

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЙ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра фармакологии и фармакотерапии**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**по теме: «ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ТИРЕОИДОЗАВИСИМЫХ СОСТОЯНИЙ»**

**Исполнитель:** соискатель высшего образования группы  
Фм19(5,0)- і 02

специальности: 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

**Бушра АТМАНИ**

**Руководитель:** профессор заведения высшего  
образования кафедры фармакологии и фармакотерапии,  
д.мед.н., профессор Людмила ДЕРИМЕДВЕДЬ

**Рецензент:** профессор заведения высшего образования  
кафедры клинической фармакологии ИПКСФ НФаУ,  
д.мед.н., профессор Ирина РЫЖЕНКО

## АНОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена проблеме побочных реакций препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы. Результаты анкетирования по вопросам фармакобезопасности препаратов лечения тиреоидозависимых состояний выявили потребность в более детальном изучении вопросов фармакобезопасности. Анализ карт-сообщений о побочных реакциях препаратов данных групп выявил гендерные и возрастные особенности побочных эффектов тиреостатиков. Результаты исследования могут использоваться для оптимизации преподавания дисциплины «Клиническая фармация и фармацевтическая опека».

Работа изложена на 42 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, общих выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками, 3 таблицами, содержащими 47 источников литературы.

*Ключевые слова:* гипотиреоз, гипертиреоз, тиреостатики, препараты заместительной терапии, побочное действие, фармаконадзор.

## ANNOTATION

Qualification work is devoted to the problem side effects of drugs for the treatment of thyroid gland diseases. The results of a survey on the pharmacosafety of drugs for the treatment of thyroid-dependent conditions revealed the need for a more detailed study of pharmacosafety. The analysis of the cards reporting side effects of drugs of these groups revealed gender and age specific side effects of thyrostatics. Research results can be used to optimize the teaching of the discipline "Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care".

The work is presented on 42 pages of printed text and consists of an introduction, four chapters, general conclusions, and a list of references. The work is illustrated with 9 figures, 3 tables containing 47 sources of literature.

**Key words:** hypothyroidism, hyperthyroidism, thyrostatic drugs, replacement therapy drugs, side effects, pharmacovigilance.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. Принципы рациональной фармакотерапии гипо- и гипертиреозов (обзор литературы)	8
1.1. Гипо- и гипертиреоз: этиология, патогенез и клинические проявления	8
1.2. Фармакологическая коррекция заболеваний щитовидной железы	13
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
РАЗДЕЛ 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
3.1. Анализ фармацевтического рынка препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний в Украине и Марокко	24
3.2 Анализ результатов анкетирования студентов старших курсов по вопросам фармакобезопасности препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний	29
3.3. Побочные эффекты препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний (данные мониторинга побочных реакций в г. Харьков и Харьковской области)	33
ВЫВОДЫ	41
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	43
ПРИЛОЖЕНИЯ.	

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – Аутоиммунный тиреоидит;

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical classification (Анатомо-терапевтическо-химическая классификация) лекарств;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГЭЦ МЗ Украины – Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины;

ГФЛС – Государственный формуляр лекарственных средств;

ЛС – лекарственное средство;

МЗ – Министерство здравоохранения;

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра;

ПД – побочное действие;

ПР – побочные реакции;

ССС – сердечно-сосудистая система;

ТГ – тиреоидные гормоны;

ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон;

ТТГ – тиреотропный гормон;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЩЖ – щитовидная железа;

ICCIDD – International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (Международный комитет по контролю йододефицитных состояний);

INN – International Nonproprietary Name (Международное непатентованное наименование) лекарственного средства;

FDA – Food and Drug Administration (Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США);

T<sub>3</sub> – трийодтиронин;

T<sub>4</sub> – тетраiodтиронин (тироксин).

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Среди эндокринных патологий, заболевания щитовидной железы входят в первую тройку основных патологий [3, 8, 10, 19, 30, 40]. Заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) страдает более 200 млн. человек в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) среди эндокринных заболеваний, патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета [3, 7, 8, 40, 45, 48].

Результаты исследований, проведенных в ходе Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с 1 января 1999 г. по 31 декабря 2018 г в США показали, что самая высокая распространенность заболеваний щитовидной железы наблюдалась у женщин в возрасте  $\geq 60$  лет [15, 43].

По данным Министерства здравоохранения Украины за последние 5 лет количество заболеваний щитовидной железы увеличилось в 5 раз и составляют 47,3% всех эндокринных заболеваний [3, 7, 8]. За период с 2015 - 2020 гг, заболеваемость в Украине тиреотоксикозом увеличилась на 9,1% [6].

У женщин патология щитовидной железы встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин [3, 8, 19, 40]. Ряд исследователей считает, что реальное число лиц с патологией ЩЖ значительно выше, что обусловлено частым малосимптомным, или субклиническим течением этих заболеваний [8, 36, 37, 40, 45].

Также во всем мире наблюдается и рост показателей заболеваемости раком ЩЖ, который составляет 10,1 на 100 000 женщин и 3,1 на 100 000 мужчин. Наибольшие количество заболеваемости среди женщин наблюдаются в Южной Корее (45 на 100 000); в США (18,4 на 100 000) [3, 7].

Особо остро во всем мире стоит вопрос субклинических йододефицитных состояний, когда потребление йода падает ниже рекомендуемого уровня (150 мкг/день) и которые более выражены у женщин репродуктивного возраста, что существенно влияет на рост и здоровье новорожденных [8, 21, 23, 39].

Кроме того, достаточно большое количество лекарственных средств прямо или опосредовано влияет на функцию ЩЖ и способствует развитию лекарственно-обусловленных тиреоидопатий [8, 12, 13, 16, 27, 40].

В зависимости от целей фармакотерапии заболеваний ЩЖ, в схемах лечения используют препараты заместительной терапии, восполняющие дефицит эндогенных гормонов; препараты, угнетающие синтез гормонов щитовидной железы, препараты, восполняющие дефицит йода и др. [3, 8, 40, 43, 48].

Также в терапии тиреоидопатий используют другие классы лекарственных средств, которые корректируют возникшие нарушения сопряженных, т.е. взаимосвязанных органов и систем (например,  $\beta$ -адреноблокаторы, седативные средства и др.) [4, 5, 8, 40, 46].

**Цель работы:** проанализировать побочные реакции препаратов, применяемых при лечении тиреоидозависимых состояний (ТЗС).

**Задачи исследования:**

1. Разработать анкету и провести анкетирование соискателей высшего образования старших курсов фармацевтического университета по безопасности использования препаратов для лечения ТЗС.

2. Провести анализ побочных реакций препаратов, применяемых при лечении заболеваний щитовидной железы г. Харькова и Харьковской области за 2016-2021 гг.

3. Оценить половые и возрастные особенности проявлений побочных реакций данных групп препаратов.

4. Сопоставить выявленные побочные реакции препаратов, используемых при лечении ТЗС с данными мониторинга и данными международных баз по фармаконадзору.

**Объект исследования:** ассортиментный перечень тиреотропных препаратов, результаты анкетирования и данные карт-сообщений из медицинских учреждений г. Харькова и Харьковской области за 2016-2021

г.г. о побочных реакциях препаратов, применяемых при лечении заболеваний щитовидной железы.

**Предмет исследования** – побочные реакции/отсутствия эффективности препаратов, применяемых при лечении заболеваний щитовидной железы.

**Методы исследования:** библиосемантический, метод спонтанных сообщений аналитический, метод пассивного фармаконадзора, метод анкетирования.

**Научная новизна:** Впервые проведена систематизация данных и проанализированы случаи побочных реакций/отсутствия эффективности препаратов, применяемых при лечении ТЗС в Харькове и Харьковской области за 2014-2024 гг, а также проведено анкетирование студентов старших курсов по вопросам фармакобезопасности тиреотропных препаратов.

**Практическое значение получаемых результатов.** По результатам проведенного анализа установлены возрастные и гендерные особенности побочных реакций лекарств, которые используются при лечении тиреоидозависимых состояний. По результатам анкетирования студентов выявлена потребность в более детальном изучение вопросов фармакобезопасности тиреотропных средств.

**Апробация результатов исследования и публикации.** Апробация результатов квалификационной работы проведена на XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», 17-19 квітня 2024 р., м. Харків, НФаУ. По материалам работы опубликованы тезисы.

**Структура и размер квалификационной работы.** Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, общих выводов, перечень использованных источников литературы. Квалификационная работа изложена на 42 страницах, включает 3 таблицы, 9 рисунка, 47 источников литературы.

## РАЗДЕЛ 1

### ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗОВ (обзор литературы)

#### 1.1. Гипо- и гипертиреоз: этиология, патогенез и клинические проявления

Заболевания щитовидной железы являются одной из самых распространенных эндокринных патологий. Причем во всем мире имеется негативная тенденция к их увеличению [3, 8, 29, 30, 40].

ЩЖ является одной из важнейших желез внутренней секреции, а гормоны тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ) регулируют белковый, липидный, углеводный, водно-электролитный обмен, а также температуру тела, рост и дифференцировку тканей, повышают чувствительность тканей к катехоламинам; регулируют функцию половых и молочных желез; повышают моторную функцию желудочно-кишечного тракта; стимулируют эритропоэз в костном мозге, синтез витамина А в печени, влияют на функциональную активность миокарда, ЦНС, иммунной системы и др. [3, 8, 29, 30, 40].

Гормоны ЩЖ опосредованно регулируют проницаемость мембран митохондрий, влияют на их электронно-транспортную цепь, контролируют процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, стимулируют транспорт электронов в митохондриях [3, 8, 29, 30, 40].

Секреция тиреоидных гормонов (ТГ) организуется по принципу цикла негативной обратной связи через систему гипоталамус (выделяется тиреотропин-рилизинг-гормон, ТРГ) → гипофиз (аденогипофиз секретирует тиреотропный гормон, ТТГ) → ЩЖ (секреция  $T_3$ ,  $T_4$ , кальцитонина) [3, 8, 48]. Тиреокальцитонин и паратгормон паращитовидной железы управляют фосфорно-кальциевым обменом, участвуют в ремоделировании костной ткани [4].

