

## Лекції

УДК: 616.12-008.313.2

**ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ***К. И. Реминская, Л. А. Мартимьянова*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Описана клиническая фармакология тиреоидных гормонов в рамках классификационной системы АТС. Представлена клиническая классификация, фармакокинетика и фармакодинамика препаратов. Рассмотрены показания к применению и особенности использования тиреоидных гормонов в терапевтической клинике. Указана актуальность применения данных препаратов при гипотиреозах любого генеза, для профилактики рецидива узлового зоба. Даны основные противопоказания, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты и особенности применения при сопутствующей патологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клиническая фармакология, тиреоидные гормоны, левотироксин натрия**ТИРЕОЇДНІ ГОРМОНИ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ***Х. І. Ремінська, Л. О. Мартим'янова*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Описана клінічна фармакологія тиреоїдних гормонів в межах класифікаційної системи АТС. Подана клінічна класифікація, фармакокінетика і фармакодинаміка препаратів. Розглянуто показання до застосування та особливості використання тиреоїдних гормонів в терапевтичній клініці. Вказано на актуальність застосування даних препаратів при гіпотиреозах різного генезу, для профілактики рецидиву вузлового зобу. Подано головні протипоказання, особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, побічні ефекти і особливості використання при супутній патології.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клінічна фармакологія, тиреоїдні гормони, левотироксин натрію**THYROID HORMONS IN THE THERAPEUTIC PRACTICE***K. I. Reminskaya, L. O. Martymianova*

V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The clinical pharmacology of thyroid hormones in the classification system of ATS is described. Clinical classification, pharmacokinetics and peculiarities of drugs of this group are submitted. Indications for use and features of use of thyroid hormones in a therapeutic clinic are considered. The article points out the urgency of use of these drugs curing hypothyroidism (any genesis), preventing the recidivation of nodular goiter. The primary contraindications, emphases of interaction with other drugs, side effects and symptoms of overdose are given.

**KEY WORDS:** clinical pharmacology, thyroid hormones, levothyroxine sodium**Историческая справка**

Природа гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, была установлена в 1915 г., когда Кендалл выделил из ткани железы и получил в кристаллическом виде тиреоидный гормон тироксин. Позднее Харингтон и Баргер (1927) расшифровали структуру тироксина

и осуществили его синтез. Вопрос о природе гормонов щитовидной железы был поставлен вновь, когда Гросс и Пит-Риверс (1952) открыли в железе и плазме крови соединение с тремя атомами йода — трийодтиронин. Это вещество по физиологическому действию оказалось более сильным и быстродействующим, чем тетраiodтиронин (тироксин) [1].

### АТС класифікація тиреоїдних гормонів

- H03A A Тиреоїдні гормони
  - H03A A01 Левотироксин натрій
  - H03A A02 Ліотиронін натрій
  - H03A A03 Комбінації левотироксина і ліотироніна
  - H03A A05 Препарати щитовидних заліз
  - H03A A06 Комбінації тиреоїдних гормонів і препаратів йода

### Класифікація тиреоїдних гормонів по хімічному будові

- Монокомпонентні:
  - Левотироксин натрій.
  - Ліотиронін.
- Комбіновані:
  - Левотироксин натрій + Ліотиронін [2].

### Фармакокінетика

Після прийому всередину до 80 % левотироксин всасується виключно з верхнього

відділу тонкої кишки. Одночасний прийом їжі знижує абсорбцію левотироксина.  $C_{max}$  в сироватці крові досягається приблизно через 5–6 ч після прийому всередину. Левотироксин зв'язується з білками сироватки крові (тироксин-зв'язуючим глобуліном, тироксин-зв'язуючим преальбуміном і альбуміном) більше ніж на 99 % (табл. 1). В тканинах відбувається монодейодидування приблизно 80 % левотироксина з утворенням трийодтироніна (Т3) і неактивних продуктів.

Метаболізуються тиреоїдні гормони головним чином в печінці, нирках, головному мозку і в м'язах. Неблизьке кількість препарату піддається дезамінуванню і декарбоксілюванню, а також кон'югуванню з серною і глюкуроновими кислотами (в печінці). Метаболіти виводяться з сечею і з жовчю.  $T_{1/2}$  левотироксина становить 6–7 днів. При тиреотоксикозі  $T_{1/2}$  скорочується до 3–4 днів, а при гіпотиреозі подовжується до 9–10 днів [3].

