

* АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра клинической фармакологии интернатуры

Презентация

На тему: Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при нарушениях функций щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз).
Рациональная фармакотерапия заболеваний щитовидной железы у беременных.



Выполнила: Сатенова А.А.

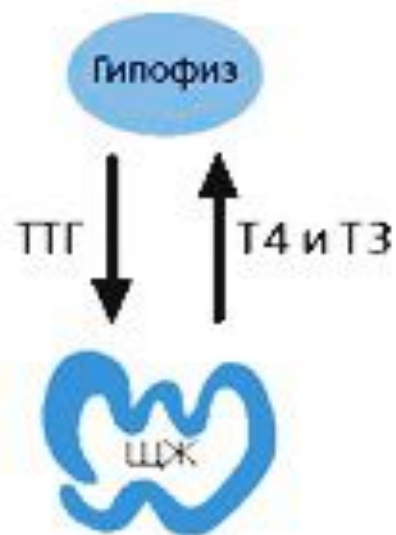
Проверила: Жаменкенова А.А.

Таблица 31

Нормальные показатели содержания гормонов щитовидной железы

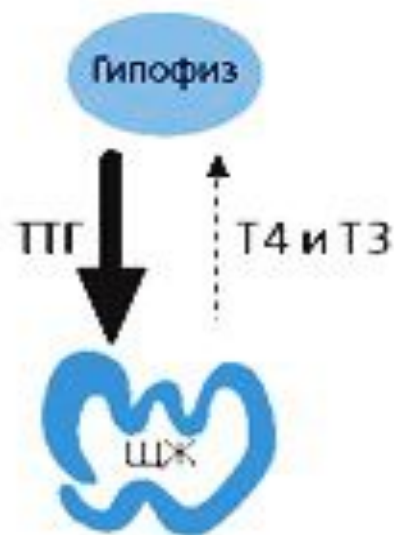
Гормон	Нормальный показатель
Тироксин общий (Т4)	62–141 нмоль/л
Тироксин свободный	1,5–2,9 мкг/100 мл
Трийодтиронин общий (Т3)	1,17–2,18 нмоль/л
Трийодтиронин свободный	0,4 нг/100 мл
Кальцитонин	5,5–28 пмоль/л

Кальцитонин	5,5–28 пмоль/л
Трийодтиронин свободный	0,4 нг/100 мл



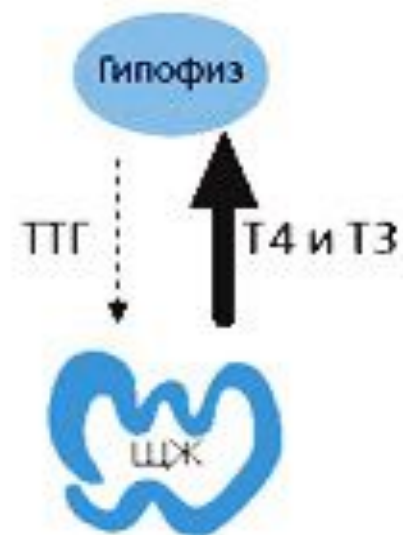
Норма

ТТГ – норма
Т4 и Т3 – норма



Гипотиреоз

ТТГ ↑
Т4 и Т3 ↓



Тиреотоксикоз

ТТГ ↓
Т4 и Т3 ↑

ВЕН03 

Симптомы гипотиреоза



Симптомы гипертиреоза



* АТХ (АТС) классификация

Н - Препараты гормонов для системного применения (кроме половых гормонов и инсулинов)

