

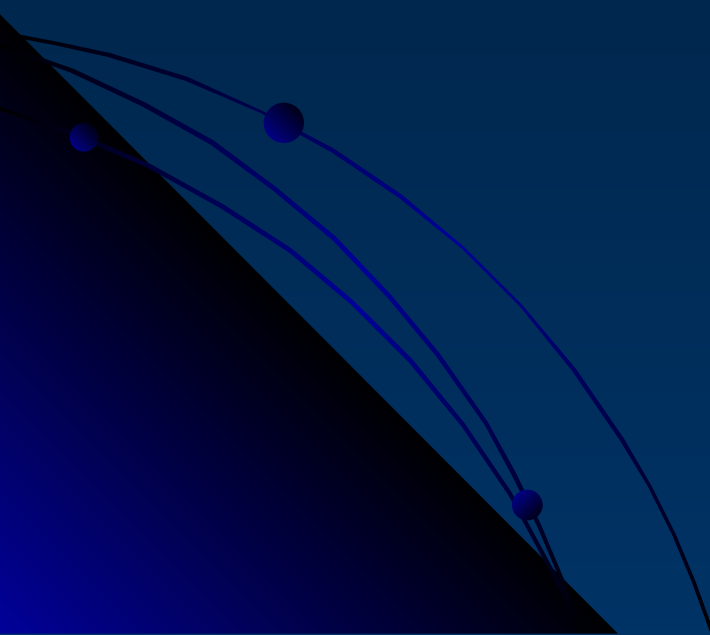
Лекарственные средства, влияющие на функцию щитовидной железы

Кафедра общей и клинической
фармакологии



Щитовидная железа

- **Щитовидная железа** (glandula thyroidea) — железа внутренней секреции, синтезирующая ряд гормонов, необходимых для поддержания гомеостаза.



Гормоны

1. Тироксин (Т4, L-тироксин)

2. Трийодтиронин (Т3)

синтезируются в апикальной части тиреоидного эпителия и частично в интрафолликулярном пространстве, где накапливаются, включаясь в состав тиреоглобулина.

3. Кальцитонин (тиреокальцитонин) вырабатывается С-клетками щитовидной железы, а также паращитовидными железами и вилочковой железой.

Основные фазы синтеза гормонов щитовидной железы

I. Активный захват йода



Процесс идет с затратой энергии и против градиента концентрации

II. Окисление йодидов до атомарного йода при участии пероксидазы



III. Йодирование тирозина



МИТ
ДИТ

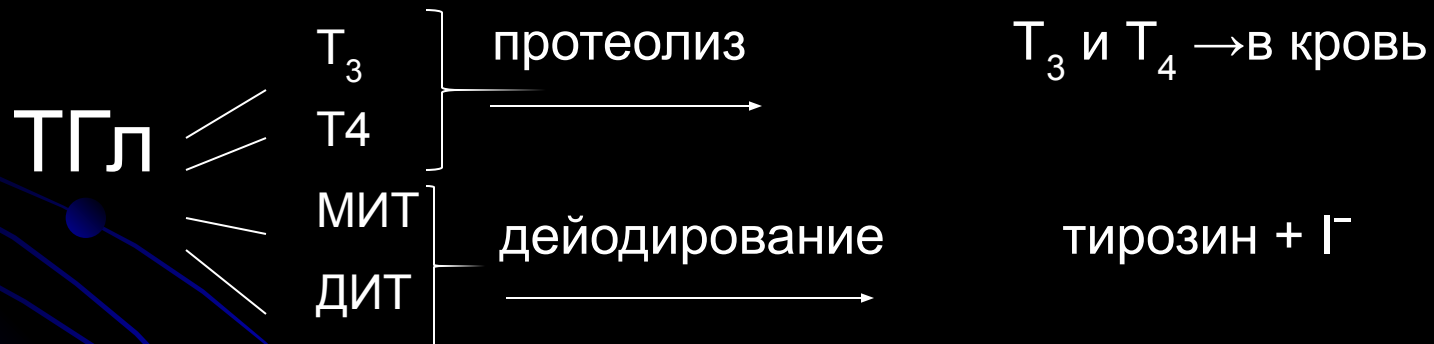
В состав тиреоглобулина (ТГл)