На сегодня известно два основных механизма действия ТГ на организм: классический (геномный) и негеномный [3, 40].

Классический геномный механизм действия ТГ включает захват  $T_3$  или  $T_4$  клетками-мишенями, последующую транспортировку  $T_3$  в клеточное ядро и дальнейшее связывание  $T_3$  с ядерными рецепторами ТГ [3, 7, 40].

Основным лигандом ядерных рецепторов ТГ является  $T_3$ , а  $T_4$  имеет значительно меньшую аффинность к данным рецепторам. Кроме того,  $T_4$  многими исследователями рассматривается как прогормон, который под влиянием тканевой дейодиназы (D1/D2) переходит в активную форму  $T_3$  (35%) или в реверсивный  $T_3$  (45%). В дальнейшем, при помощи ряда белковых соединений  $T_3$  транспортируется внутрь клеток-мишеней и попадает в ядро клетки, где взаимодействует со специфическими рецепторами  $TR\alpha$  и  $TR\beta$  и регулирует целый ряд обменных процессов [3, 40].

Негеномный механизм действия ТГ не зависит от связывания гормона с  $TR\alpha$  и  $TR\beta$ . Примером негеномного действия ТГ является опосредованный контроль и управление процессами ангиогенеза и тонуса сосудов (вазодилатация) [40].

Нарушение процессов регуляции синтеза гормонов, метаболизма или аутоиммунных реакций к пероксидазе ЩЖ, к тиреоглобулину или рецепторам приводит к целому ряду заболеваний ЩЖ. Для их диагностики широко используют биохимические и иммунологические методы исследования (определение уровня ТТГ, ТРГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , антител к пероксидазе ЩЖ), УЗИ, КТ ЩЖ, радиоизотопные методы исследования и др. [3, 7, 8, 27, 40].

К наиболее часто встречающимся патологиям ЩЖ относят эндемический зоб, состояния гипотиреоза, гипертиреоза, аутоиммунный тиреоидит, рак ЩЖ. [3, 5, 7, 8, 9, 11, 40, 42, 49].

Эндемический зоб характеризуется патологическим увеличением размеров ЩЖ у лиц, проживающих в условиях йододефицита (ниже 100 мкг/сутки) [3, 8, 29, 30, 34, 40]. Развившийся в результате йододефицита

низкий уровень тироксина, по принципу обратной связи стимулирует синтез ТТГ с последующей компенсаторной гиперплазией тиреодной ткани, что способствует повышению гормонопоэза в ЩЖ [3, 8, 22, 29, 30, 40].

Эндемический зоб является достаточно распространенной патологией. Так, в ряде исследований проведенным во Франции 12,4%-16,7% населения имели признаки данной патологии [21, 29, 31]. В Украине к йододефицитным регионам относят зону Карпатских гор [3, 8].

Эндемический зоб в 4-5 раз чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, что объясняет трофическую роль эстрогенов на паренхиме ЩЗ, их ингибирующее влияние на интратиреоидное проникновение йода [3, 34, 40]. В исследовании Caron P. et al. было выявлено, что у 30% беременных женщин объем ЩЗ превышал 18 см<sup>3</sup>, а у 10% женщин в конце срока беременности он составил 22 см<sup>3</sup> (норма – 15-18 см<sup>3</sup>). Распространенность этих гипертрофий ЩЖ коррелировала с йодной нагрузкой в 1-м триместре беременности [21]. Подобные результаты отмечались и бельгийскими учеными [34].

Реализация программ, осуществляемых под эгидой ВОЗ, ICCIDD и ряда других международных и национальных проектов по оптимизации потребления йода, позволили снизить частоту зоба [3, 7, 8, 24-27, 40].

К примеру, в Великобритании через 20 лет реализации плана действий по уменьшению йододефицита, этот показатель снизился до 10% у женщин и 3% среди мужчин [42, 45].

В Италии в результате реализации программ по ликвидации йододефицита, распространенность диффузного зоба снизилась с 34000 случаев на 100000 населения до 10300 на 100000 населения [40, 42].

Кроме увеличения размеров ЩЖ, эндемический зоб может проявляться нарушением глотания, ощущением «комка» в горле (особенно при экзофидном увеличении ЩЖ), кашлем, слабостью [3, 5, 40].

Недостаточный уровень йода во время беременности может привести к возникновению врождённого гипотиреоза у детей [3, 8, 49].

С целью массовой профилактики йодной недостаточности наиболее распространенным методом является употребление йодированной соли [3, 8, 23, 33, 40].

Гипотиреоз – это клинический синдром, развившийся в результате длительного и стойкого дефицита  $T_4$  и  $T_3$  в организме или снижения на тканевом уровне их биологического эффекта [3, 8, 27, 33, 40].

Выделяют первичный гипотиреоз (вследствие патологии ЩЖ) и вторичный гипотиреоз (недостаточная продукция ТТГ или ТРГ при отсутствии первичной патологии ЩЖ) [3, 8, 11, 24, 25, 49]. Частота встречаемости манифестных форм гипотиреоза в среднем в популяции составляет 0,2-2 %, однако субклинические проявления заболевания отмечаются у 7-10% женщин и 2-3% мужчин [3, 27, 40]

Основными клиническими проявлениями гипотиреоза являются повышенная утомляемость, вялость, непереносимость холода, замедление речи и нарушение тембра голоса, выпадение волос, сухость кожи, брадикардия, увеличение веса, запоры, депрессия. Характерно наличие отечности языка, на котором можно увидеть отпечатки зубов, снижение интеллектуальных функций (гипотироидная энцефалопатия) и др.[3, 8, 17, 26, 40]

Гипотиреоз у детей (манифестный гипотиреоз, в детской популяции встречается в 0,15% случаев) протекает аналогично, но также проявляется нарушением роста, задержкой полового созревания и интеллектуально-мнестических функций. Как и другие заболевания ЩЖ, он в 2,8 раза встречается чаще у девочек, чем у мальчиков [3, 18]. Гипотироксинемия развившаяся в первые 6 мес. жизни ребенка, на которую приходится максимум активного нейрогенеза, может вызвать умственную отсталость [18, 23, 45].

Эндемические формы гипотиреоза у детей, возникшие на фоне выраженного йододефицита, называются кретинизмом [3, 18, 40]. Он может протекать по неврологическому типу (выраженная умственная

недостаточность, задержка роста, часто – глухонемота), микседематозному типу (карликовость, крупные черты лица, запоры, сухая кожа) или смешанной формы [3, 18, 40].

У взрослых наиболее тяжелые формы гипотиреоза протекают со слизистым отеком кожи и подкожной клетчатки и называются микседемой, которая в тяжелых случаях может перейти в микседематозную кому [3, 40].

Существуют и ятрогенные гипотиреозы. Нарушение синтеза ТГ и связывания йодтирозина с последующим развитием гипотиреоза, вызывают некоторые антидепрессанты, сульфаниламиды, кетоконазол, препараты лития, фенилбутазон, рифампицин, селперкатиниб, карбамазепин, фенитоин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам, вальпроевая кислота и др. [35, 37, 38].

Гипотиреоз приводит к выраженным нарушениям всех видов обмена, особенно липидного, что создает предпосылки для развития атеросклероза и последующих кардиопатологий, в том числе так называемого "гипотироидного" сердца [6, 8, 40, 49].

Субклинический гипотиреоз (СГТ) – это состояние, при котором наблюдается незначительное повышение уровня ТТГ в крови (не выше 4,5 мМЕ/мл, при сохранении нормальных значений  $T_4$  [3, 40]. В таком положении СГТ часто отмечается нарушение менструального цикла и фертильности [3, 40]. Ряд ученых связывают эти изменения с тем, что ТРГ стимулирует секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактина, а непосредственно гиперпролактинемия приводит к данным расстройствам [3].

В основе терапии гипотиреоза лежит заместительная терапия с активностью гормонов щитовидной железы [3, 5, 6, 8, 40, 49].

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) – синдром, который возникает в результате избыточной продукции  $T_4$  и/или  $T_3$  [3, 8, 9, 28, 40].

Тиреотоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиреоидите, тиротропиноме, фолликулярном

раке щитовидной железы и его метастазах, и характеризуется чрезмерным поступлением йода в организм и др. [3, 7, 40].

Его основными клиническими проявлениями являются нервозность, беспокойство, тремор, потеря веса с повышенным аппетитом, непереносимость жары, экзофтальм, диарея, учатившееся потоотделения, увеличение щитовидной железы (зоб), мышечная слабость и тиреотоксическая энцефалопатия [7, 8, 40]. Весьма характерны поражения сердца (так называемое «тиреотоксическое сердце») для которого характерны тахикардия, экстрасистолия и развитие тиротоксической кардиомиопатии (последняя резистентна к сердечным гликозидам) [7, 8, 40]. Состояние длительной тахикардии в 3 раза повышает вероятность развития транзиторных ишемических атак и ишемических инсультов [7].

Наиболее частой причиной гипертиреоза является болезнь Грейвса-Базедова (синоним: диффузный токсический зоб) – аутоиммунного заболевания, характеризующееся появлением антител, активирующих рецептор ТТГ, что в свою очередь сопровождается гиперпродукцией  $T_4$  и  $T_3$  и увеличением ЩЖ [7]. Заболевание в 5-7 раз возникает чаще у женщин, чем у мужчин [3, 7, 40].

Следует отметить, что пик заболеваемости диффузным токсическим зобом приходится на возраст 30-50 лет, что значительно снижает работоспособность и является важной медико-социальной и экономической проблемой [3, 7].

Многоузловой токсический зоб (болезнь Пламмера) также проявляется гиперпродукцией ТГ и появлением узлов в ЩЖ, однако он чаще встречается у людей старшего возраста и крайне редко в более молодом возрасте [3, 40].