H03 - Тиреотропные средства

* H03B - Антитиреоидные средства

* H03BA - Производные тиаурацила

H03BA01 - Метилтиоурацил

H03BA02 - Пропилтиоурацил

H03BA03 - Бензилтиоурацил

* H03BB - Серосодержащие производные имидазола

H03BB01 - Карбимазол

H03BB02 - Тиамазол

H03BB52 - Тиамазол, комбинации

* H03BC - Перхлораты

H03BC01 - Калия перхлорат

* H03BX - Другие антитиреоидные средства

H03BX01 - Дийодотирозин

H03BX02 - Дибромотирозин

❖ H03A - Тиреотропные препараты

❖ H03AA - Тиреоидные гормоны

L-Тирокс Евро 100

L-Тирокс Евро 50

L-Тироксин 100 Берлин-Хеми

L-Тироксин 125 Берлин-Хеми

L-Тироксин 150 Берлин-Хеми

L-Тироксин 50 Берлин-Хеми

L-Тироксин 75 Берлин-Хеми

L-Тироксин-Дарница

L-Тироксин-Фармак

Баготирокс

Тиворал

Эутирокс

* Гипертиреоз. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова)

В настоящее
время
используются
три варианта
лечения ДТЗ:

лечение тиреостатическими ЛС

хирургическое

Лечение радиоактивным ^{131}I .

* Терапия тиреостатическими ЛС

Лечение тиреостатическими ЛС заключается в применении тиамазола или пропилтиоурацила, которые подавляют биосинтез тиреоидных гормонов.

При беременности более целесообразно применение пропилтиоурацила, поскольку он хуже проникает через плаценту и в молочную железу.

Для достижения эутиреоидного состояния:

Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 100 мг 3–4 р/сут, 3–4 нед или
Тиамазол внутрь, независимо от приема пищи 15–20 мг 1 р/сут, 3–4 нед.

Для поддержания эутиреоидного состояния:

Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 50–100 мг 1 р/сут, 12–18 мес или
Тиамазол внутрь, независимо от приема пищи 2,5–5 мг 1 р/сут, 12–18 мес.

Лечение тиреостатическими ЛС во время беременности нельзя назвать абсолютно безопасным, но оно необходимо, поскольку заболевание беременных тиреотоксикозом повышает риск рождения мертвого ребенка, наступления преждевременных родов или развития гестоза. Повышаются также частота неонатальной смертности, вероятность рождения ребенка с дефицитом массы тела.

После исчезновения признаков тиреотоксикоза дозы тиреостатических средств можно снижать, и, поскольку во II и III триместрах беременности обычно наблюдается ремиссия ДТЗ, эти ЛС можно вообще отменить. Некоторые клиницисты, учитывая стрессовое воздействие родов, считают целесообразным продолжать лечение низкими дозами тиреостатических средств до самых родов и даже после них.

После родов за состоянием женщины с тиреотоксикозом необходимо тщательно наблюдать, поскольку в этот период возрастает риск рецидива. В некоторых случаях лучше продолжить лечение низкими дозами тиреостатических ЛС в течение не менее 6 месяцев, даже если к моменту родов отмечалась ремиссия заболевания.

- * При тиреотоксическом кризе назначают высокие дозы тиреостатических ЛС, причем предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который дополнительно препятствует превращению Т4 в Т3 на периферии:

Пропилтиоурацил (пропицил) внутрь, независимо от приема пищи 600 мг, однократно, затем 300 мг каждые 6–8 ч, до ликвидации клинических проявлений криза

или

Тиамазол (мерказолил, тирозол) внутрь 60–80 мг, однократно, затем 30 мг каждые 6–8 ч, до ликвидации клинических проявлений.

- ❖ Кроме того, в/в назначают ГКС, которые подавляют секрецию гормонов ЩЖ и уменьшают превращение Т4 в Т3, компенсируют относительную надпочечниковую недостаточность, оказывают иммуносупрессивное действие:

**Гидрокортизон
в/в 50–100 мг
каждые
6–8 ч, до
ликвидации
клинических
проявлений
криза.**

- ❖ Непрерывно проводят дезинтоксикационную терапию, при этом общее количество переливаемой жидкости составляет 3 л. При необходимости назначают транквилизаторы.