IV. Конденсация

МИТ + ДИТ \rightarrow T₃ (собственно гормон
трийодтиронин)

ДИТ + ДИТ \rightarrow T₄ (тироксин, L-тироксин)

V. Освобождение гормона из тиреокомплекса



Тиреоидные гормоны

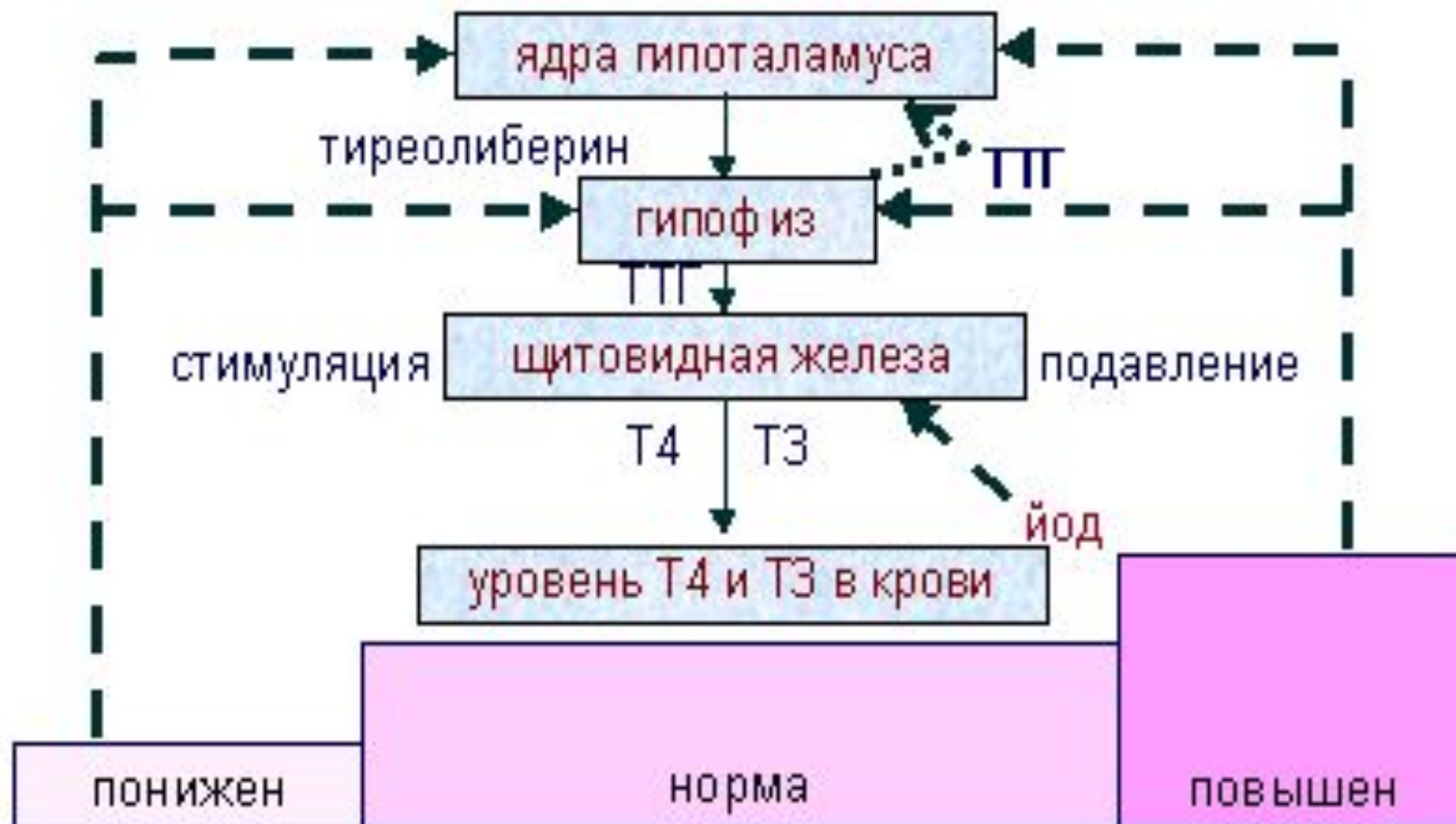
Трийодтиронин (лиотиронин) и тироксин:

- *усиливают окислительные процессы (катаболическое действие) в организме*
- *повышают основной обмен*
- *регулируют жировой и водный обмен.*
- *участвуют в регуляции роста и развития организма*
- *вливают на формирование мозга, костной ткани и других органов и систем*

Физиологическая роль тиреоидных гормонов

- Тироксин — тетраiodтиронин (T_4), Трийодтиронин T_3 (лиотиронин):
 - Регуляция роста, развития и дифференциации тканей,
 - ↑ сердечной деятельности,
 - ↑ азотистый, углеводный и жировой обмен,
 - ↑ проведение нервных импульсов,
 - ↑ поглощение кислорода тканями и их теплопродукцию,
 - ↑ активность отдельных ферментных систем.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ



Функция щитовидной железы

- **Гипофункция (гипотиреоз)**

- **Эндемическая патология (недостаток T_3 и T_4 , ТТГ – в норме = гипертрофия щитовид.железы → зоб)**
- **Нарушение синтеза ТТГ (недостаток ТТГ, недостаток T_3 и T_4 → зоб).**
 - **Зоб простой. Фолликулы содержат мало гормонов**

- **Гиперфункция (гипертиреоз)**

- **Зоб токсический**
Фолликулы содержат много гормонов
- **Нормальная (эутиреоз)**

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЗОБА (ВОЗ, 2001 г.)

- **0 ст.- Зоба нет**
 - **объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого**
- **1 ст.- Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи**
 - **отсутствует видимое увеличение щитовидной железы**
 - **Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой щитовидной железы.**
- **2 ст.- Зоб четко виден при нормальном положении шеи**

ГИПОТИРЕОЗ

- **Гипотиреоз - клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне**



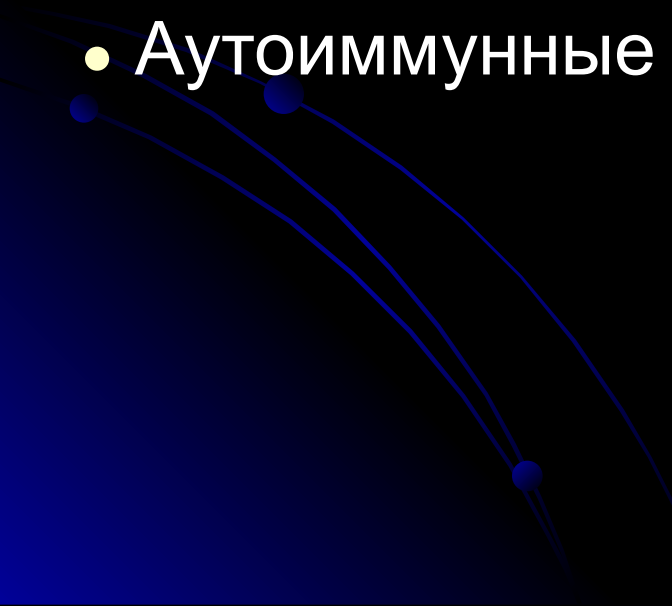
Гипотиреоз

- **Первичный (тиреогенный)** - в основе лежит заболевание щитовидной железы. Встречается чаще.
- **Вторичный (гипофизарный)** - в основе - патология передней доли гипофиза.
- **Третичный (гипоталамический)** – нарушение синтеза и секреции тиреолиберина.
- **Периферический** - синдром тиреоидной резистентности