Особо следует выделить ятрогенные лекарственно-обусловленные гипертиреозы. Наиболее известным среди ятрогенных гипертиреозов является амиодарон-индуцированная дисфункция ЩЖ [16, 40]. В 1 таблетке амиодарона (200 мг) содержится 75 мг йода, что составляет 375 суточных физиологических доз йода [3, 4, 46]. Тиреоидотоксическое действие (путем

индукции иммунных реакций и апоптоза клеток ЩЖ), оказывает как сам амиодарон, так и его активный метаболит дизэтиламиодарон [3, 4, 40, 46]. Следует отметить, что амиодарон-индуцированная дисфункция ЩЖ может возникнуть как в начале, так и через 6-8 мес. лечения препаратом [16, 40, 46].

Также нарушения функции ЩЖ, включая гипертиреоз, эутиреоидный зоб и/или гипотиреоз, вызывают йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, и препараты лития, которые используют при лечении маниакальной фазы биполярных аффективных расстройств и др.

Алемтузумаб – рекомбинантное гуманизированное IgG1-каппа моноклональное антитело против CD52+ клеток [13, 46]. Основным побочным эффектом является развитие ряда аутоиммунных повреждений ЩЖ (до 41% случаев в виде тиреотоксикоза и аутоиммунного тиреоидита), возникающих, как правило, в течение 5 лет с момента лечения, с пиком повреждений на третий год после первого введения препарата. Эти поражения получили название алемтузумаб-индуцированной болезни Грейвса [3, 12, 13, 46].

Активное применение противоопухолевых средств, также вызывают Гипертиреозы: интерлейкин-2 (применяют для лечения метастатической карциномы почек и метастатической меланомы), сорафениб (ингибитор протеинкиназы, используется для лечения рака печени, распространенного рака почек и молочной железы), интерфероны и т.д. [3, 35, 40].

Лечение гипертиреозов проводится антигормональными препаратами. В терапию часто добавляют  $\beta$ -адреноблокаторы, которые не только снижают ЧСС, но и угнетают превращение  $T_4$  в  $T_3$  [8, 40].

Не леченный тиреотоксикоз или передозировка препаратов с активностью гормонов ЩЖ может вызвать тиреотоксический криз, который приводит к психозу, летальной аритмии и другим опасным осложнениям [3, 7, 40].

К распространенным патологиям ЩЖ относятся и тиреоидиты [3, 14, 31, 37, 40]. Воспаление ЩЖ может быть вызвано вирусной или

бактериальной инфекцией, аутоиммунным воспалением и др. факторами [3, 40, 45]. Как правило, воспалительный процесс вначале приводит к гипертиреозу, а спустя некоторый период времени развивается гипотиреоз [40].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) это довольно распространенное заболевание, на долю которого приходится 46% заболеваний ЩЖ. Характерным ранним симптомом данного заболевания, является увеличение ЩЖ, нарушения глотания, кашель ощущение сдавления, напряжения или боли на передней поверхности шеи [3, 40].

У женщин в послеродовом периоде, обычно через 3–4 месяца после родов, может возникнуть бессимптомный лимфоцитарный тиреоидит [3, 34]. Он начинается с гипертиреоидной фазы, когда щитовидная железа увеличивается без боли или болезненности. Затем у женщины развивается гипотиреоз, после которого возникает эутиреоидное состояние [3, 40].

Лечение включает использование глюкокортикостероидов, коррекцию гормонального состояния ЩЖ [3, 8, 40].

Среди онкологических заболеваний ЩЖ выделяют папиллярный рак (80–90 % случаев рака ЩЖ), фолликулярный рак (10 % случаев рака ЩЖ), медуллярный рак (4% случаев) и анапластический рак (2% случаев) [3, 8, 32, 40].

## **1.2. Фармакологическая коррекция заболеваний щитовидной железы**

В лечении заболеваний ЩЖ, помимо хирургических и радиологических методов лечения, широко применяются целый ряд лекарственных средств, влияющих на функциональное и структурное состояние ЩЖ [3, 8, 40].

Заместительная терапия гормонами ЩЖ – это терапия первого выбора независимо от причины гипертиреоза и его типа (первичный, центральный, периферический) [6, 8].

При гипотиреозах, особенно после резекции ЩЖ в целях заместительной терапии применяют препараты на основе левотироксина натрия (прогормон), который превращается в  $T_3$ ; лиотиронина (трийодтиронин) и, значительно реже метаболита  $T_3$  – тиратрикола, которые и оказывают эффекты характерные для тиреоидных гормонов [3-8, 40, 46]. При назначении левотироксина уровень  $T_3$  в плазме крови увеличивается постепенно, в течение нескольких недель [3-8, 40].

Как правило, лечение начинают с использования малых доз препаратов. Терапию корректируют каждые 4-6 недель, пока не будет достигнута необходимая доза препарата, которая обеспечивает уменьшение проявления симптомов гипотиреоза. Необходимо помнить, что как избыточная, так и недостаточная доза левотироксина натрия, даже в случае субклинического гипотиреоза, может привести к возникновению потенциально опасных побочных реакций [4, 6, 8, 46]. Стартовая суточная доза левотироксина зависит от уровня ТТГ в сыворотке крови, возраста пациента и сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой патологии [6, 8].

Левотироксин также используют при лечении рака ЩЖ (супрессивная терапия), при эутиреоидном зобе [3, 8, 40, 46].

Американская «Ассоциация щитовидной железы» рекомендует применение левотироксина (1 мкг/кг массы тела) у женщин СГТ [3, 40]. По их мнению последующая нормализация уровня ТТГ в крови ( $\leq 3,0$  мМЕ/мл) приведет к нормализации фертильности [40].

Лiotиронин (L-трийодтиронин) обладает малым периодом полураспада и его прием обуславливает резкие подъемы уровня  $T_3$  в сыворотке, что может увеличивать риск аритмий [3, 8, 46].

Препараты калия йодида (йодомарин и др.) используют для профилактики и легких проявлениях йододефицита [3, 4, 8]. Важными свойствами калия йодида в больших дозах является его способность предупреждать накопление радиоактивного йода в ЩЖ [3, 4, 8, 6].

Высокие дозы йода по принципу обратной связи могут вызвать гипотиреоидное состояние. Однако они могут спровоцировать и так называемый «йодный шторм», поэтому их применяют крайне осторожно [3].

Антагонистами гормонов ЩЖ являются антитиреоидные препараты, уменьшающие уровень гормонов ЩЖ в организме. Следует помнить, что антитиреоидные средства снижают не только повышенный, но и нормальный уровень ТГ, поэтому их применение без должного контроля может приводить к развитию тяжелого гипотиреоза и микседематозной комы [8, 40, 46].

По механизму действия антитиреоидные средства классифицируют на [4, 8]:

1. Лекарственные средства, нарушающие синтез тиреоидных гормонов (тионамиды – тиамазол, карбимазол, метилтиоурацил, пропилтиоурацил);
2. Лекарственные средства, ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов (йод, йодиды, карбонат лития);
3. Лекарственные средства, нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов – ионные ингибиторы (калия перхлорат, тиоцианаты, нитраты);
4. Лекарственные средства, разрушающие фолликулы щитовидной железы (радиоактивный йод).

Выбор антитиреоидного препарата зависит от самого заболевания (титеотоксикоз, АИТ и др.), его стадии и сопутствующей патологии.

Тионамиды (препараты тиомочевины) являются препаратами первого ряда для терапии гипертиреоза. Они снижают активность йодпероксидазы, а также конкурируют с остатками тирозина в молекуле тиреоглобулина в процессах окисления йода [4, 8, 46].

Тиамазол является активным лекарственным ингредиентом, а карбимазол является неактивным соединением, но после абсорбции в ЖКТ он полностью превращается в активную форму (тиамазол) и оказывает соответствующее терапевтическое действие [4, 46].

Пропилтиоурацил тормозит превращение тирозина в трийодтиронин, имеет меньшую растворимость [8, 46]. По сравнению с тиамазолом и

карбимазолом, он имеет больше побочных эффектов, но в сравнении с тиамазолом он в 4 раза слабее проходит через плаценту [8, 46].

В настоящее время пропилтиоурацил применяют крайне редко, в основном в терапии гипертироза у беременных в первом триместре и в случае индивидуальной непереносимости тиамазола у больных, отказывающихся от других методов лечения [3, 8, 46].

Калия перхлорат относят к подгруппам ионных ингибиторов - препарат уменьшает активный захват йода ЩЖ. Его используют при тиреотоксикозе легкой и средней степени в случаях непереносимости других препаратов. Калия перхлорат часто вызывает апластическую анемию. Поэтому сейчас он практически не применяется [3, 8, 46].

При некоторых формах гипертиреоза применяют радиоактивный йод ( $^{131}\text{I}$  или  $^{132}\text{I}$ ). Как известно, йод является предшественником тироксина [3, 4, 8, 40]. Радиоактивная форма йода  $^{131}\text{I}$  или  $^{132}\text{I}$  захватывается натрий-йодным симпортером аналогично органическому йоду, поступает в фолликулярный эпителий ЩЖ и накапливается в связанном с тиреоглобулином виде в фолликулах [3, 8]. Деструкция тироцитов ЩЖ развивается под влиянием  $\beta$ -излучения и в меньшей степени –  $\gamma$ -излучения, что в конечном итоге приводит к снижению объема ЩЖ [3, 8].

Период полураспада данных изотопов  $^{131}\text{I}$  – 8 дней, а  $^{132}\text{I}$  – 2-3 часа. Тиреостатический эффект развивается через 1-3 месяца применения. В США это наиболее применяемый метод терапии болезни Грейвса [3, 8, 40].

В тяжелых случаях гипертиреоза, при раке ЩЖ, зобе IV-V степени используют хирургические и радиохирургические методы лечения [3].

Однако, несмотря на успехи фармакотерапии заболеваний ЩЖ, следует помнить и о побочных реакциях лекарственных препаратов, применяемых при ТЗС. Изучения побочных реакций данных лекарственных средств и посвящена данная работа.