* Гипотиреоз

- * Основной принцип лечения гипотиреоза — проведение заместительной терапии тиреоидными гормонами.
- * Заместительную терапию левотироксином у беременных проводят из расчета 2,3 мкг/кг массы тела, причем при впервые выявленном во время беременности гипотиреозе необходимо сразу назначать полную заместительную дозу:

**Левотироксин натрий
внутри 150–200 мкг утром
натощак за 30 мин до
завтрака 1 р/сут до
окончания беременности,
затем коррекция дозы.**

* Levothyroxine коррекция дозы во время беременности

Тиреотропного Гормон (ТСГ): 2,5-5,0 мМЕ / л (или 3,0 до 5,0 после первого триместра)	Увеличение дневной Levothyroxine дозу 12.5-25 мкг / день
Тиреотропного Гормон (ТСГ): 5-10 мМЕ / л	Увеличение дневной Levothyroxine дозу 25-50 мкг / день
Тиреотропного Гормон (ТТГ): 10-20 мМЕ / л	Увеличение дневной Levothyroxine дозу 50-75 мкг / день
Тиреотропного Гормон (ТСГ):> 20 мМЕ / л	Увеличение дневной Levothyroxine дозу 75-100 мкг / день

Abalovich (2007) J Clin Эндокринолог Metab 92 (8 Suppl):
S1-47 [PubMed]

* Послеродовой тиреоидит

* Послеродовой тиреоидит является разновидностью аутоиммунного тиреоидита и представляет собой транзиторную дисфункцию щитовидной железы в послеродовом периоде. Распространенность его составляет 5-9 % от всех беременностей.

- * Щитовидная железа обладает уникальной способностью накапливать большое количество готовых тиреоидных гормонов, которых было бы достаточно для обеспечения организма на протяжении 2-3 мес. Тиреоидные гормоны преимущественно накапливаются в коллоиде, содержащемся в полости фолликулов. При послеродовом тиреоидите деструкция щитовидной железы связана с транзиторной аутоиммунной агрессией. В ее патогенезе основное значение придается иммунной реактивации или феномену "рикошета", который заключается в резком увеличении активности иммунной системы после ее долгого физиологического подавления во время беременности, что у предрасположенных лиц может приводить к развитию многих аутоиммунных заболеваний. Об этом свидетельствуют несколько феноменов:
 - * 1. Фетальный микрохимеризм. Хорошо известен тот факт, что во время беременности клетки плода могут проникать в кровоток матери и долгое время персистировать в тканях, в том числе пораженных аутоиммунными процессами. Имеются данные, подтверждающие, что микрохимерные клетки могут инициировать иммунные реакции против антигенов ЩЖ матери (по типу реакции «трансплантат против хозяина»), после того как происходит реактивация иммунной системы в послеродовом периоде. Этот механизм может способствовать развитию и/или обострению аутоиммунных заболеваний [5].
 - * 2. Изменения со стороны Т-клеток. По данным некоторых авторов, у женщин — носительниц АТ-ТПО с нарушениями функции ЩЖ в послеродовом периоде происходит активация Т-клеток, которые могут быть обнаружены как в системном кровотоке, так и в аспиратах ЩЖ [39].
 - * 3. Изменение соотношения Т-хелперов с преобладанием Th-2 над Th-1.

- * Для ПТ характерны транзиторный тиреотоксикоз и транзиторный гипотиреоз, при этом возможно как двухфазное, так и однофазное течение. При типичной двухфазной форме развивается транзиторный тиреотоксикоз, за которым следует восстановление функции ЩЖ, а затем гипотиреоидная фаза (30 % всех случаев). Тиреотоксическая фаза характеризуется развитием транзиторного тиреотоксикоза примерно через 8-12 недель после родов, продолжается 1-2 месяца и обусловлена высвобождением в кровь готовых тиреоидных гормонов, запасенных в ЩЖ.
- * Последующая гипотиреоидная фаза развивается в среднем на 19-й неделе после родов, продолжается 4-6 месяцев, сопровождается гипотиреоидной симптоматикой, которая требует назначения заместительной терапии L-T4. Через 6-8 месяцев функция ЩЖ восстанавливается.

