИКА.

## Всасывание

- После приема препарата внутрь тиамазол быстро и практически полностью всасывается. Стах в плазме достигается в течение 0.4-1.2 ч.

## Распределение

- Практически не связывается с белками плазмы крови. Кумулирует в щитовидной железе.
- Небольшие количества тиамазола обнаруживают в грудном молоке.
- **Метаболизм**
- Медленно метаболизируется в щитовидной железе, а также в почках и печени.

## Выведение

- T<sub>1/2</sub> составляет около 3-6 ч. Тиамазол выводится с мочой (в течение 24 ч 70% препарата, причем 7-12% в неизменном виде) и желчью.

## Фармакокинетика в особых клинических случаях

- У пациентов с печеночной недостаточностью T<sub>1/2</sub> увеличивается.
- Фармакокинетические показатели препарата не зависят от функционального состояния щитовидной железы.

## ТИАМАЗОЛ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.

- При назначении препарата после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в высокой дозе возможно ослабление действия тиамазола.
- Недостаток йода усиливает действие тиамазола.
- После достижения эутиреоидного состояния (нормализации содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови) может возникнуть необходимость уменьшения принимаемых доз сердечных гликозидов (дигоксина и дигитоксина), амиофиллина, а также увеличения принимаемых доз варфарина и других антикоагулянтов - производных кумарина и индандиона (фармакодинамическое взаимодействие).
- Препараты лития, бета-адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция его дозы).
- При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом натрия и миелотоксическими лекарственными средствами повышается риск развития лейкопении.
- Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.
- Гентамицин усиливает антитиреоидное действие тиамазола.

## ТИАМАЗОЛ. ПОКАЗАНИЯ.

- Подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода (проводится до начала действия радиоактивного йода - в течение 4–6 мес);
- в исключительных случаях - длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение;
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

## ТИАМАЗОЛ

*Побочные эффекты :*

∅ Зобогенный эффект - гиперплазия щитовидной железы в ответ на активный синтез ТТГ аденогипофизом - реализация эффекта обратной связи: тиамазол вызывает снижение синтеза гормонов железы, в результате чего увеличивается синтез рилизинг - гормонов, что влечет за собой увеличение выброса ТТГ и, как следствие, разрастание щитовидной железы.



# ТИАМАЗОЛ

## *Побочные эффекты :*

- ❌ Угнетение кроветворения (лейкопения, апластическая анемия, агранулоцитоз). Могут развиваться очень быстро (агранулоцитозу предшествует боль в горле и лихорадка). Изменения со стороны крови наиболее вероятны в период лечения большими дозами препаратов. При этом агранулоцитоз может развиваться очень остро.
- ❌ Кожная сыпь (препарат влияет на нуклеиновый обмен).
- ❌ Лимфоаденопатия.
- ❌ Препарат проникает через плаценту, вызывая угнетение развития плода.
- ❌ Легко проникает в грудное молоко матери. Антитиреоидные препараты не следует вводить в период лактации, так как они накапливаются в молоке, в период беременности их следует употреблять с осторожностью и в минимальных дозах.

## **ТИАМАЗОЛ. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к тиамазолу и производным тиомочевины;**
- агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом;**
- гранулоцитопения (в т.ч. в анамнезе);**
- холестаза перед началом лечения;**
- терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности;**
- детский возраст до 3 лет.**

# Производные тиомочевины



- Карбимазол (T<sub>1/2</sub> составляет 6 ч), применяют в лечении больных гипертиреозом.
- Карбимазол, который широко применяют в Европе, *in vivo* быстро превращается в тиамазол. Его обычная начальная доза - 10-15 мг внутрь каждые 8 ч; поддерживающая доза - 10-15 мг/сут.
- Прием карбимазола чаще сопровождается развитием агранулоцитоза, чем прием пропилтиоурацила или тиамазола.
- Карбимазол быстро и полностью всасывается и непосредственно после всасывания превращается в свою активную форму — тиамазол.
- После приема 15 мг карбимазола на протяжении 24–72 мин достигается максимальный плазменный уровень — 150 нг/мл.

•

## Производные тиомочевины

- Пропилтиоурацил тормозит также периферические превращения Т4 и Т3. Тиамазол существенно превосходит его по эффективности. Тиамазол и карбимазол (таблетки по 5 мг) назначают начиная с 10 мг 3 раза в день; поддерживающая доза составляет 5—10 мг/сут.
- Пропилтиоурацил (таблетки по 50 мг) принимают по 100 мг 3 раза в день. Поддерживающая доза — 50—150 мг. Возможен прием препарата однократно в суточной дозе.