## Выводы к разделу 1

1. Во всем мире отмечается тенденция к росту числа заболеваний щитовидной железы.
2. Достаточно актуальной остается проблема фармакобезопасности препаратов, применяющихся в терапии ТЗС, а также других средств, влияющих на её функциональное состояние.
3. При применении препаратов с потенциальной тиреоидотоксичностью нужно чаще проводить контроль состояния щитовидной железы и исследовать уровень антител к ЩЖ, чтобы своевременно предупредить и уменьшить риск ятрогенных гипертиреозов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На первом этапе наших исследований был проведен сравнительный анализ наличия и ассортиментных позиций препаратов, применяемых для лечения ТЗС в Украине и Марокко. Исследования было проведено с использованием ресурсов Государственного реестра лекарственных средств Украины [1]. Данные о наличии тиреотропных препаратов на фармацевтическом рынке Марокко были проверены с использованием ресурса VIDAL: la base de référence sur les médicaments [46].

На втором этапе исследований было проведено анкетирование 30 студентов старших курсов НФаУ по вопросам рационального применения и фармакобезопасности препаратов применяемых при ТЗС, а также препаратов, которые могут вызвать дисфункцию ЩЖ.

Для этого нами была разработана анкета, в которой были вопросы общего характера (возраст, пол, образование) и специального характера относительно фармакобезопасности препаратов, используемых при ТЗС.

### **АНКЕТА для студентов старших курсов**

#### **«Фармакобезопасность препаратов, применяемых для лечения тиреоидозависимых состояний»**

1. Укажите ваш возраст: 18-25 лет    26-30 лет    31-36 лет    старше 36 лет
2. Укажите ваш пол : Мужской            Женский            Не скажу
3. Образование: Второе высшее            Неоконченное высшее
4. Функциональной задачей фармацевта является участи в системе фармаконадзора. Какие функции фармаконадзора вам известны? (выберите несколько ответов):  
 А. выявление, сбор информации о побочных реакциях (ПР)/ отсутствии эффективности (ОЭ) лекарственных средств (ЛС), неблагоприятных событий после иммунизации (НСПИ)/туберкулинодиагностики;

В. оценка и изучение побочных реакций ЛС/ОЭ, неблагоприятных событий после иммунизации (НСПИ)/туберкулинодиагностики предотвращения побочных реакций ЛС/ОЭ;

С. оценка неблагоприятных событий после иммунизации (НСПИ)/туберкулинодиагностики;

Д. другие вопросы, связанные с безопасностью и эффективностью применения ЛС, вакцин, туберкулина.

5. Укажите фармакологические группы лекарственных средств, которые используются при гипотиреозе \_\_\_\_\_

6. Укажите фармакологические лекарственных средств, которые используются при тиреотоксикозе \_\_\_\_\_

7. Укажите фармакологические группы лекарственных средств, которые используются при спорадическом зобе \_\_\_\_\_

8. Укажите наиболее типичные побочные эффекты при применении левотироксина \_\_\_\_\_

9. Укажите наиболее типичные побочные эффекты при применении тионамидов \_\_\_\_\_

10. Укажите наиболее типичные побочные эффекты при применении препаратов калия йодида при лечении тиреоидозависимых состояний \_\_\_\_\_

11. Укажите наиболее типичные побочные эффекты при применении  $\beta$ -адреноблокаторов, применяемых при лечении тиреоидозависимых состояний \_\_\_\_\_

12. Перечислите препараты/группы препаратов, которые могут вызвать гипотиреоз (кроме тиреотропных средств) \_\_\_\_\_

Перечислите препараты/группы препаратов, которые могут вызвать гипертиреоз (кроме тиреотропных средств) \_\_\_\_\_

14. Оцените свой уровень знаний о группе средств для тиреоидозависимых состояний:

Хорошие      Удовлетворительные      Поверхностные

15. При возможности углубленного изучения данной темы, какие темы вызывали бы у Вас наибольший интерес?

- Клинические проявления заболеваний и методы их профилактики
- Механизмы действия и фармакологические особенности препаратов
- Ассортимент препаратов
- Возможности применения препаратов у беременных и кормящих
- Не интересует вообще
- Не знаю
- Другое

При обсуждении ответов респондентов мы подсчитывали количество ответов по каждому пункту анкеты как в абсолютных значениях, так и в процентах.

На третьем этапе наших исследований были проанализированы побочные реакции (ПР) препаратов, применяемых для лечения ТЗС в г. Харьков и Харьковской области, которые были переданы ГП «Государственный экспертный центр» МЗ Украины за период 2016-2021 гг. [2].

Информацию о случаях ПР была получена методом спонтанных сообщений от лечебно-профилактических учреждений г. Харькова и Харьковской области при пассивном фармаконадзоре с использованием ресурсов автоматизированной информационной системы фармаконадзора (АИСФ).

Информация о случаях ПР препаратов данных групп была сопоставлена с данным о ПР международной системы VigAccess [47].

## Выводы к разделу 2

1. На первом этапе исследования был проанализирован и фармацевтический рынок Украины и Марокко по наличию препаратов для лечения ТЗС.

2. На втором этапе нашей работы была разработана анкета и проанкетировано 32 студентов старших курсов по вопросам фармакобезопасности при использовании препаратов для лечения ТЗС.

3. На третьем этапе были проанализированы случаи ПР препаратов для лечения ТЗС в Харьковской области за период 2014-2023 годы и сопоставлены с базами VigiAccess.

### РАЗДЕЛ 3

#### СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Анализ фармацевтического рынка препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний в Украине и Марокко

На первом этапе наших исследований нами был проанализировано наличие препаратов (класс - H03A Тиреотропные препараты) на фармацевтическом рынке Украины и Марокко и применяемых для лечения тиреоидозависимых состояний [1, 4, 46]. Результаты исследований представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

#### Наличие препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний на фармацевтическом рынке Украины и Марокко

Код препарата по АТС- классификации и INN-препарата	Украина	Марокко
1	2	3
<b>H03AA Тиреоидные гормоны</b>		
H03A A01 Левотироксин натрий	+	+
H03A A02 Лиотиронин натрия	-	+
H03A A03 Комбинации левотироксина и лиотиронина	-	+
H03A A04 Тиратрикол	-	+
<b>V04CJ - Исследования функции щитовидной железы</b>		
V04C J02 - Протирелин	-	+
<b>H03B Антитиреоидные средства</b>		
<b>H03BA Производные тиоурацила</b>		
H03B A01 Метилтиоурацил	-	-
H03B A02 Пропилтиоурацил	-	+

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3
H03B A03 Бензилтиоурацил	-	+
H03BB Серосодержащие производные имидазола (тионамиды)		
H03B B01 Карбимазол	+	+
H03B B02 Тиамазол	+	+
H03BC Перхлораты		
H03B C01 Перхлорат калия	-	-
H03B X Другие антигипотиреоидные препараты		
H03B X01 Дийодтирозин	+	+
H03C Препараты йода, применяемые при заболеваниях щитовидной железы		
H03C A Калия йодид	+	+

По данным Государственного реестра лекарственных средств Украины на 15.12.2023 год было зарегистрировано 63 препарат для лечения заболеваний щитовидной железы. В Марокко на 2024 год имеется 83 препарата для лечения данной патологии.

В результате проведенного анализа установлено, что из группы H03A А -тиреоидные гормоны, на фармацевтическом рынке Украине присутствуют лишь препараты левотироксина натрия и, в отличие от Марокко, полностью отсутствуют препараты тиратрикола, лиотиронина натрия и комбинированные препараты – левотироксин + лиотиронин (табл. 3.1).

Если учесть, что тиратрикол применяется преимущественно в онкологии т.е. при раке щитовидной железы, то отсутствие в системе регистрации и на фармрынке Украины лиотиронина делает весьма затруднительной терапию больных с гипотиреозом и эутиреоидным зобом при наличии у них индивидуальной непереносимости левотироксина (трийодтиронины).

Кроме того, в Украине отсутствует препарат протирелин, который является синтетическим аналогом эндогенного пептида - тиреотропин-рилизинг гормона и используется для диагностики уровня поражения при гипотиреоидных состояниях.

Из группы антитиреоидных средств, в Украине отсутствуют все препараты производные тироурацила, в то время как в Марокко зарегистрирован пропилтиоурацил.

Как известно, производные тироурацила блокируют тиреопероксидазу, в результате чего выработка  $T_4$  и  $T_3$  уменьшается. Применение пропилтиоурацила способствует более быстрому наступлению эутиреоза, что используется при осложненном тиреотоксикозе. Кроме того, он в меньшей степени, чем тиамазол проникает через плацентарный барьер и в материнское молоко, что делает пропилтиоурацил препаратом выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных. Однако у препарата есть много побочных эффектов и в странах ЕС он не применяется.

Следует учесть, что и в Украине, и в Марокко отсутствуют препараты перхлората калия, так как на сегодняшний день он устарели.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в Украине недостаточно представлен ассортимент препаратов с активностью тиреоидных гормонов и почти полностью отсутствуют препараты для диагностики функции щитовидной железы.

Из антитиреоидных препаратов, и в Украине, и в Марокко зарегистрированы серосодержащие производные имидазола – карбимазол и тиамазол, а из прочих средств, применяемых при заболеваниях щитовидной железы широко представлены препараты калия йодида (табл. 3.1).

Наибольшее количество препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний приходится на группу H03A A - тиреоидные гормоны (рис. 3.1).

В Украине из всех зарегистрированных препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы 47,61% составляют препараты

левотироксина. Антитиреоидные средства составляют 17,46%, препараты калия йодида составляют 35% зарегистрированных средств (рис. 3.1).

В Марокко 81,9% зарегистрированных препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы приходится на группу Н03А А, причем препараты левотироксина составляют 79,5% от всех зарегистрированных препаратов данного класса. Более 7,22% приходится на антитиреоидные средства и 8,4% на препараты калия йодида (рис. 3.1).