Наиболее часто тиреотоксическая фаза ПТ не имеет выраженных клинических проявлений. У большинства пациенток она протекает бессимптомно, некоторые предъявляют неспецифичные жалобы на нервозность, раздражительность, астению, похудение, тремор, тахикардию, которые могут сопровождать нормальный послеродовой период. В большинстве случаев тиреотоксикоз не выходит за рамки субклинического (изолированное снижение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов), а если это все-таки происходит, речь, как правило, идет об умеренном повышении уровня Т4.

Гипотиреоидная фаза возникает позже и имеет большее количество симптомов, которые могут появиться раньше гормональных изменений. К ним относятся депрессия, раздражительность, сухость кожи, астения, повышенная утомляемость, головная боль, снижение способности к концентрации внимания, склонность к запорам, мышечные и суставные боли. Данная фаза совпадает с наивысшим титром АТ-ТПО. Продолжительность фазы гипотиреоза вариабельна.

* Послеродовой тиреоидит

- * Лечение ПТ направлено на коррекцию нарушения функции ЩЖ. Лечение проводится только при выраженных клинических проявлениях.
- * Левотироксин натрий внутрь 100–150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р/сут, 6 мес.
- * Через 6 месяцев после назначения левотироксина следует сделать попытку его отмены и определить функцию ЩЖ (не менее чем через 4–6 недель после прекращения лечения). Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии нет необходимости.

- ❖ Сохранение гипотиреоза более 6 месяцев с высокой степенью вероятности указывает на формирование стойкого манифестного гипотиреоза, что обуславливает необходимость в пожизненной терапии левотироксином:

Левотироксин натрий внутрь 25–50 мкг/сут утром за 30 мин до завтрака, с последующим повышением дозы на 25–50 мкг/сут до 100–150 мкг/сут, пожизненно.

- ❖ Как правило, транзиторный тиреотоксикоз при ПТ проходит самостоятельно в течение 3–5 недель, при необходимости могут быть назначены Вблокаторы:

Пропранолол внутрь 20–40 мг 3–4 р/сут, до ликвидации клинических проявлений.

* Тіреотоксіческий криз

* Тіреотоксіческий криз – наиболее тяжёлое, угрожающее жизни пациента осложнение диффузного токсического зоба. Опасное осложнение не леченного или неправильно леченного тяжёлого тиреотоксикоза, проявляющееся лавинообразным нарастанием проявлений, вызванное резким повышением уровня Т3 и Т4 в плазме крови. Развивается у пациентов с тяжёлой формой заболевания в 0,5–19% случаев.

* Этиология

Криз или тиреотоксическая кома развивается после оперативного вмешательства по поводу диффузного токсического зоба или его лечения радиоактивным йодом, в случае, если данные мероприятия проводят без предварительного достижения эутиреоидного состояния пациента.

Роль провоцирующего фактора могут сыграть:

- * стрессовые ситуации,
- * физическое перенапряжение,
- * инфекционные заболевания,
- * травма,
- * оперативное вмешательство на щитовидной железе,
- * другие хирургические вмешательства в том числе и экстракция зуба,
- * сопутствующие заболевания (гастроэнтерит, пневмония и так далее),
- * беременность и роды.

Клинические проявления тиреотоксического криза обусловлены действием тиреоидных гормонов, катехоламинов и резким дефицитом гормонов коры надпочечников.


ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ТИРЕОТОКСИЧЕСКОГО КРИЗА

ОСТРОЕ
ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ
УВЕЛИЧЕНИЕ
В КРОВИ
СОДЕРЖАНИЯ
Т₃ и Т₄

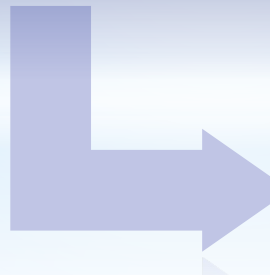
НАРАСТАЮЩАЯ
ОСТРАЯ
НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ИЗБЫТОЧНАЯ
АКТИВАЦИЯ
СИМПАТО-
АДРЕНАЛОВОЙ
СИСТЕМЫ

При тиреотоксическом кризе легкой степени температура тела повышается до 38°C , отмечаются тахикардия до 100 ударов в минуту, нарушение сна. При кризе средней тяжести температура тела достигает $38\text{--}39^{\circ}\text{C}$, тахикардия 120–140 ударов в минуту, больные возбуждены, жалуются на головную боль, бессонницу. При тяжелом кризе температура тела выше 38°C , тахикардия 150–160 ударов в минуту, нередко возникает аритмия.




При тиреотоксическом кризе средней тяжести систолическое давление не изменяется или повышается, диастолическое снижается до 6,6 кПа (50 мм рт. ст.) (увеличение пульсового давления), наблюдается тахикардия до 120–140 ударов в минуту, температура тела достигает $38\text{--}40^{\circ}\text{C}$, больной возбужден, отмечаются бессонница и повышенная потливость, сознание сохранено.




При тяжелом тиреотоксическом кризе систолическое давление снижается до 9,3–8 кПа (70–60 мм рт. ст.), а диастолическое — до 2,6 кПа (20 мм рт. ст.) и даже до нуля, тахикардия 140 ударов в минуту и больше, нередко аритмия, температура тела 40°C и выше, отмечаются адинамия, резкая головная боль, бессонница, сознание сумеречное, периодическая потеря сознания, профузное потоотделение.


У 90% больных с тиреотоксическим кризом наблюдается расстройство ЦНС. Симптоматика весьма вариабельна - от заторможенности, тревожности и эмоциональной лабильности, маниакального поведения, чрезмерного возбуждения и психоза до спутанности сознания, отупения и комы. Может наблюдаться крайняя мышечная слабость. Иногда имеет место тиреотоксическая миопатия, обычно поражающая проксимальные мышцы. При тяжелых формах возможно вовлечение дистальных мышц конечностей, а также мышц туловища и лица.



Терминальными событиями могут быть застойная сердечная недостаточность, отек легких и циркуляторный коллапс.



У большинства больных с тиреотоксическим кризом развиваются желудочно-кишечные симптомы. До возникновения тиреотоксического криза обычно имеет место похудание более чем на 44 кг. Диарея и гипердефекация, по-видимому, предвещают наступление тиреотоксического криза и могут быть тяжелыми, что способствует дегидратации. При тиреотоксическом кризе нередко имеют место отсутствие аппетита, тошнота, рвота и схваткообразные боли в животе. Сообщалось о возникновении желтухи и болезненной гепатомегалии вследствие пассивного застоя крови в печени или даже о некрозе печени. Возникновение желтухи является плохим прогностическим признаком.



В отсутствие лечения развивается гиперкинетическое токсическое состояние с интенсификацией симптоматики. Прогрессирование до застойной сердечной недостаточности, возникновение рефрактерного легочного отека, сосудистый коллапс, кома и смерть могут иметь место в течение 72 часов.



* **Эутиреоз** - состояние щитовидной железы, при котором этим органом выделяется нормальное количество тиреоидных гормонов (трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)), но имеются начинающиеся изменения ее анатомической структуры. В норме находится и тиреотропный гормон гипофиза ТТГ (тиреотропин).

