

# Клиническая фармакология

**Кафедра клинической фармакологии и  
пропедевтики внутренних болезней  
института клинической медицины**

**Сеченовский Университет**

Москва, Россия

# Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сахарном диабете (2 занятие)

Городецкая Галина Ивановна, ассистент

**Кафедра клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней  
института клинической медицины**

**Сеченовский Университет**

Москва, Россия

# Источники подготовки

- Клиническая фармакология Кукес В.Г., Сычев Д.А., и др. Редколлегия: В. Г. Кукеса Д. А. Сычева / Москва, 2015. Сер. 5 – е издание, исправление и дополнение; любые более поздние издания
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом./ Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. Сахарный диабет. 2019;22
- <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

# Гипогликемические препараты

- Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП)
- Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (биоаналоги)

Примечание: для биоаналогов термин эквивалентность заменяется на сопоставимость

# Цели лечения

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7.0%.

## Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c<sup>1, 2</sup>

Категории пациентов  Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний <sup>3</sup> и/или риска тяжелой гипогликемии <sup>4</sup>	< 6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

# ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ СД 2 типа

- Исключение легкоусвояемых углеводов и система ХЕ:
- 1 кусок хлеба 25 – 30 г
- 2 столовые ложки с «горкой» готовой каши (кроме манной)
- 2 столовые ложки с «горкой» макарон твердых сортов
- 2 столовые ложки с «горкой» пюре картофельного
- 1 картофелина 100 г
- 1 стакан молока, кефира, йогурта
- 1 стакан свежевыжатого сока, 0,5 стакана готового сока
- 1 яблоко, 1 груша, 1 апельсин, пол – банана, 2 мандарина, 10 ягод вишни, малины
- При кетоацидозе исключаем жир, ограничиваем белки-назначение инсулина

# ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ СД 2 типа (продолжение)

1. Завтрак 3 ХЕ
2. 2 завтрак 1 сок или фрукт
3. Обед 3ХЕ
4. Полдник 1 ХЕ йогурт
5. Первый ужин 2 - 3 ХЕ
6. Второй ужин 1 ХЕ кефир или йогурт
7. Цена 1 ХЕ от 1 до 2 ЕД инсулина

# Бигуаниды

Препарат	Доза (мг/сут)	Органы мишени
Метформин	500-2500	Печень, инсулиновые рецепторы тканей
Фенформин	В настоящее время не применяются	
Буформин		



# Абсорбция метформина в дозе 500-850 мг

- Процесс всасывания из ЖКТ насыщаемый и неполный
- Носит нелинейный характер
- Через 6 ч в просвете кишечника остаются 20-30% принятой дозы
- Биодоступность у здоровых людей составляет 50-60%
- $C_{max}$  не превышает 2 мкг/мл
- $T_{max}$  2-2,5 ч
- Пища снижает степень абсорбции и уменьшает ее скорость:
  - AUC снижается на 25%
  - $C_{max}$  – на 40%
  - $T_{max}$  – на 35 мин
- CSS в плазме достигается через 24-48 ч
- $C_{max}$  1 мкг/мл - 4 мкг/мл даже после приема максимальных доз
- Таблетки в оболочке с замедленным высвобождением поддерживают терапевтическую концентрацию 24 ч

# Структура таблетки метформина пролонгированного высвобождения

- Всасывание препарата преимущественно в верхних отделах ЖКТ благодаря системе «гель внутри геля» (GelShield Diffusion System)
- Метформин содержится в гранулах, которые распределены внутри наружного полимерного матрикса

Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. - 2004. -Vol. 20, N 4. - P. 565-572.