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри тиреоїдних гормонів

Лікарственный препарат	Левотироксин натрія	Ліотиронін
Біодоступність, %	75–85	90–100
Зв'язування з білками плазми, %	99,96	99,6
Період до початку дії, ч	48–72	6–12
Період напіввиведення, сут.	6–7	1–2
Пік дії, сут.	9–10	2–3
Продовжителіть дії, сут.	10–15	5–10

### Фармакодинаміка

Левотироксин представляє собою синтетичний лівовертний ізомер тироксина. Після часткового перетворення в трийодтиронін (в печінці і нирках) і переходу в клітині організму впливає на розвиток тканин і обмін речовин. В низьких дозах викликає анаболічний вплив на білковий і жировий обмін. В середніх дозах стимулює ріст і розвиток, підвищує потребу тканин в кислороді, стимулює метаболізм білків, жирів і вуглеводів, підвищує функціональну активність серцево-судинної системи і центральної нервової системи (ЦНС). В високих дозах угнетає продукцію тиреотропін-релізінг-гормона гіпоталамуса і тиреотропного гормону гіпофіза.

Під впливом тиреоїдних гормонів збільшується споживання кислорода прак-

тично в усіх тканинах організму, підвищується основний теплообмін і посилюється теплопродукція. Тиреоїдні гормони викликають позитивний іно- і хронотропний вплив на міокард, підвищують експресію рецепторів катехоламінам, і збільшують потребу міокарда в кислороді. Під впливом тиреоїдних гормонів активуються процеси глюконеогенезу і глікогенолізу, стимулюється еритропоез, прискорюється метаболізм кортизолу, активується діяльність дихального центру.

Гормони щитовидної залізи мають виключальне значення для закладки і формування ЦНС як в період внутрішнього розвитку, так і в постнатальний період.

Ефект препаратів після перорального прийому досягається через 1–2 тижні і таке ж час зберігається після припинення їх прийому.

**Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

1. Гипотиреоз любого генеза: первичный и вторичный гипотиреоз, в т. ч. после операций по поводу зоба, как результат терапии радиоактивным йодом или тиреостатиками, как следствие различных тиреоидитов.
2. Профилактика рецидива узлового зоба после оперативного лечения (при нормальной функции щитовидной железы);
3. Диффузный эутиреоидный зоб;
4. Диффузный токсический зоб: после компенсации тиреотоксикоза тиреостатиками (в составе комбинированной терапии);
5. Рак щитовидной железы после оперативного лечения (с целью подавления

рецидива опухоли и в качестве заместительной терапии).

**Особенности дозирования Левотироксина**

Суточную дозу Левотироксина устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, степени увеличения щитовидной железы и ее функционального состояния (лабораторных данных), возраста, веса, состояния сердечнососудистой системы, эффекта от лечения. Левотироксин принимают 1 раз в сутки (табл. 2), утром натощак, не менее чем за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости не разжевывая [4]. Грудным детям Левотироксин растворяют в небольшом количестве воды до образования тонкой взвеси, приготовив ее непосредственно перед приемом.

Таблица 2

**Ориентировочные суточные дозы левотироксина**

Возраст	Эутиреоидный зоб мкг/сутки	Гипотиреоз мкг/сутки
Новорожденные	12,5	15–50
Грудной возраст	25–37,5	25–75
1–5 лет	25–62,5	75–100
5–7,5 лет	50–100	100–150
7,5–12 лет	100–150	100–150
Взрослые	75–200	100–200

Начальную дозу препарата постепенно увеличивают на 25–50 мкг каждые 2–3 недели до поддерживающей дозы. При тяжелом или длительно существующем гипотиреозе начальная доза должна быть более низкой и повышение ее до поддерживающей должно быть более постепенным.

*Особенности дозирования при различных показаниях:*

1. При раке щитовидной железы после субтотального удаления щитовидной железы 150–300 мкг/сут. При гипотиреозе после оперативного удаления части или всей щитовидной железы Левотироксин принимают, как правило, в течение всей жизни.

2. При гипертиреозе Левотироксин применяют в комплексной терапии с тиреостатиками по 50–100 мкг/сут. до достижения эутиреоидного состояния.

3. При аутоиммунном тиреоидите у взрослых: при манифестном гипотиреозе, показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сут. массы тела пациента. Критерием адекватности

указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови.

4. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови), рекомендуется:

– повторное гормональное исследование через 3–6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

– заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5–10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечнососудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и от-

- сутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;
- критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

### **Особенности дозирование Лиотиронин**

Гипотиреодные состояния: по 25 мкг/сут., возможно увеличение дозы на 25 мкг каждые 1-2 нед.; поддерживающая доза 25–75 мкг [5].

Микседема: начальная доза — 5 мкг/сут., повышается каждые 1–2 нед. на 5–10 мкг, при достижении дозы 25 мкг/сут. Дальнейшее повышение производят на 5–25 мкг/сут. каждые 1–2 нед.; поддерживающая доза — 50–100 мкг/сут.

Нетоксический зоб: начальную дозу (5 мкг/сут.) увеличивают на 5–10 мкг каждые 1–2 нед.; поддерживающая доза обычно составляет 75 мкг/сут.

Кретинизм: начальная доза — 5 мкг/сут., затем дозу повышают на 5 мкг/сут. с интервалом 3–4 дня до достижения эффекта.

Супрессивная проба с ТЗ: при повышенном поглощении <sup>131</sup>I щитовидной железой назначают в дозе 75–100 мкг/сут. в течение 7 сут., затем пробу повторяют.

Взрослым суточную дозу делят на 3 приема [6, 7]. У детей и пожилых начальная доза — 5 мкг/сут., затем ее постепенно повышают на 5 мкг/сут.

Особые указания: Лиотиронин непригоден для длительной терапии [8].

### **Побочные действия**

При правильном применении Левотироксина под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При назначении высоких доз Левотироксина могут появиться признаки гипертиреоза (в т. ч. при слишком быстром повышении дозы в начале курса лечения): тахикардия, аритмии, приступы стенокардии, тремор, нарушения сна, бессонница, слабость, чувство внутреннего беспокойства, усиление потоотделения, гипергидроз, потеря массы тела (в отдельных случаях — транзиторное увеличение массы тела вследствие повышения аппетита), рвота, диарея, гипергликемия.

В отдельных случаях — выпадение волос (алопеция), надпочечниковая недостаточность, расстройство функции почек у детей (при высоких начальных дозах).

### **Особые указания и меры предосторожности**

Лечение требует регулярного врачебного контроля. При первичном гипотиреозе и эндемическом зобе терапию проводят под контролем концентрации ТТГ (повышенный уровень которого указывает на недостаточность дозы), а при вторичном гипотиреозе — под контролем уровня свободного тироксина. Определение уровня ТТГ осуществляют через 2 мес. после достижения поддерживающей дозы, а затем — каждые 6 мес. При применении препарата во II и III триместрах беременности дозу обычно повышают на 25 %. Адекватность супрессивной тиреоидной терапии оценивается также по подавлению захвата радиоактивного йода.

Левотироксин с осторожностью применяют у пожилых пациентов, пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями (включая атеросклероз, стенокардию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию) [9]. Осторожность необходима в начале лечения у больных, страдающих эпилептическими припадками, с недостаточной функцией коры надпочечников, у пациентов с тяжелой формой гипопаратиреоза щитовидной железы или в том случае, если пониженная функция наблюдается длительное время. Начальная доза не должна превышать 50 мкг; во время лечения необходим контроль функций сердечнососудистой системы.

При применении у детей в чрезмерно высоких начальных дозах возможно развитие нарушения функции почек. У детей с судорожными припадками возможно их учащение.

При появлении побочных эффектов следует уменьшить суточную дозу или на несколько дней прекратить прием Левотироксина, а после их исчезновения возобновить прием в более низкой дозе.

### **Применение при сопутствующей патологии**

С осторожностью применять при сахарном и несахарном диабете. В отдельных случаях тиреоидные гормоны могут усугублять предшествующий миастенический синдром. В таких случаях лечение Левотироксином следует начинать в низкой начальной дозе, которую повышают постепенно через большие интервалы времени под регулярным контролем уровня гормонов щитовидной железы.

До начала лечения следует исключить возможность гипофизарного или гипоталамического гипотиреоза. При гипофункции щитовидной железы, обусловленной поражением гипофиза, необходимо выяснить, имеется ли одновременно недостаточность коры надпочечников, которую необходимо пролечить до начала терапии гормонами щитовидной железы. Не следует применять при недостаточности функций коры надпочечников без адекватной поддерживающей терапии кортикостероидами, т. к. на фоне заместительной тиреоидной терапии возможно развитие острого адреналового криза [10].