Причины первичного гипотиреоза

- Тотальная или субтотальная струмэктомия.
- После лечения йодом-131, тиреостатиками.
- Аплазия или гипоплазия ЩЖ.
- Аутоиммунный тиреоидит

Причины вторичного гипотиреоза

- Опухоли передней доли гипофиза. Сами они гормонально неактивны, давят на здоровую часть.
 - Метастазы. Сосудистые заболевания.
 - Аутоиммунные нарушения.
- 

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГИПОТИРЕОЗА

- снижение физической и умственной работоспособности
- повышенная утомляемость
- изменения кожи (микседема)
- повышенная чувствительность к холоду
- осиплость голоса
- прибавка веса
- запоры
- гипотония и брадикардия
- астенизация (сонливость, снижение памяти и интеллекта)
- у детей - задержка роста и интеллектуального развития

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГИПОТИРЕОЗА

- **Легкий гипотиреоз** - больные зябнут, мало активны, страдают запорами. Чаще бывает у пожилых людей.
- **Яркий гипотиреоз** - вялость, нет интереса к окружающим сонливость, зябкость, осиплость голоса, низкий голос, выпадение волос, ломка ногтей, сухая кожа.
- **Выраженный гипотиреоз** - отечность лица. Объективно - сухая, холодная кожа (мало образуется тепла, рефлекторная и компенсаторная вазоконстрикция), выпадают волосы, ломкие ногти, пульс менее 60", брадикардия, уменьшение САД, повышение ДАД, снижение пульсового АД.

Лечение гипофункции щитовидной железы

- *Эндемический зоб - йод*
- *Простой зоб*
 - Гормоны – *трийодтиронин (лиотиронин), тироксин (левотироксин)* и комбинированные препараты (*тиреотом, тиреокомб* и др.).
 - *Тиреоидин* (высушенные и обезжиренные щитовидные железы крупного рогатого скота),
- **ВВ!** Дозу препаратов увеличивают постепенно. При передозировке может появиться тахикардия, потливость.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДИФФУЗНОГО НЕТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

- **зобогенные вещества в пище и питьевой воде**
- **наследственные нарушения синтеза гормонов**
- **начальные проявления аутоиммунной патологии ЩЖ**
- **дефицит поступления йода с пищей и водой**

ПАТОГЕНЕЗ ЙОД-ДЕФИЦИТНОГО ДИФФУЗНОГО НЕТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА



Верхний предел нормальных значений (97 перцентиль) для объема щитовидных желез (в мл) в расчете на площадь поверхности тела у детей, проживающих в условиях нормального обеспечения йодом (F. Delange et al. *European Journal of Endocrinology*, 1997, v.136, pp.180-187)

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

(По консенсусу «Эндемический зоб: терминология, диагностика, лечение» 1999 г.)



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ УРОВНИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЙОДА В СУТКИ (ВОЗ, 2001 г.)

- **90 мкг** - для детей младшего возраста (от 0 до 59 месяцев)
- 120 мкг** - для детей школьного возраста (от 6 до 12 лет)
- 150 мкг** - для подростков и взрослых (от 12 лет и старше)
- 200 мкг** - для беременных и кормящих женщин

СПЕКТР ПРОЯВЛЕНИЙ ЙОД-ДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- **Плод:**
- аборты
- мертворождения, врожденные аномалии
- повышенная перинатальная смертность
- формирование неврологического кретинизма (умственная недостаточность, глухонемота, спастическая диплегия, косоглазие)
- формирование микседематозного кретинизма (карликовость, олигофрения, психомоторные нарушения)