# Распределение и связь с белком

- Быстро распределяется в организме
- Глубоко проникает в ткани
- Выводится медленно
- Накапливается в  
эритроцитах  
слюнных железах  
двенадцатиперстной кишке  
печени  
почках
- $V_d$  колеблется от 63 до 276 л
- Связь с белками плазмы незначительная

# Биотрансформация и элиминация

- Метаболизму в организме не подвергается
- Выделяется почками в неизмененном виде (клубочковая фильтрация и канальцевая секреция)
- Почечный клиренс составляет 350-550 мл/мин и коррелирует с клиренсом креатинина (КК)
- $T_{1/2}$  – 6,2 ч
- Начальный – от 1,5 до 4,5 ч
- Терминальный – от 8,9 до 19 ч
- Полностью выводится в течение 8-20 ч после однократного приема

# Нежелательные реакции метформина

- Метеоризм
- Неприятные ощущения или боль в животе
- Диарея
- Снижение аппетита
- Тошнота
- Рвота «металлический» привкус во рту
- При длительном применении — нарушение всасывания витамина В12 с развитием гиповитаминоза В12
- Мегалобластная анемия (В12-дефицитная)
- Кожная сыпь

# Лактат-ацидоз

- Острые состояния
- Хроническая болезнь почек
- Алкогольная интоксикация

# Лактат-ацидоз

Стойкая миалгия

Кардиалгия

Боли в животе

Головная боль

Тошнота

Рвота

Общая слабость

Адинамия

Гипотермия

Снижение АД

Тахикардия

Респираторные нарушения в виде одышки и дыхания  
Кусмауля

Сонливость, переходящая в состояние оглушения  
вплоть до комы, смертность при которой достигает  
50%

# Глитазоны

Препарат	Доза (мг/сут)	Органы мишени
Пиоглитазон	15 - 45	Жировая и мышечная ткань
Росиглитазон	4 - 8	



# Нежелательные реакции глитазонов

- Ишемия миокарда
- Гиперхолестеринемия
- Гипертриглицеридемия
- Периферические отеки
- Гемодилюция
- Отек легких
- Макулярный отек
- Увеличение массы тела
- Переломы
- Повышение активности печеночных ферментов
- Повышение аппетита
- Запоры
- Гиперестезии
- Бессонница
- Инфекции верхних дыхательных путей
- Синуситы

# Препараты сульфонилмочевины

<b>Препарат</b>	<b>Средняя суточная доза (мг)</b>	<b>Период полувыведения (ч)</b>	<b>Длительность действия (ч)</b>
<b><u>II генерация</u></b>			
<b>Глибенкламид (манинил)*</b>	<b>7</b>	<b>3–5</b>	<b>24</b>
<b>Гликлазид МВ (диабетон МВ, глидиаб МВ)</b>	<b>60</b>	<b>12–20</b>	<b>24</b>
<b>Глипизид (замедленного высвобождения)</b>	<b>10</b>	<b>2–5</b>	<b>24</b>
<b>Гликвидон (глюренорм)</b>	<b>45</b>	<b>0,5–1,5</b>	<b>12</b>
<b><u>III генерация</u></b>			
<b>Глимепирид (амарил)</b>	<b>6</b>	<b>5–8</b>	<b>24</b>