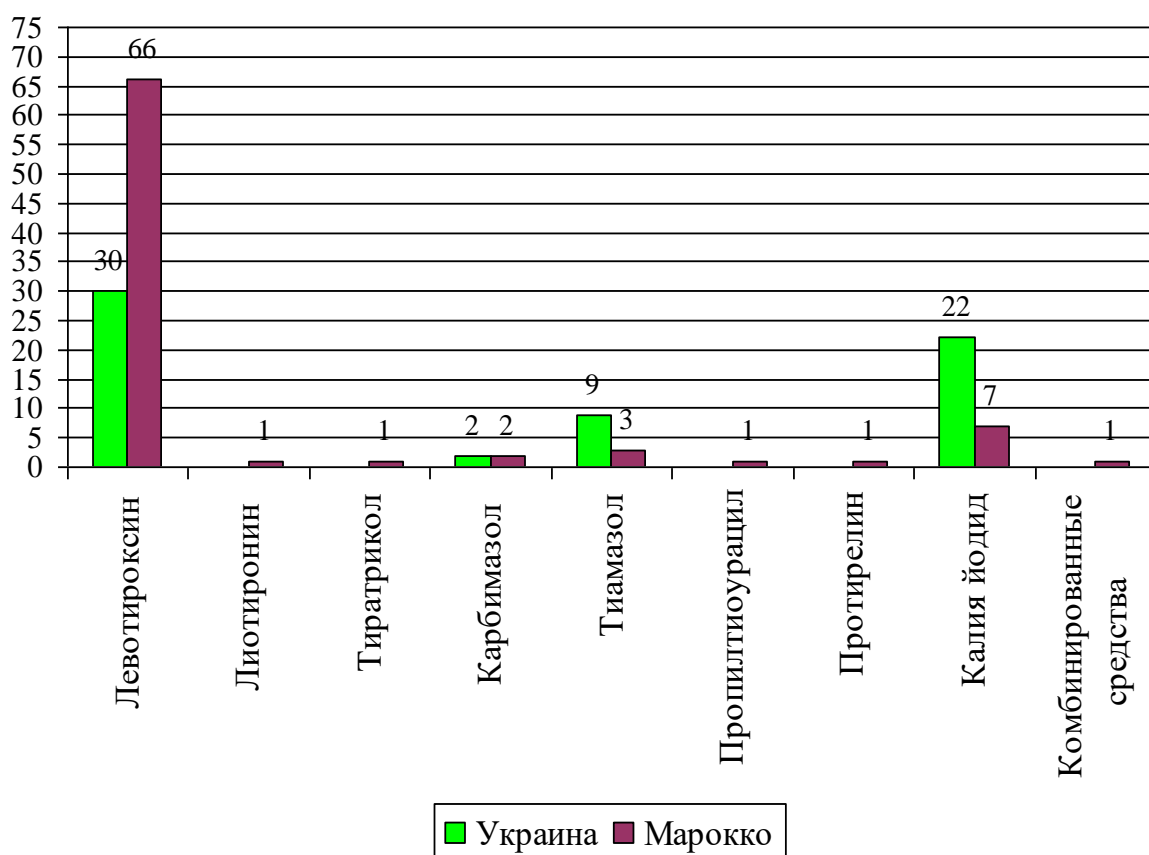


Рис. 3.1. Препараты для лечения тиреоидозависимых состояний, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Украины и Марокко

Комбинированные препараты и протирелин составили по 1,2% всех препаратов, используемых для лечения ТЗС.

Таким образом можно сделать вывод о том, что в сравнении с Марокко, в Украине больший сегмент рынка приходится на препараты антитиреоидного действия, что очевидно связано с различной частотой встречаемости гипертиреоза и тиреотоксикоза.

Анализ зарегистрированных на фармрынке препаратов для лечения заболеваний ЩЖ показал, что (табл. 3.2), что в Украине из 63 препаратов для лечения ТЗС: 31 препарат был производства Украины, 29 стран Евросоюза, 2 производства Китая и 1 Индии.

Таблица 3.2

**Распределения препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы по странам-производителям**

Препарат	Украина	Страны ЕС	Индия	Китай	Всего
Левотироксин	9	21			30
Тиамазол	3	3	1	2	9
Карбимазол		2			2
Калия йодид	19	3			22
Всего	31	29	1	2	63

47,6% всех зарегистрированных препараты приходится на препарата левотироксина, 34,9% - препараты калий йодида, 14,2% препараты тиамазоли и лишь 3,14% на препараты карбимазола.

Среди препаратов левотироксина наибольшее число зарегистрированных ЛС являются препаратами, произведенными в странах ЕС, а препараты карбимазола зарегистрированы только производства ЕС.

Препараты тиамазола и калия йодида на фармацевтическом рынке Украины произведены в Украине, странах ЕС, Индии и Китае.

Таким образом можно сделать вывод малом числе зарегистрированных препаратов на основе карбимазола, особенно если учесть что они заявлены в регистрацию лишь от одного производителя.

### 3.2. Анализ результатов анкетирования студентов старших курсов по вопросам фармакобезопасности препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний

Исследования по изучению осведомленности о вопросах фармакобезопасности препаратов для лечения ТЗС, проводили путем обработки ответов респондентов, полученных при осуществлении анонимного опроса согласно разработанной нами анкете. Всего были получены ответы на поставленные вопросы анкеты, состоявшей из двух частей, от 32 респондентов.

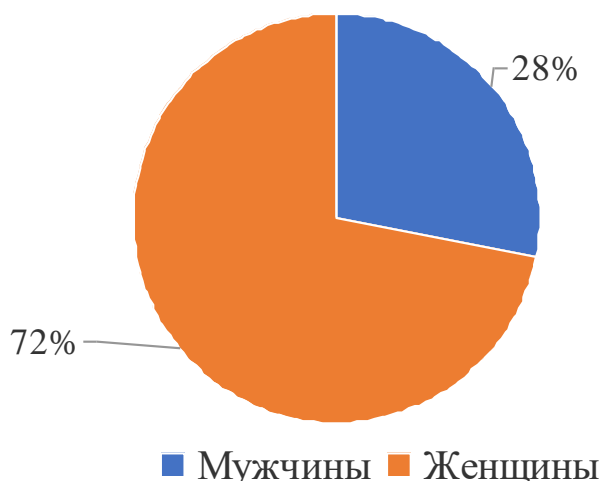


Рис. 3.2. Распределение респондентов по полу

В исследовании (рис. 3.2) приняло участие 9 мужчин (28%) и 23 женщины (72%). Возрастной ценз респондентов составил (рис. 3.3.) 18-25 лет (94%) и 26-30 лет (6%). Все 100% проанкетированных имели неоконченное высшее образование (29 – студенты 5 курса, 3 – студенты 4 курса).

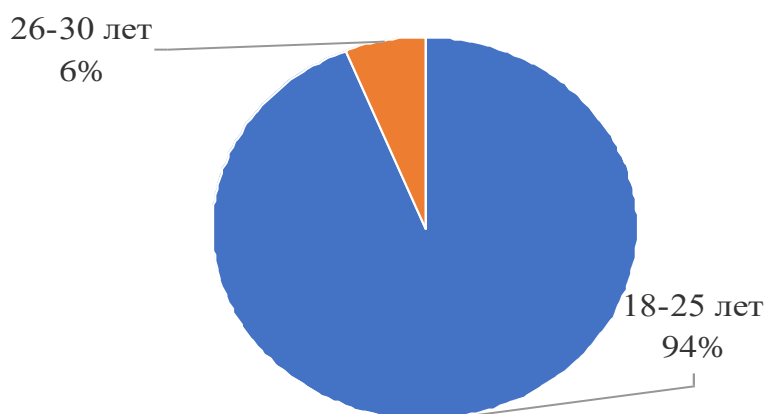


Рис.3.3. Распределение респондентов по возрасту

На вопрос о задачах фармаконадзора правильный ответ А - выявление, сбор информации о ПР)/ ОЭ ЛС, неблагоприятных событий после иммунизации /туберкулинодиагностики указали 63% опрошенных; неполный ответ В (оценка и изучение побочных реакций ЛС/ОЭ, неблагоприятных событий после иммунизации (НСПИ)/туберкулинодиагностики предотвращения побочных реакций ЛС/ОЭ) и С (оценка неблагоприятных событий после иммунизации (НСПИ)/туберкулинодиагностики) привели соответственно, 34% и 3%, соответственно.

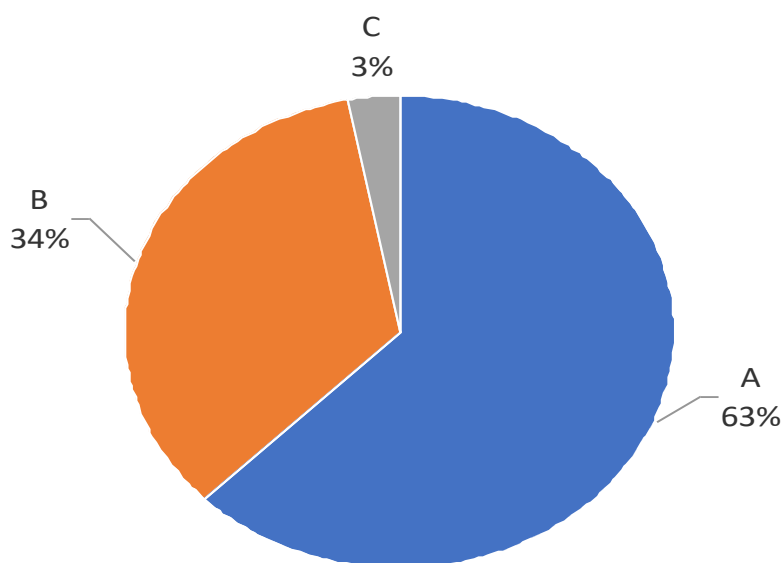


Рис. 3.4. Задачи фармаконадзора

На вопрос о том, какие лекарственные средств, используемые при гипотиреозе, все опрошенные (100%) указали левотироксин, 15,6% (5 респондентов) указали комбинированные средства и лиотиронин.