СПЕКТР ПРОЯВЛЕНИЙ ЙОД-ДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

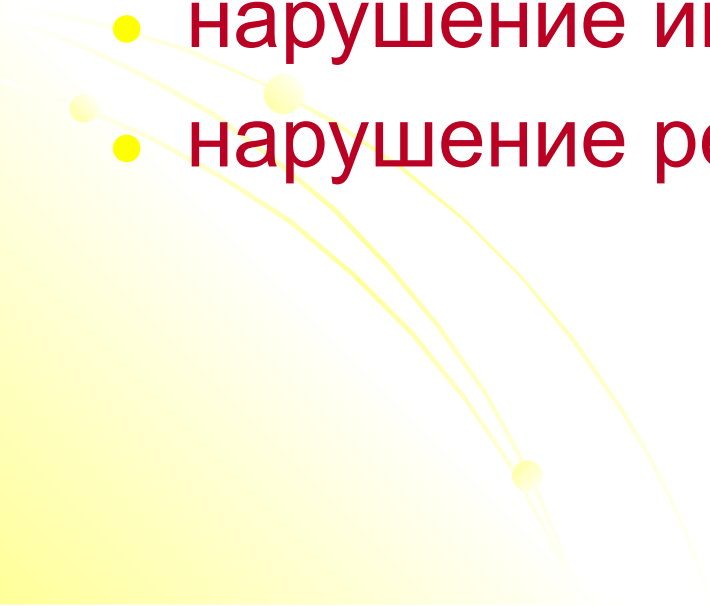
- **Новорожденные:**
- неонатальный зоб, гипотиреоз
- повышенная заболеваемость и смертность



СПЕКТР ПРОЯВЛЕНИЙ ЙОД-ДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Дети и подростки:
- зоб
- ювенильный гипотиреоз
- психические нарушения, снижение успеваемости
- задержка физического и полового развития
- повышенная заболеваемость

СПЕКТР ПРОЯВЛЕНИЙ ЙОД-ДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- **Взрослые:**
 - зоб и его осложнения
 - гипотиреоз
 - нарушение интеллекта
 - нарушение репродуктивной функции
- 

Калия Йодид 200 БЕРЛИН-ХЕМИ

- **Состав:**

- 262 мкг калия йодида
(что соответствует 200 мкг йода)

Показания:

- Для профилактики дефицита йода (например, для профилактики зоба в областях с дефицитом йода при беременности, у детей и подростков)
- Для лечения диффузного эутиреоидного зоба у новорожденных, детей, подростков и у взрослых
- Для комплексной терапии диффузного эутиреоидного зоба (в сочетании с L-тироксином)

Калия Йодид 200 БЕРЛИН-ХЕМИ

- **Противопоказания:**
- Гиперфункция щитовидной железы любой этиологии
- Узловой эутиреоидный зоб с повышенным накоплением РФП в узле («горячий узел»)
- Повышенная чувствительность к йоду
- Герпетиформный старческий дерматит Дюринга (кожное заболевание, которое может развиваться в результате действия йода)

Калия Йодид

профилактика зоба

- Для детей
50-100 мкг йода в день (1/4-1/2 таблетки Калия йодида 200)
- Для подростков и взрослых
100-200 мкг йода в день (1/2-1 таблетка Калия йодида 200)
- При беременности и во время кормления грудью
200 мкг йода в день (1 таблетка Калия йодида 200)
- Профилактика рецидива зоба после операции по поводу зоба

Калия Йодид

лечение зоба

- Для детей и подростков
100-200 мкг йода в день (1/2-1
таблетка Калия йодида 200)
длительность лечения не менее 6
месяцев
- Для взрослых
400-600 мкг йода в день (2-3 таблетки
Калия йодида 200)

Эффекты тиреоидных гормонов

Система	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Кожа	Бледная, холодная, отекающая	Теплая, влажная
Волосы	Ломкие	Тонкие мягкие
Глаза Лицо	Опускание век, периорбитальный отек. Выпадение волос в височной части бровей. Безучастное выражение лица, увеличенный язык	Ретракция верхнего века с увеличением глазной щели, экзофтальм, диплопия, периорбитальный отек