\* Микронизированная форма

# ПСМ: вероятное соотношение активности (оригинальная таблица)

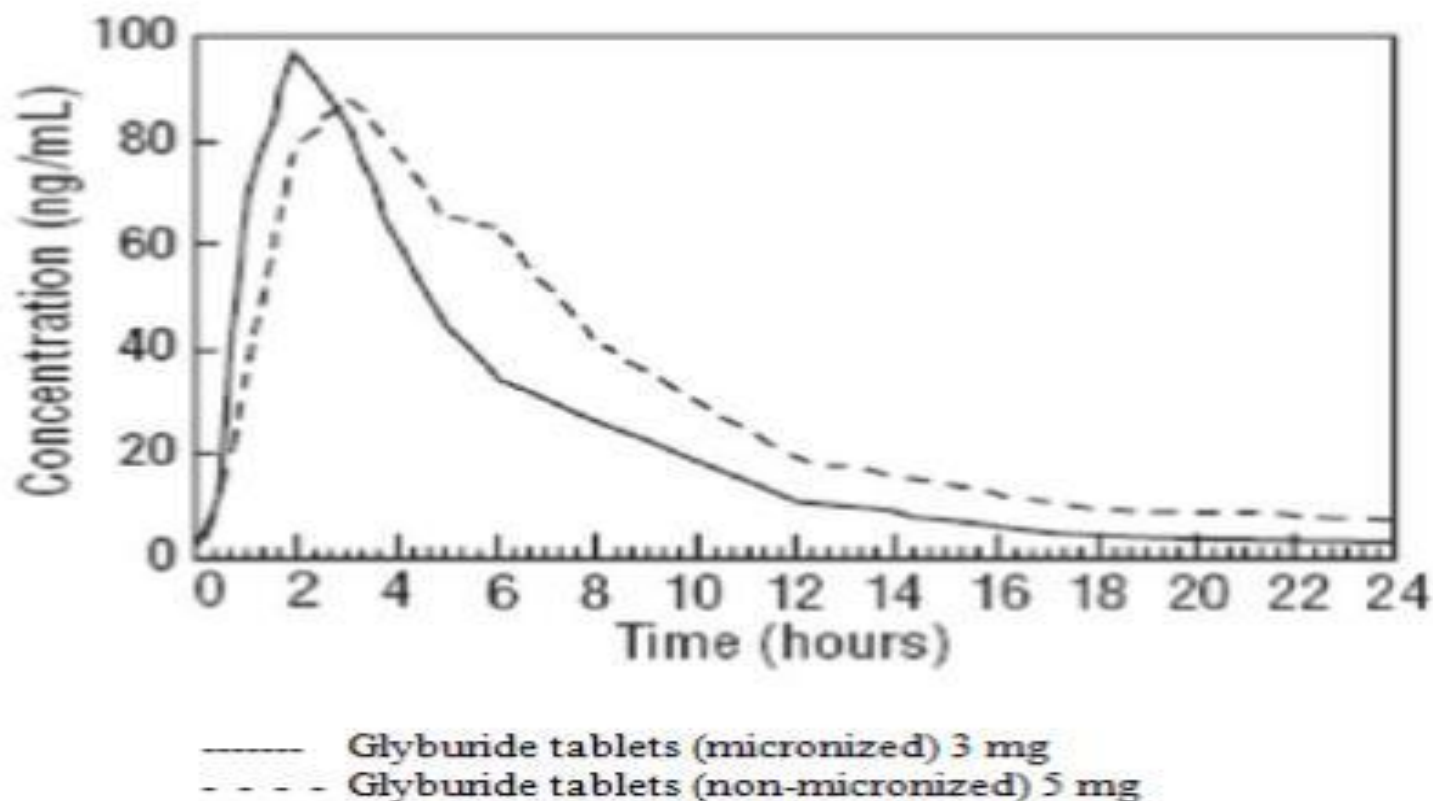
глимепирид мг	Гликлазид мг	немикронизирован ный мг	микронизированный мг
2	30	2,5	1,75
4	60	5	3,5
6	90	5 утром 2,5 вечером	3,5 утром 1,75 вечером
8	120	10	7

# Глибенкламид

- Слабая кислота
- Практически нерастворим в воде
- Параметры растворения зависят от pH среды и размера частиц
- Улучшение фармакокинетических свойств достигается оптимизацией абсорбции, что отражается и на некоторых других характеристиках

# Сравнение фармакокинетических кривых микронизированной и немикронизированной форм глибенкламида

Figure A



# Терапия: манинил 3,5 перед завтраком (собственное наблюдение)

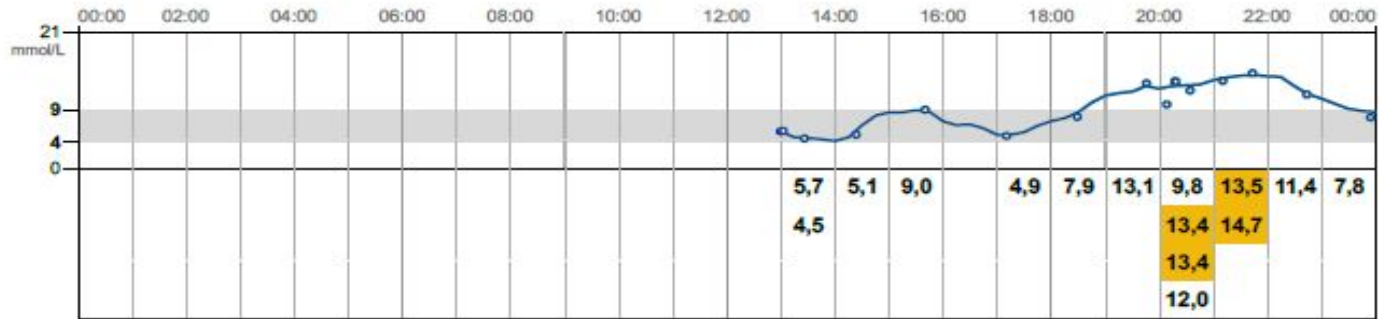
## Ежедн. журнал

20 февраля 2018 - 25 февраля 2018 (6 дней)