В ответе на вопрос о том, какие лекарственные средства используются при тиреотоксикозе, 100% респондентов назвали мерказолил и радиоактивный йод, 21,8% - пропранолол и только 6,25% указали карбимазол, калия йодид и др. (рис. 3.5).

Данный результат свидетельствует о необходимости более углубленного изучения данной темы.

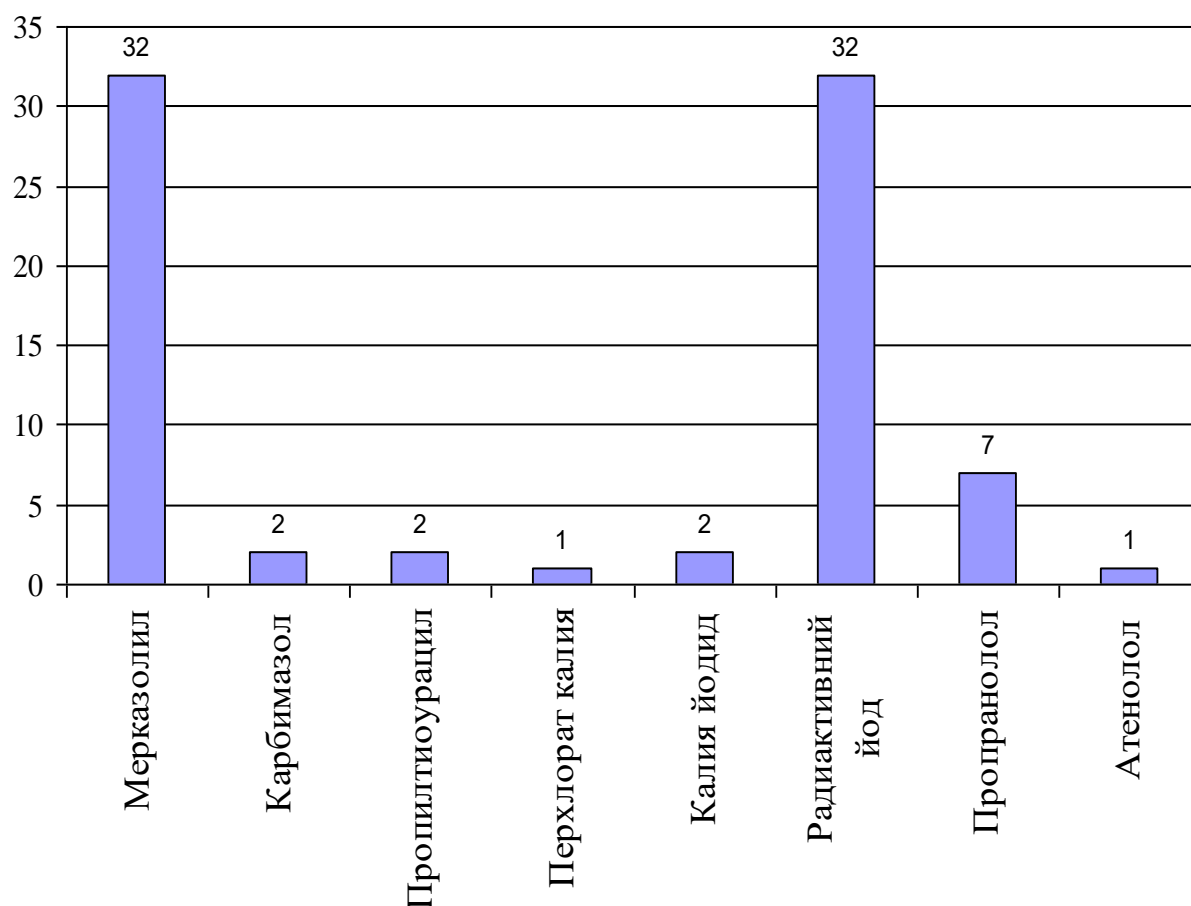


Рис. 3.5. Группы лекарственных средств, которые используются при тиреотоксикозе

На вопрос о применении препаратов при спорадическом зобе, все 100% опрошенных указали препараты йодистого калия.

Среди типичных побочных эффектов левотироксина все анкетированные указали аллергические реакции (100%), тахикардию, бессонницу, при этом не указаны головная боль, нарушения менструального цикла и мышечная слабость.

Среди побочных эффектов тионамидов никто не указал типичные ПР - миелотоксичность (агранулоцитоз), диспепсию. 100% опрошенных указали аллергические реакции, 53,1% указали дерматит и лишь 6,2 отметили панкреатит (рис. 3.6).

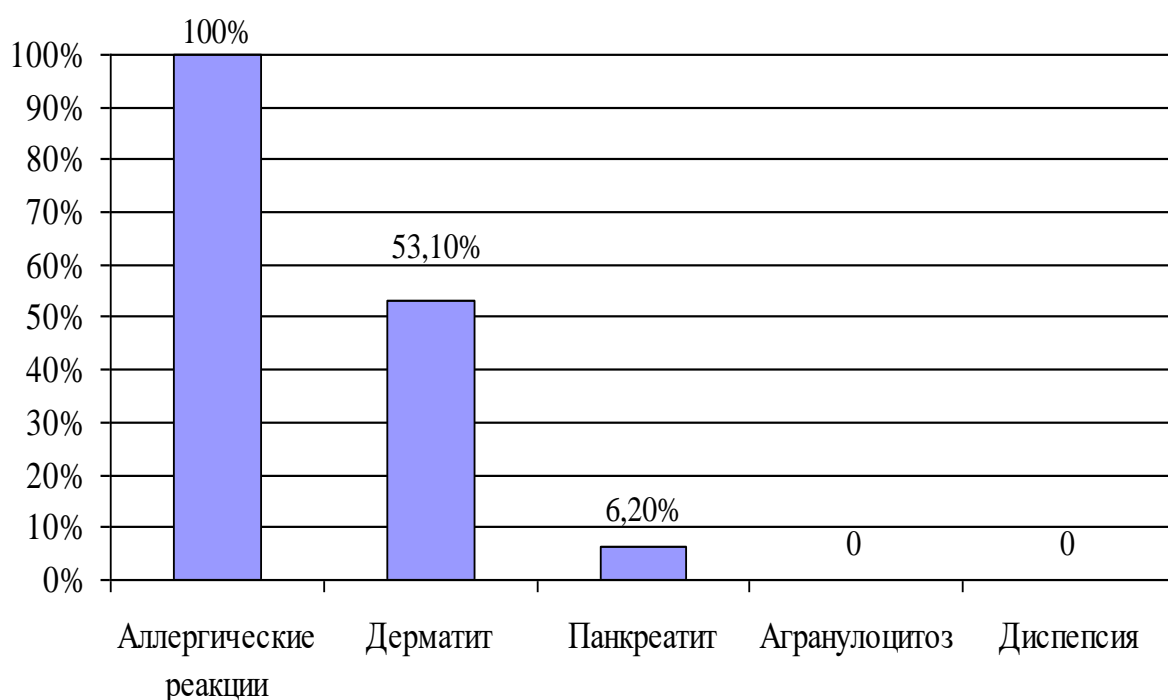


Рис. 3.6. основные побочные эффектов тионамидов

Среди ПР препаратов калия йодида при лечении тиреоидозависимых состояний 100% опрошенных указали явления йодизма, тахикардию, но никто не указал зобогенный эффект.

На вопрос о наиболее типичные побочные эффекты при применении  $\beta$ -адреноблокаторов, применяемых при лечении ТРС, 100% указали аллергические реакции, гипотензию и бронхоспазм, 68,7% отметили брадикардию и лишь 28% указали на риск гипогликемии.

На вопрос, о препаратах/группах препаратов, которые могут вызвать гипотиреоз (кроме тиреотропных средств) лишь 15% респондентов указали препараты, которые могут вызвать эту патологию (карбамазепин, вальпроевая кислота, топирамат и др.).

В тоже время при ответе на вопрос о препаратах, которые могут вызвать гипертиреоз, 100% указали амиодарон, 40% указали на йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.

На наш взгляд, это свидетельствует о недостаточной осведомленности респондентов о потенциальном риске медикаментозных тиреопатий.

62,5% респондентов оценили свои знания о группе средств для тиреоидозависимых состояний как удовлетворительные, 37,5 % как поверхностные. 100% проанкетированных хотели бы получить больше информации о фармакологических особенностях препаратов и ассортименте препаратов, 31,25% хотели бы расширить свои знания о методах профилактики и клинических проявлениях патологии ЩЖ.

Таким образом, результаты анкетирования показали необходимость более углубленного изучения вопросов фармакобезопасности тиреотропных средств и акцентирования внимания на возможности тиреопатий при использовании препаратов разных групп.

В плане рекомендаций можно предложить увеличить количество часов при изучении образовательной компоненты «Побочное действие лекарств».

### **3.3. Побочные эффекты препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний (данные мониторинга побочных реакций в г. Харьков и Харьковской области)**

Одной из задач наших исследований было оценить данные карт-сообщений о случаях ПР тиреотропных средств в г. Харьков и Харьковской области за период 2016-2021 гг. За период 2016-2021 гг. из лечебно-профилактических учреждений г. Харькова и Харьковской области в ГП

«Государственный экспертный центр МЗ Украины» поступило 13958 валидных карт-сообщений о случаях ПР ЛС, из которых на группу Н03-Тиреотропные средства [3] поступило 17 карт-сообщений, что составило 0,12% от всех ПР. Это позволяет считать ПР препаратов данной группы очень редкими.

Наибольшее число карт-сообщений (рис. 3.7) пришлось на препараты левотироксина (76,4%) и тиамазола (17,6%).