Эффекты тиреоидных гормонов

Система	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
ССС		
Периферическое сопротивление сосудов	↓	↑
ЧСС	↓	↑
Уд. и мин. объем	↓	↑
Сист. давление	↓	↑
	ЗСН с низким V_{\min} , брадикардия	СН с высоким V_{\min} , тахикардия, аритмии, стенокардия

Эффекты тиреоидных гормонов

Система	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
ЖКТ	↓ аппетит, ↓ перистальтика кишечника	↑ аппетит, ↑ перистальтика кишечника
ЦНС	Заторможенность, замедление умственной деятельности	Повышенная нервная возбудимость, эмоциональная лабильность
Опорно-двигательная система	Мышечная ригидность, утомляемость, ↓ глубоких сухожильных рефлексов	Слабость и мышечная утомляемость, ↑ глубоких сухожильных рефлексов, гиперкальциемия, остеопороз

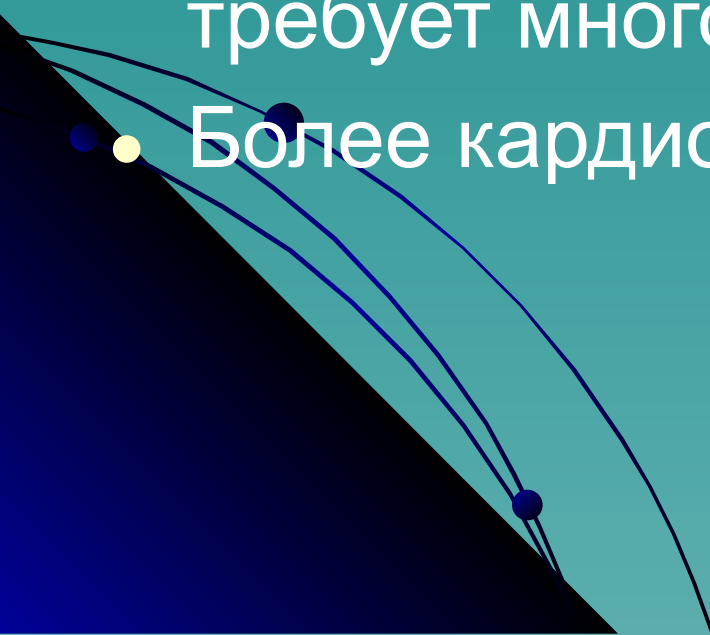
Эффекты тиреоидных гормонов

Система	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Репродуктивная система	Гиперменорея, бесплодие, пониженное либидо, импотенция, олигоспермия, ↓ метаболизм половых гормонов	Дисменорея, пониженная фертильность, ↑ метаболизм половых гормонов
Метаболизм	↓ основного обмена	↑ основного обмена
УВ	Замедленное разрушение инсулина и ↑ чувствительности к нему. Гипогликемия	Гипергликемия
Азотистый баланс	Незначительный положительный	Отрицательный

Эффекты тиреоидных гормонов

Система	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Содержание триглицеридов и холестерина	↑	↓
Потребность в витаминах	↓	↑
Детоксикация лекарств	Замедленная	Ускоренная

Трийодтиронин

- В 3-4 раза активнее левотироксина
 - Не рекомендуется для обычной заместительной терапии из-за короткого периода полувыведения (24 ч), что требует многократного приема в сутки
 - Более кардиотоксичен
- 

T₃

- Действие трийодтиронина аналогично физиологическому эффекту тироксина. Полагают, что главной мишенью для трийодтиронина является генетический аппарат клетки, т.к. этот гормон отличается большим сродством к ядерным участкам связывания. Рецепторные участки в ядре для тироксина и трийодтиронина идентичны, и эти гормоны конкурируют за них, однако сродство клеточных ядерных рецепторов к трийодтиронину в 4—10 раз выше, чем к тироксину. Трийодтиронин связывается преимущественно с хроматином ядра.