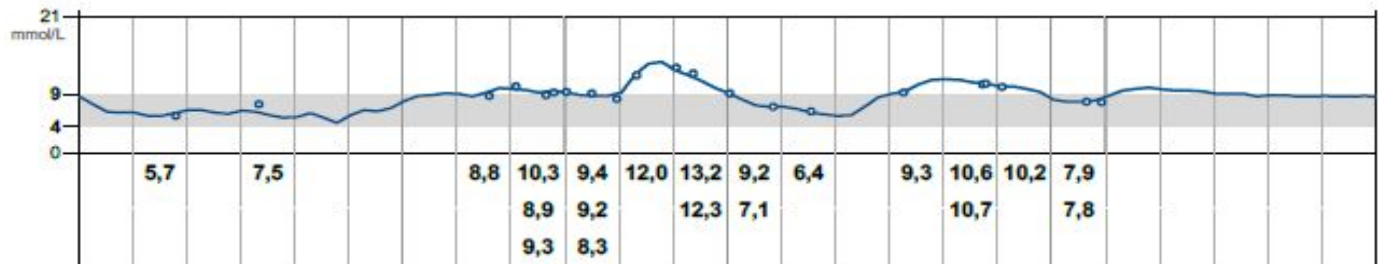
Вт 20 февр.

Глюкоза  
mmol/L



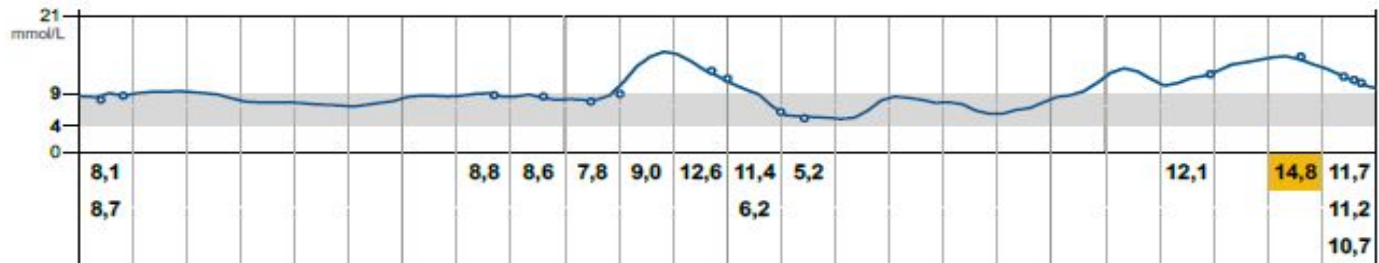
Ср 21 февр.

Глюкоза  
mmol/L



Чт 22 февр.

Глюкоза  
mmol/L



Пояснения: ■ Высокий ур. глюкозы (>13,3) ■ Низк. ур. глюкозы (<3,9) ● Полосочный тест ○ Сканирование датчика ● Зарегистрировано  Пострандиальный пик ● Новый датчик