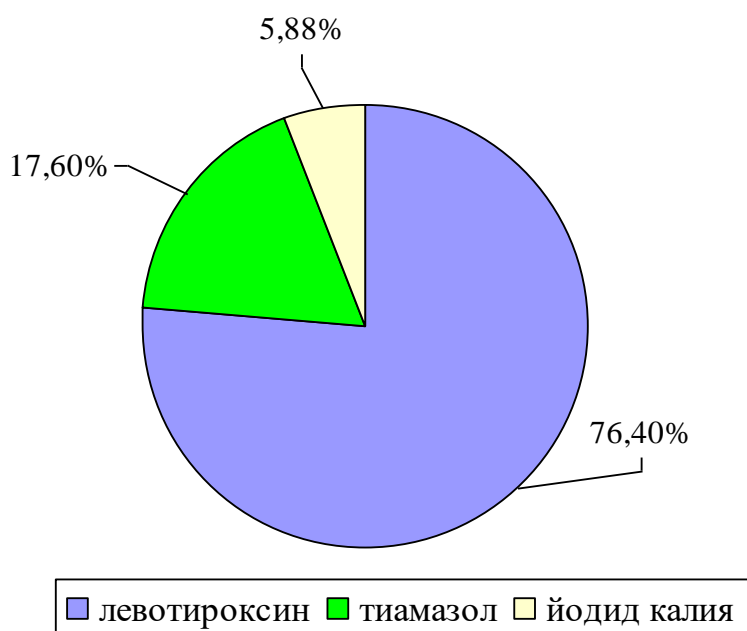


Рис. 3.7. Распределение карт-сообщений о ПР тиреотропных препаратов

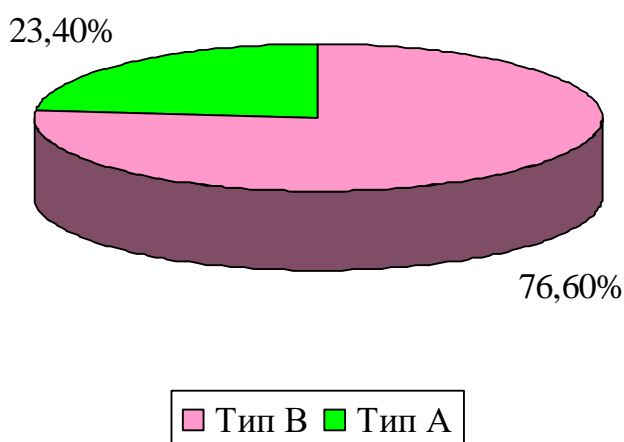


Рис. 3.8. Распределение карт-сообщений о ПР тиреотропных препаратов в зависимости от типа реакции

Таблица 3.2.

**Побочные реакции тиреотропных препаратов, выявленные при  
проведении фармаконадзора\***

Проявления побочной реакции	Левотироксин	Тиамазол	Калия йодид
Кожный зуд	1	2	
Крапивница	7	2	
Покраснение кожи	6	2	
Головная боль	7		1
Тошнота	1	1	
Диарея	1		
Нарушения ритма сердца	2		
Боли в суставах		1	
Бессонница	4		1
Сонливость	1		
Слабость	1		
Снижение температуры тела	1		
Повышение температуры тела	1		

\* - количество сигналов, приведенных при описании ПР в картах-сообщениях

Как видно из данных, приведенных на рис. 3.8, 76,6% побочных реакций относилось к типу В (к ним относят иммуноаллергические ПР лекарственных средств, не зависящие от дозы).

Реакции типа А (дозозависимые ПР, характерные для данной группы) встречались в 23,4% случаев. Следует отметить, что при использовании препаратов данной группы серьезных ПР зарегистрировано не было.

Также установлено, что все ПР относились к предусмотренным ПР (т.е. характер и их проявления соответствовали заявленным в инструкции к медицинскому применению).

Установлено, что после приема левотироксина нарушения со стороны кожи и подкожных тканей чаще всего проявлялись в виде покраснения, кожного зуда и сыпи по типу крапивницы а также проявлений бессонницы (табл. 3.2).

Одна карта-сообщение о ПР, в которой описывалось развитии слабости, сонливости, снижения температуру тела при применении левотироксина относилась к ребенку 7 месяцев, у которого был врожденный гипотиреоз без зоба (код ко МКБ - Е 03.1), поэтому, на наш взгляд, и возникла данная парадоксальная реакция на препарат.

Остальные случаи, при которых были описаны ПР, были у взрослых в возрасте от 23-65 лет, у которых применение левотироксина было связано с наличием нетоксического одноузлового зоба, нетоксического многоузлового зоба и постинфекционного гипотиреоза (постгриппозный). Все эти назначения соответствовали инструкции медицинского применения препарата и были оправданы.

Длительность применения левотироксина в случаях, где были описаны реакции типа В (69,2% от всех ПР данного препарата) составила от 12 часов до 2 суток. Сроки проявления ПР типа А были различными – от 5 дней до 2 месяцев.

Методами коррекции возникших ПР левотироксина была отмена препарата (9 случаев), уменьшение дозы (3 случаев), назначение сопутствующей коррекционной терапии (пропранолол, седатики, антигистаминные средства, замена препарата).

При использовании препаратов тиамазола было выявлено, что среди побочных реакций на препарат, чаще всего были аллергические реакции (ПР типа В), которые проявлялись в виде крапивницы, кожного зуда, покраснений кожи (см. табл. 3.2) и проявлялись в течение первых 24 часов после применения препарата.

Также были описаны боли в суставах и тошнота, которые также являются типичными побочными реакциями для данного препарата. Эти ПР возникали через 5 дней применения препарата. Показанием к применению препаратов тиамазола был тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом, что соответствует профилю применения препарата.

Методами коррекции была отмена препарата при развитии аллергических реакций, уменьшение дозы, назначение корректирующей сопутствующей фармакотерапии.

При использовании препаратов калия йодида побочными реакциями были бессонница и головная боль (реакции типа А). Методами коррекции во было уменьшение дозы и кратности применения препарата (табл. 3.2).

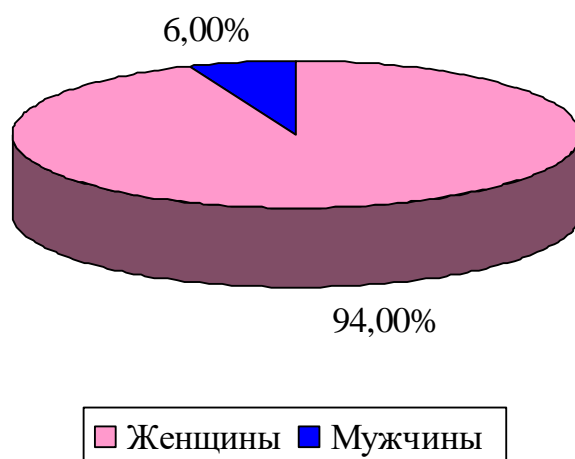


Рис. 3.9. Распределение карт- сообщение о ПР тиреотропных препаратов в зависимости от пола пациентов

94% побочные реакций при применении препаратов отмечались у женщин, 6% у мужчин, что соответствует распределению заболеваемости данной патологией.

Следующим этапом нашей работы было сравнение имеющихся случаев ПР группы в Харькове и Харьковской области с данными международного агентства по фармаконадзору – VigiAccess. Данная база данных была запущена ВОЗ в 2015 г. для обеспечения публичного доступа к информации в VigiBase (глобальной базе данных ВОЗ) [47].

Установлено, что по препарату карбимазола в VigiAccess было зарегистрировано 7763 сообщения. Основными проявлениями были нарушения со стороны системы крови – 17% от всех ПР препарата: агранулоцитоз, нейтропения. Вторым по частоте встречаемости проявлений ПР были повышение температуры, слабость, астения и головная боль (9%) и расстройства гепатобилиарной системы (6% всех ПР препаратов) – холестаз, горечь во рту, тошнота. Остальные ПР встречались редко, менее 2%. Данных по ПР препаратов карбимазола во время проведения мониторинга не установлено.

По ПР тиамазола в базах VigiAccess зарегистрировано 15783 сообщений. Из них основными проявлениями были нарушения со стороны системы крови: агранулоцитоз, нейтропения (8%), нарушения функции ЖКТ и печени (холестатический гепатит, горечь во рту, тошнота) – 10%, общие расстройства (слабость, астения, боли в суставах) – 9%. Остальные ПР встречались менее 2%.

По данным проведенного нами мониторинга, ПР тиамазола были изменения со стороны ЖКИ, суставов и аллергические реакции. Данных со стороны изменений со стороны крови не отмечено. Очевидно это связано с слабой настороженностью врачей в отношении данной ПР и слабым лабораторным контролем при применении данного препарата.

Из группы препаратов, применяемых для лечения ТЗС больше всего сообщений, зарегистрированные в базах VigiAccess по левотироксину –

129929. К этим ПР относятся кожные ПР – 8% (алопеция, гипергидроз), мышечные спазмы, тремор – 8%, избыточное повышение уровня гормонов ЩЗ – 10%, изменения со стороны ССС – 5% (тахикардия, экстрасистолия), изменения со стороны ЖКТ – 8% (диарея, тошнота) и расстройства со стороны ЦНС (бессонница, избыточная раздражительность) – 9%.

По данным проведенного мониторинга, наибольшее число ПР по препарату отмечалось в виде аллергических и кожных реакций, а также со стороны ЦНС. Не было данных относительно негативного изменения гормонального при применении препарата, что очевидно связано со слабым лабораторным контролем.

По препаратам калия йодида в базах VigiAccess зарегистрировано 3796 сигналов. В основном они касались аллергических появлений (20% сообщений), неврологических изменений (нарушения сна, тремор, головная боль, повышенная раздражительность) – 5%, тахикардия (2%). При проведении мониторинга ПР аллергического типа при применении препаратов калия йодида не отмечалось

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в целом зарегистрированные ПР отвечают общей тенденции ПР, приведенных в базах ВОЗ. Отсутствие сообщений о специфических гематологических ПР некоторых препаратов для лечения ТЗС, возможно обусловлен либо недостаточной информированностью врачей о данных ПР, либо с недостаточной лабораторной диагностикой.