При длительно существующем многоузловом зобе перед началом лечения следует проводить стимуляционный тест с тиреотропин-релизинг гормоном, т. к. при низкой массе тела и узловом зобе большого объема достаточно применения Левотироксина в небольшой дозе [11].

При проведении дифференциально-диагностического теста тиреоидной супрессии больным с сахарным диабетом рекомендуется увеличить дозы противодиабетических средств.

#### **Противопоказания к назначению**

- индивидуальная непереносимость (в т. ч. гиперчувствительность в анамнезе) левотироксина;
- не леченый тиреотоксикоз (гипертиреоз) любого генеза;
- тяжелая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия;
- выраженный атеросклероз;
- острый миокардит;
- тяжелые аритмии, тахисистолические нарушения ритма;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- тяжелая гипертоническая болезнь;
- неконтролируемая надпочечниковая недостаточность, не леченая болезнь Аддисона;

- возраст старше 65 лет.

Для проведения заместительной терапии абсолютным противопоказанием является только гиперчувствительность к левотироксину.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Левотироксин ослабляет эффект:

- инсулина и пероральных противодиабетических средств (поэтому у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом в начале заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов возможно повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах);
- сердечных гликозидов;

Левотироксин усиливает действие:

- антидепрессантов;
- увеличивает протромбиновое время при одновременном применении с пероральными антикоагулянтами (производных кумарина).

Усиливают эффект Левотироксина: фенитоин, салицилаты, дикумарол, фуросемид (в высоких дозах), клофибрат повышает содержание Левотироксина в крови (при этом могут наблюдаться аритмии).

Снижают эффект Левотироксина: холецирамин, колестипол, сукральфат, алюминия гидроксид (гидроокись алюминия и магния), кальция карбонат (все эти препараты уменьшают абсорбцию Левотироксина, в этой связи, необходимо установить интервал между приемами этих препаратов до 4–5 ч); эстрогены повышают концентрацию связанной с тиреоглобулином фракции Левотироксина (эффективность снижается); анаболические стероиды; аспарагиназа; тамоксифен; Ритонавир; Сертралин.

У пациентов, получающих Левотироксин, при применении прогуанила или хлохина возможно увеличение концентрации ТТГ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Рудницкий Л. В. Заболевания щитовидной железы / Л. В. Рудницкий. — Москва, Питер, 2009. — 128 с.
2. Годован В. В. Фармакология в рисунках и схемах в 2-х томах / В. В. Годован. — Т. 2. — Одесса : ОГМУ, 2009. — 273 с.
3. Эндокринология (комплект из 2 книг). — СПб. : СпецЛит, 2011. — 832 с.
4. Петунина Н. А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению [Электронный ресурс] / Н. А. Петунина // Consilium medicum. — 2006. — Том 08, № 9. — Режим доступа к ресурсу : <http://www.consilium-medicum.com/article/13208>.

5. Аристархов В. Г., Шилова М. И. К вопросу о кардиальных осложнениях у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы Т1–Т2, получающих супрессивную и заместительную гормонотерапию / В. Г. Аристархов, М. И. Шилова // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 1 (25). — С. 14–18.
6. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс] / Режим доступа к ресурсу : [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_851.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_851.htm)
7. Фадеев В. В. Диагностика и лечение токсического зоба [Электронный ресурс] / В. В. Фадеев // Русский медицинский журнал. — Режим доступа к ресурсу : [http://www.rusmedserv.com/thyronet/th\\_spec/thyr-4-02-5.html](http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-02-5.html).
8. Медицинская энциклопедия Vidal.ru [Электронный ресурс] / Режим доступа к ресурсу : [http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/act\\_609.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_609.htm).
9. Аметов А. С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А. С. Аметов, М. Ю. Кониева, И. В. Лукьянова // Consilium Medicum. — 2003. — Том 3, № 11. — С. 1–6.
10. Дедов И. И. Клиническая эндокринология: руководство / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М. : Гэотар-медиа, 2007. — 432 с.
11. Медицинский справочник «Эндокринология» [Электронный ресурс] / Режим доступа к ресурсу : <http://med-endokrin.com/tbl/t28.html>.