* Чаще всего это состояние провоцируется:

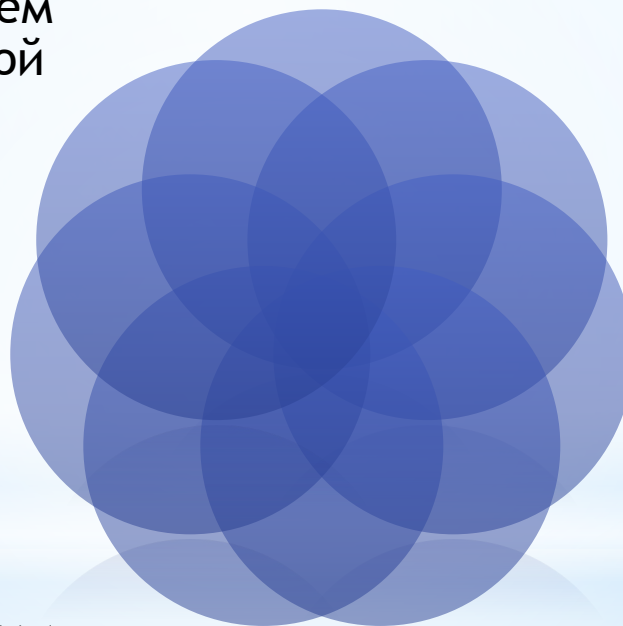
- * уменьшением количества поступаемого в организм йода;
- * гормональным дисбалансом во время беременности;
- * началом развития аутоиммунного тиреоидита (эутиреоидная фаза, которая может длиться годами, или всю жизнь);
- * наследственным фактором (наличие состояния и заболеваний щитовидной железы в роду);
- * неблагоприятным экологическим фоном;
- * частыми воспалительными патологическими процессами в ткани железы;
- * приемом медикаментов (в качестве побочного эффекта);
- * нервно-психическими перегрузками, стрессовыми и невротическими реакциями, эмоционально-волевыми расстройствами,

* **Эутиреоз, в зависимости от причины, вызвавшей его, может проявляться:**

видимым увеличением
размеров щитовидной
железы;

ощущением кома в
горле,
сопровождающего
ся распираем и
проблемами при
глотании;

неприятными,
давящими болями
в области шеи и
горла;



эмоциональным
напряжением;

быстрым
истощением
психических
реакций;

нарушениями сна,
сопровождающим
я бессонницей и
сонливостью днем;

* Клинически определяется 4 формы этого заболевания:

узловой зоб с
единственным
увеличенным
узлом;

узловой зоб с
множественным
и увеличенными
узлами;

зоб, при
котором
множественные
узлы
объединены
друг с другом;

узловой зоб,
вызванный
дефицитным
состоянием
йода в
организме.



Диффузный зоб



Узловой зоб


* Степени выраженности процесса (классификация ВОЗ):

1 - при пальпации щитовидная железа не ощущается и визуально не определяется;


2 - при осмотре зоб не виден, но при пальпации ощутим;

3 - зоб хорошо ощутим при пальцевом исследовании и определяется при визуальном осмотре.

Щитовидная железа соединяет 4 атома йода с аминокислотой тирозин: получается гормон Тироксин Т4. Он выделяется в кровь и разносится по всему организму. Сам по себе Т4 малоактивен, чтобы стать активным, ему надо превратиться в Т3. Процесс превращения Т4 в Т3 происходит, в основном, в печени, а так же внутри клеток, органов - мишеней.



Т4 подвергается воздействию фермента "дейодиназа" (в переводе означает: "отрывающий йод"). Он отрывает один из четырех атомов йода, чтобы осталось 3. Таким образом, получится Т3 (Трийодтиронин) - активный гормон щитовидной железы. Уже внутри ядра каждой клетки нашего организма Т3 действует на рецептор к гормону Т3, тем самым активируя участки ДНК. Этот процесс приведет к синтезу веществ (белков и ферментов), которые будут давать эффекты, характерные для действия гормона щитовидной железы.



Важно, чтобы был оторван не любой атом йода от Т4, а только тот, который следует оторвать. В противном случае, получится неактивный "реверсивный-Т3". В Тироксине - 4 атома йода, так же и дейодиназ существует несколько типов. Их правильное взаимодействие очень важно: рано или поздно от Т4 нужно оторвать все 4 атома йода, чтобы отправить их вновь в щитовидную железу для производства нового гормона щитовидной железы.