## **Производные тиомочевины**

- **Клиническое улучшение достигается через неделю, а полный эффект— в большинстве случаев в течение 4—8 нед. После этого переходят на поддерживающую дозу.**
- **Контролируют эффект препарата по улучшению самочувствия больного, увеличению массы тела, урежению пульса. Оценка действия этих препаратов затрудняется при одновременном назначении адреноблокаторов.**

## Производные тиомочевины

- К побочным эффектам относятся аллергические реакции, тошнота, потеря вкусовых ощущений, менее чем у 1% больных отмечается обратимый агранулоцитоз.
- Если у больного возникает аллергия на один препарат, можно перейти на другой, но вероятность перекрестной чувствительности довольно высока.
- В случае развития агранулоцитоза нельзя переходить на другой препарат и следует прибегнуть к более радикальным методам лечения, таким как радиоактивный йод или хирургическое вмешательство.

## Производные тиомочевины

- При необходимости проведения антитиреоидной терапии во время беременности или грудного вскармливания лучше использовать пропилтиоурацил, поскольку он проникает через плаценту или попадает в грудное молоко в гораздо меньшей степени, чем тиамазол.
- Пропилтиоурацил предпочтительнее давать и при тиреотоксическом кризе, поскольку в высоких дозах (800-1200 мг/сут) он блокирует периферическую конверсию T4 в T3.

## ПРЕПАРАТЫ ЙОДА (йодиды).

- Это самая старая группа средств, применяемых для лечения больных с дисфункцией щитовидной железы.
- Это препараты, содержащие элементарный йод. Это раствор Люголя (5% раствор йода в 10% растворе йодида калия) и неорганические йодиды (йодиды калия и натрия).
- Идея назначения этих препаратов состоит в том, что содержание в них йода значительно превышает физиологические потребности организма.
- Однако тканевые рецепторы реагируют не на молекулы гормона, а на йод, входящий в их состав. При больших дозировках йода рецепторы обманываются, что приводит к снижению продукции релизинг-гормонов. Это, в свою очередь, и ведет к снижению продукции ТТГ, железа уменьшается, наступает ее атрофия, резко уменьшается ее васкуляризация.



## ПРЕПАРАТЫ ЙОДА (йодиды).

- Препараты действуют быстро, и эффект проявляется, спустя 24 часа с момента начала лечения. Максимальный клинический эффект наблюдается через 10-14 дней. Однако через некоторый промежуток времени лечебный эффект значительно уменьшается. При длительном лечении этими препаратами состояние больного может даже вернуться к исходному или еще более ухудшиться. Таким образом, данные препараты не пригодны для длительного лечения и используются только по одному показанию - при подготовке больных к операции на щитовидной железе, с целью снижения васкуляризации.  
Побочные эффекты:
  - йодизм. Симптомы йодизма проявляются металлическим вкусом во рту, избыточной саливацией, слезотечением, продуктивным кашлем, диареей, различными сыпями.
- - раздражение слизистой желудка.

## ПРЕПАРАТЫ ЙОДА (йодиды).

- Йодиды используются также в качестве отхаркивающего средства, добавляются обычно в соответствующие микстуры. Органические соединения йода широко применяются в качестве контрастных средств при рентгенологическом исследовании почек, желчного пузыря, ангиографии, бронхографии. Хотя эти соединения йода довольно стабильны, иногда наблюдаются аллергические реакции на них, вплоть до развития анафилактического шока.
- Переносимость препаратов йода широко варьирует.
- Небольшая гиперфункция щитовидной железы может развиваться при длительном приеме йодидов в качестве отхаркивающих. Введение препаратов йода при контрастном исследовании ограничивает возможность использования радиоioda с диагностическими целями.

## Перхлорат калия

- нарушает активное поглощение йода щитовидной железой и таким образом препятствует синтезу гормонов, реже его применяют с диагностическими целями.
- Поскольку он может вызвать апластическую анемию, для лечения гипертиреоза практически не используется.