Изменение времени

# Терапия: манинил 3,5 мг перед завтраком, 1,75 мг перед ужином, диета

## Ежедн. журнал

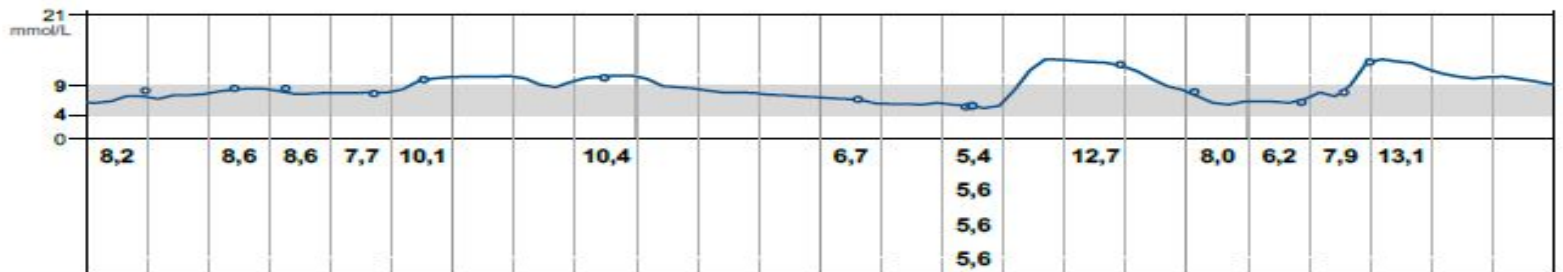
20 февраля 2018 - 25 февраля 2018 (6 дней)

FreeStyle Libre 

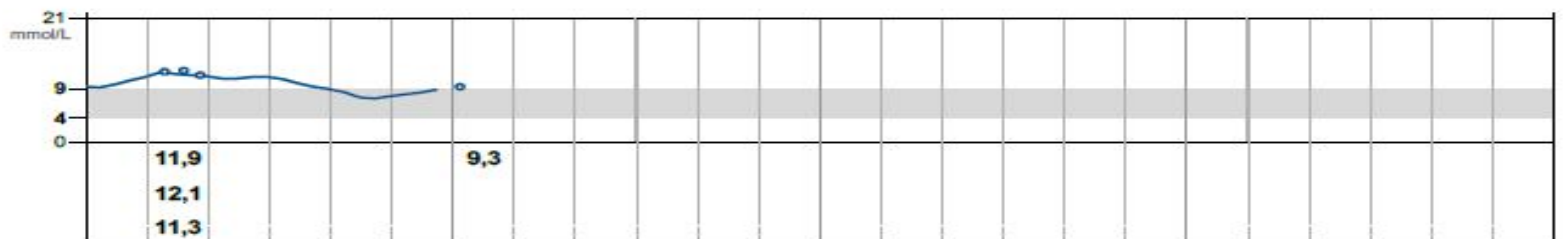
Пт 23 февр.



Сб 24 февр.