Тироксин T₄

- Препарат выбора для заместительной и супрессивной терапии:
 - Длительный период полувыведения – 7 дней (можно назначать 1 раз в сутки)
 - Препарат стабилен, не содержит чужеродных аллергенных белков

Тироксин T_4

- Тироксин входит в состав лекарственных средств, используемых для заместительной терапии при гипофункции щитовидной железы, — тиреоидина, L-тироксина-100, синтетических комбинированных препаратов.

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА

- **Заместительная терапия *L-тироксина* должна быть начата сразу же после уточнения диагноза, а также в сомнительных случаях. Лечение должно быть начато не позднее первого месяца жизни (в среднем - на второй неделе жизни).**

Дозировки *L-тироксина*:

Сравнительная характеристика препаратов гормонов щитовидной железы

	T_4	T_3
Всасывание из ЖКТ	30-45% медленно и слабо	95% хорошо утилизируется
Скорость поступления в кровь	Очень хорошо	Плохо
Комплексы с белками	Хорошо, прочные комплексы	Слабо
Скорость поступления в клетку	Медленно	Очень быстро
Эффект в клетке	Медленный	Очень быстрый
Фармакокинетика	Эффект через 1-3 дня, длится 7-10 дней	Эффект быстрый, сильный, но кратковременный, действие через 1-4 часа, длится 24-48 ч

Тиреотом

- **Состав:**
- 40 мкг L-тироксина
- 10 мкг лиотиронина

Дозировка:

- Взрослым в качестве начальной дозы назначают 1 раз в день по 1/2-1 таблетке, поддерживающая доза составляет 1 раз в день по 1-3 таблетки

- **Показания:**
- Гипотиреоз любой этиологии, если назначение одного L-тироксина не позволяет достичь состояния эутиреоза
- Диффузный эутиреоидный зоб
- Профилактика рецидива после резекции зоба
- Проведение супрессивной и заместительной терапии после хирургического лечения рака щитовидной железы

ТЕРАПИЯ УЗЛОВОГО ЗОБА

Показания к началу консервативного лечения:

- Размер узла от 1,0 до 3,0 см в диаметре при отсутствии у больного факторов риска и/или клинических и цитологических признаков опухоли ЩЖ

Показания к продолжению консервативного лечения и/или наблюдения:

- Отсутствие роста узла за период лечения (рост узла – увеличение его диаметра на 5 мм от исходного за 0,5 года, при условии, что УЗИ ЩЖ выполняется на одном и том же аппарате).

L-Тироксин

Тиреотоксикоз

Клинические критерии

- повышенная возбудимость, общая слабость, быстрая утомляемость, плаксивость;
- одышка при незначительной физической нагрузке;
- тремор тела и конечностей, повышенная потливость;
- похудание на фоне повышенного аппетита (но может встречаться и вариант заболевания с увеличением массы тела);
- субфебрилитет;
- ломкость и выпадение волос;
- гипердефекация;
- нарушения сердечного ритма: постоянная синусовая тахикардия, пароксизмы и постоянная мерцательная тахиаритмия, пароксизмы на фоне нормального синусового ритма;
- отмечается повышение систолического при снижении диастолического давления;
- при осмотре – глазные симптомы тиреотоксикоза, связанные с нарушением вегетативной иннервации глазодвигательных мышц.