### Выводы к разделу 3

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в Украине отсутствуют препараты для диагностики функции щитовидной железы (протирелин).

2. Из группы H03A A -тиреоидные гормоны, на фармацевтическом рынке Украине присутствуют лишь препараты левотироксина натрия и, в отличие от Марокко, полностью отсутствуют препараты тиратрикола, лиотиронина натрия и комбинированные препараты – левотироксин + лиотиронин.
3. Результаты анкетирования 32 студентов старших курсов НФаУ показали необходимости более углубленного изучения вопросов фармакобезопасности тиреотропных средств и акцентирования внимания на возможности тиреопатий при использовании препаратов разных групп. В плане рекомендаций можно предложить увеличить количество часов при изучении образовательной компоненты «Побочное действие лекарств».
3. 94% побочные реакции при применении препаратов отмечались у женщин, что соответствует распределению заболеваемости данной патологией.
4. Побочные реакции препаратов, применяемых для лечения тиреоидозависимых состояний составили 0,12% от всех зарегистрированных ПР. Это позволяет считать ПР препаратов данной группы редко встречающимися.
5. Выявленные ПР препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний , зарегистрированные в процессе мониторинга в г. Харьков и Харьковской области, в целом отвечают общей тенденции ПР, приведенных в базах ВОЗ. Отсутствие сообщений о специфических гематологических ПР некоторых препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний, возможно обусловлен либо недостаточной информированностью врачей о данных ПР, либо с недостаточной лабораторной диагностикой.

## ВЫВОДЫ

1. Во всем мире отмечается тенденция к росту числа заболеваний щитовидной железы. Достаточно актуальной остается проблема фармакобезопасности препаратов, применяющихся в терапии тиреоидозависимых состояний, а также других средств, влияющих на функциональное состояние щитовидной железы.
2. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что в Украине отсутствуют препараты для диагностики функции щитовидной железы (протирелин).
2. Из группы H03A A -тиреоидные гормоны, на фармацевтическом рынке Украины присутствуют лишь препараты левотироксина натрия полностью отсутствуют препараты тиратрикола, лиотиронина натрия и комбинированные препараты – левотироксин + лиотиронин.
3. Результаты анкетирования 32 студентов старших курсов НФаУ показали необходимости более углубленного изучения вопросов фармакобезопасности тиреотропных средств и акцентирования внимания на возможности тиреопатий при использовании препаратов разных групп. В плане рекомендаций можно предложить увеличить количество часов при изучении образовательной компоненты «Побочное действие лекарств».
3. 94% побочные реакции при применении препаратов отмечались у женщин, что соответствует распределению заболеваемости данной патологией.
4. Побочные реакции препаратов, применяемых для лечения тиреоидозависимых состояний составили 0,12% от всех зарегистрированных ПР. Это позволяет считать ПР препаратов данной группы редко встречающимися.
5. Выявленные ПР препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний, зарегистрированные в процессе мониторинга в г. Харьков и Харьковской области, в целом отвечают общей тенденции ПР, приведенных в базах ВОЗ.

6. Отсутствие сообщений о специфических гематологических ПР некоторых препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний, возможно обусловлено либо недостаточной информированностью врачей о данных ПР, либо с недостаточной лабораторной диагностикой.

7. Результаты проведенного послерегистрационного мониторинга ПР препаратов для лечения тиреоидозависимых состояний могут быть полезными для специалистов по вопросам фармаконадзора.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.10.2023).
2. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд) / О. В. Матвеєва та ін. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 2. С. 78–84.
3. Ендокринологія : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / П. М. Боднар та ін. ; за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. 5-те вид., оновл. та допов. Вінниця : Нова книга, 2020. 536 с.
4. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).
5. Медицина за Девідсоном : принципи і практика : у 3 т. / за ред. С. Г. Ралстона та ін. 23-є вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 2. 777 с.
6. Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В. Дозозалежні ефекти левотироксину при серцевій недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2021. № 27 (2). С.100–109.
7. Підченко Н. С. Тиреотоксикоз. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування. Частина I. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28, № 2. С. 154-163.
8. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / за ред. проф. М. Д. Тронька. 2-е вид. переробл. і доповн. Київ : ТОВ «ДокторМедіа», 2010. 382 с.
9. Adverse event reporting in patients treated with thyroid hormone extract / R. T. Shrestha et al. *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23 (5). P.5 66-575.
10. Adverse events of immune checkpoint inhibitors (In German) / S. Foller et al. *Urologe A*. 2017. Vol. № 56 (4). P. 486-491.

11. Alam M. A., Quamri M. A., Sofi G., Ansari S. Update of hypothyroidism and its management in Unani medicine. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 2020. Vol. 10, № 32 (2). P.1-10.
12. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from european multiple sclerosis experts / T. Berger et al. *CNS Drugs.* 2017. Vol. 31(1). P. 33-50.
13. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features / N. Pariani et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103(8). P. 3010-3018.
14. Association of Depression and Anxiety Disorders with Autoimmune Thyroiditis : A Systematic Review and Meta-Analysis / E.-M. Siegmann et al. *JAMA Psychiatry.* 2018. № 75. P. 577-584.
15. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000. Vol. 160. P. 526–534.
16. Chua M. W. J., Mok S. F. Amiodarone Induced Thyrotoxicosis and Treatment Complications in a Man With Cyanotic Congenital Heart Disease : A Case Report. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. № 7. P. 43-57.
17. Depression, Sexual Dysfunction and Sexual Quality of Life in Women with Infertility / Z. Shahraki et al. *BMC Women's Health.* 2018. Vol. 18, № 92. P. 8-19.
18. European Thyroid Association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy / I. Muller et al. *Eur. Thyroid J.* 2019. Vol. 8 (4). P. 173-185.
19. Gerdes A. M. Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation.* 2010. Vol. 122 (4). P. 385-393.
20. Iodine consumption in France. National results of the Thyromobile project in a population of schoolchildren aged 6-14 years / P. Caron et al. *Ann Endocrinol.* 1996. Vol. 57. P. 228–233.

21. Kahaly G. J., Dillmann W. H. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005. Vol. 26. P. 704-728.
22. Kapil U. Health consequences of iodine deficiency. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2007. Vol. 7 (3). P. 267-272.
23. Kelderman-Bolk N., Visser T. J., Tijssen J. P., Berghout A. Quality of Life in Patients with Primary Hypothyroidism Related to BMI. *European Journal of Endocrinology.* 2015. Vol. 173. P. 507-515.
24. Laurberg P., Andersen S., Bülow Pedersen I., Carlé A. Hypothyroidism in the elderly : pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 2005. Vol. 22 (1). P. 23-38.
25. Loh H. H., Lim L. L., Yee A., Loh H. S. Association between Subclinical Hypothyroidism and Depression : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Psychiatry.* 2019. Vol. 19. P. 12.
26. Management of Hypothyroidism in Internal Medicine: Patient Profile and Effects of an Educational Programme in the Cluster-Randomized FADOI TIAMO Study / D. Brancato et al. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. Vol. 13. P. 83-93.
27. Mandel S., Brent G., Larsen P. *Ann. intern. Med.* 1993. Vol.119, № 6. P.492-502.
28. Mornex R. Étude de la prévalence des goitres en France. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1987. Vol. 171. P.301–306.
29. Murai U., Yamagishi K., Kishida R., Iso H. Impact of seaweed intake on health. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2021. Vol. 5 (6). P. 877-889.
30. Nodules thyroïdiens à l'échographie et statut en iode des adultes volontaires de l'étude SU-VI-MAX / P. Valeix et al. *Ann. Endocrinol.* 2001. Vol. 62. P. 499–506.
31. Nuralieva N. F., Troshina E. A., Melnichenko G. A. Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018. Vol. 14 (4). P. 4-12.

32. Quality of Life among Patients with Hypothyroidism in a Morocco: A Cross-Sectional Study / S. Benmaamar et al. *Open Access Library Journal*. 2023. Vol. 10. P. 1-11.
33. Regulation of maternal thyroid during pregnancy / D. Glinoe et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol. 71. P. 276–287.
34. Rotman-Pikielny P., Borodin O., Zissin R., Levy Y. Overt Hypothyroidism in Hospitalized Patients : Clinical Characteristics. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2013. № 3. P. 128-131.
35. Ruge J., Bougatsos C., Chou R. Screening and Treatment of Thyroid Dysfunction : An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 162 (1). P. 35-45.
36. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994 ): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P.489-499.
37. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis / Y. Han et al. *Neurol. Sci.* 2022. Vol. 43 (9). P. 5217-5227.
38. Substances Interfering with Thyroid Function. In P. Vitti, & L. Hegedüs (Eds.) / L. Montanelli et al. *Thyroid Diseases : Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2018. № 1. P. 733-761.
39. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder / A. Kraszewska et al. *Psychiatr Pol.* 2014. Vol. 48 (3). P. 417-428.
40. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey / M. P. J. Vanderpump et al. *Clin. Endocrinol.* 1995. Vol. 43. P. 55–68.
41. U.S. Department of Health and Human Services. Iodine Fact Sheet for Health Professionals. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional>. (Date access: 07.04.2024).

42. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France : correlation with maternal thyroid parameters / P. Caron et al. *Thyroid*. 1997. Vol. 7. P. 749–754.
43. Vanderpump M. P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011. Vol. 99. P. 39-51.
44. VIDAL, la base de référence sur les médicaments. URL: <https://www.vidal.fr/medicaments.html> (Date access: 07.04.2024).
45. VigAccess. URL: <http://www.vigiaccess.org> (Date access: 07.04.2024).
46. Wémeau J.-L. Les Maladies de la thyroïde. 2 ed. 2022. Edinburgh Elsevier Masson. 352 p.
47. Wilson S. A., Stem L. A., Bruehlman R. D. Hypothyroidism : Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician*. 2021. Vol. 103 (10). P. 605-613.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