## Радиоiod (131)

- принятый внутрь, накапливается в щитовидной железе. В связи с излучением, которое проникает на 0,5 мм в ткань, он оказывает терапевтическое действие на щитовидную железу, не повреждает окружающие ткани, в частности паращитовидные железы.
- Период полураспада  $^{131}\text{I}$  составляет 8 дней. Его используют для лечения гипертиреоза, иногда — в комбинации с хирургическим вмешательством, в частности при раке щитовидной железы, метастазы которого могут уменьшаться при терапии йодидом.  
При гипертиреозе эффект введения однократной дозы  $^{131}\text{I}$  отмечают в течение 1—3 мес.
- В тяжелых случаях необходимо дополнение лечения тиомочевинной и  $\beta$ -адреноблокаторами.

# Радиойод (131)

- Очень редко радиационное воздействие на щитовидную железу приводит к быстрому высвобождению гормона в большом количестве и тиреоидному кризу. Лечение радиойодом просто и необременительно для больного. Однако эффект наступает медленно, а выбор дозы препарата часто затруднителен для адекватного контроля гипертиреоза.
- В течение первого года после лечения у 15% больных отмечают признаки гипотиреоза, в дальнейшем число таких больных возрастает, в связи с чем после терапии радиойодом пациенты должны постоянно наблюдаться врачом.
- Имеются данные о развитии рака щитовидной железы после лечения радиойодом. В связи с этим его следует назначать в основном лицам старше 45 лет.

## Радиойод (131)

- Радиойод используется также в диагностических целях для оценки функции щитовидной железы. При этом измеряется процент накопления йода за 2 и 24 ч. Этот тест малоэффективен при диагностике умеренного гипотиреоза, но очень чувствителен при распознавании гипертиреоза.
- Его нежелательно использовать у детей, а также у женщин во время беременности и лактации.

## Критерии выбора фармакотерапии тиреотоксикоза

- Выбор методов лечения тиреотоксикоза определяется рядом факторов.
- Антитиреоидные препараты предпочтительны у более молодых лиц с небольшим диффузным зобом.
- Большой узловой зоб лучше лечить оперативно.
- Радиойод обычно применяется у больных как с диффузным, так и узловым зобом.

## **Критерии эффективности фармакотерапии тиреотоксикоза**

- Клинически не всегда легко и надежно можно установить достаточность терапевтического эффекта.**
- Если при минимальной поддерживающей дозе препаратов у больного отсутствуют признаки гипертиреоза в течение 4—6 мес, лечение должно быть прекращено. При этом важное значение имеет оценка частоты пульса и холестерина в крови больного.**
- Рецидив тиреотоксикоза возникает при отмене лечения более чем у половины больных в пределах нескольких лет. В этом случае решается вопрос о необходимости хирургического вмешательства**



## **Критерии эффективности фармакотерапии тиреотоксикоза**

- Подготовка больных к тиреоидэктомии состоит в назначении препаратов тиомочевины с целью добиться эутиреоидного состояния.**
- За 7—10 дней до операции добавляют также йодиды. Вместо этого возможно введение пропранолола в течение четырех дней для уменьшения тахикардии.**
- Это лечение продолжают после операции еще 7—10 дней.**
- Не исключается применение небольших доз пропранолола на фоне терапии тиомочевинной.**

## Тиреоидный криз

- При тиреоидном кризе безотлагательно вводят в вену пропранолол в дозе 5 мг, назначают йодиды (йодида калия — 1—2 г в сутки внутрь), симптоматические препараты для коррекции сердечной недостаточности и гипертирексии.
- При кризе назначают также гидрокортизон, при психозе — хлорпромазин.

# Тиреоидный криз

- Пропранолол показан при тиреотоксическом кризе. Он быстро уменьшает частоту сердечных сокращений (при пероральном введении обычно за 2-3 ч, а при внутривенном - в течение нескольких минут) и способен быстро снижать температуру тела.
- Пропранолол показан также в том случае, когда необходимо снять беспокоящую больного тахикардию и при других формах гипертиреоза (включая тиреоидит), особенно у пожилых лиц без застойной сердечной недостаточности в анамнезе. Чтобы добиться такого эффекта с помощью антитиреоидных препаратов, обычно требуется несколько недель.
- Однако пропранолол не следует рутинно применять при всех видах гипертиреоза.

## **Хирургическое вмешательство**

- показано больным моложе 21 года, не получавшим радиоактивного йода;**
- лицам, не переносящим лекарственных средств в связи с гиперчувствительностью или по иным причинам;**
- больным с очень крупным зобом (100-400 г при нормальной массе щитовидной железы 20 г);**
- некоторым больным с токсической аденомой и многоузловым зобом.**