Гиперфункция щитовидной железы

- *Токсический зоб*
 - Лечение направлено на угнетение функции щитовидной железы.
 - ↓ *Синтеза тиреоидных гормонов*
 - ↓ *Синтеза ТТГ*
 - *Радиоактивный йод*

Тиреостатические препараты

- *Тиоамиды – основные средства для лечения тиреотоксикоза*
 - *тиоурацилы: Пропилтиоурацил*
 - *механизм: ↓ пероксидазу => ↓ синтеза T_3 и T_4*
 - **Метилмазол (мерказолил) – механизм, ВОЗМОЖНО, СВЯЗАН С**
 - 1) **нарушением йодирования аминокислоты тирозина, ↓ содержания атомарного йода, т.к. сам препарат может выступать как субстрат для йодирования.**
 - 2) **блокадой конъюгации молекул ДИТ и МИТ.**
 - *Карбимазол – превращается в метимазол *in vivo**

Побочные эффекты тиоамидов

- Кожная сыпь, лихорадка – наиболее часто
- Реже – крапивница, артралгии, холестатическая желтуха, гепатит
- Потенциально смертельная ПР – агранулоцитоз (0,3-0,6% больных)
- Перекрестная сенсibilизация у метимазола и пропилтиоурацила

Побочные эффекты мерказолила

- Крапивница.
- Желудочно-кишечный дискомфорт (горечь во рту) .
- Агранулоцитоз у 1% больных (повышение температуры, заболело горло - прекратить прием препарата) . Некротическая ангина, температура 38-39^oC, в периферической крови лейкоцитопения 1000-800, нейтрофилов 2-3%.

↓ Синтеза гормонов щитовидной железы

- *Препараты, угнетающие захват йода щитовидной железой за счет конкурентного торможения механизма его транспорта (анионные ингибиторы)*
- *калия перхлорат (Сейчас его не применяют)*
 - Блокирует системы переноса йода в щитовидной железе.
 - Вызывает апластическую анемию

↓ Синтеза ТТГ

- Йод
- Дийодтирозин

До 1940-х гг. (введения тироидных гормонов) были основными антитиреоидными средствами. Сегодня редко используются для монотерапии

Фармакодинамика йодидов

- Молекулярный йод или калия йодид (раствор Люголя) ↓ высвобождение ТТГ за счет угнетения продукции тиролиберина. Соответственно снижает продукцию тиреоидных гормонов
- Через 2-8 нед. железа перестает реагировать на блокирующее действие йодидов, а их отмена может привести к резкому усилению тиреотоксикоза на фоне обогащенной йодом железы – длительно не применяют.

Лечение йодом-131

Противопоказания:

- Возраст старше 35-40 лет, в более молодом увеличивается риск развития рака щитовидной железы.
- Беременность.
- Больные с диффузным токсическим зобом без ремиссии (большой зоб).

Показания:

- Больные старше 35-40 лет с ДТЗ. Если применяют йод-131, нельзя назначать препарат неорганического йода, так как возможна блокада функций щитовидной железы.
- Самый подходящий вариант лечения токсической аденомы щитовидной железы - больных старше 35-40 лет.

- В С-клетках щитовидной железы образуется *тирокальцитонин* - гормон, снижающий уровень кальция в крови и способствующий фиксации его в костях с одновременным ослаблением резорбции последних.

Паращитовидные железы

Секретируют *паратгормон* - полипептид, включающий 83 аминокислоты. Его продукция зависит от уровня кальция в крови.

- Основное действие паратгормона –
- влияние на обмен кальция и фосфора: повышается содержание кальция в крови за счет увеличения его реабсорбции в канальцах почек и всасывания в кишечнике, снижается уровень фосфата.

- При гиперпродукции, передозировке или длительном применении паратгормона кальций откладывается в мягких тканях и вымывается из костей, способствуя развитию остеопороза При гиперпродукции, передозировке или длительном применении паратгормона кальций откладывается в мягких тканях и вымывается из костей, способствуя развитию остеопороза; возможно возникновение патологических переломов. Паратгормон в виде паратиреоидина назначают при гипопаратиреозе При гиперпродукции, передозировке или длительном применении паратгормона кальций откладывается в мягких тканях и вымывается из костей, способствуя развитию остеопороза; возможно возникновение патологических переломов. Паратгормон в виде