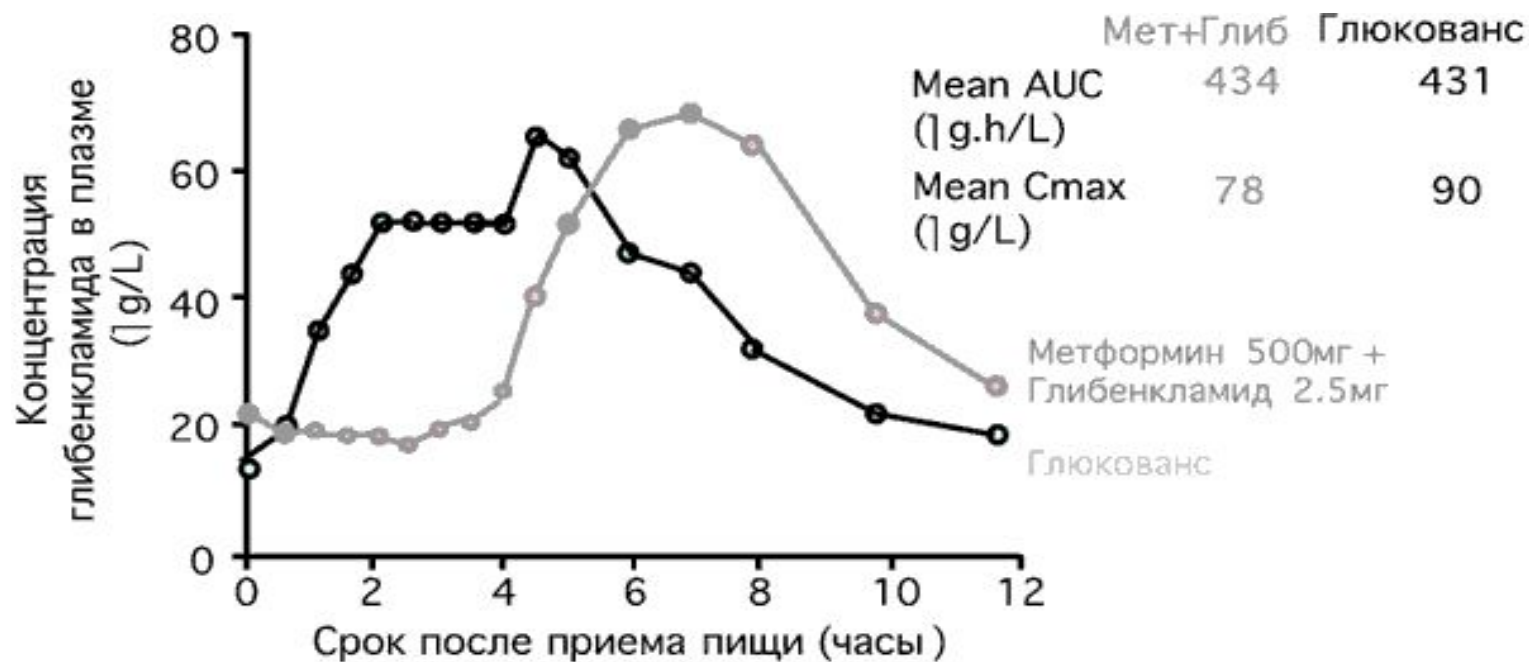


Вс 25 февр.



# немикронизированный глибенкламида в свободной комбинации с метформином и микронизированный глибенкламид в фиксированной комбинации (глюкованс)

по Donahue S. R.





# Глибенкламид: вероятное соотношение активности препаратов (оригинальная таблица)

немикронизированный	микронизированный	немикронизированный с метформином	микронизированный с метформином
2,5мг <	1,75мг <	2,5мг/ 400мг <	2,5мг/ 500мг
5мг <	3,5мг <	2 таб. <	5мг/ 500мг

# Нежелательные реакции глибенкламида

1. **Риск гипогликемии**
2. Ожирение
3. Неудовлетворительный контроль гликемии
4. Кардиальные осложнения: ухудшение ишемического прекондиционирования (глибенкламид), что у больных с макроангиопатиями повышает риск инфаркта
5. Гепатотоксичность
6. Цитотоксичность

# Метаболизм изоферментами цитохрома Р-450 и выведение транспортерами

Кукес ВГ, Сычев Д.А. и др.  
Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015)

Эндогенные факторы	Мет	Глитазоны		ПСМ*	Глиниды		Акарбоза
		Роси-	Пио-		Нате-	Репа-	
Транспортер органических анионов	+						
CYP2C8		+	+			+	
CYP2C9		+		+	+		
CYP3A4			+		+	+	
CYP450 в метаболизме не участвует	Кишечные бактерии и пищеварительные ферменты ЖКТ						+
	Инсулины – инсулиназа почек, печени, п/клетчатки						

\*В метаболизме глибенкламида кроме CYP2C9 вспомогательную роль играет CYP3A4 стенки кишки

В метаболизме гликлазида участвует не только CYP2C9, но и CYP2C19

От 50 до 90% ПСМ в виде метаболитов или исходных веществ (суммарно) выводятся

почками, за исключением гликвидона, 95% которого выводятся через ЖКТ

## Глиниды (меглитиниды) - прандиальные стимуляторы секреции инсулина

Препарат	Доза (мг/сут)	Органы мишени
Репаглинид	12	β- клетки поджелудочной железы
Натеглинид	180 -360	

# ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗ\*

Препарат	Доза (мг/сут)	Органы мишени
Акарбоза	300	Панкреатическая альфа-амилаза и кишечные мембраносвязанные альфа-глюкозидазы в просвете тонкой кишки.
Миглитол	В нашей стране препарат лишен регистрации	

\* группа ПССП, разрешенная при СД 1 типа

# Секреция и эффекты ГПП-1



# СРАВНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 И ИНГИБИТОРОВ ДПП-4<sup>1,2</sup>

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 (миметики/аналоги)	ИНГИБИТОРЫ ДПП-4
Только инъекционные формы	Лекарственные формы для приема внутрь
Могут вызывать тошноту и рвоту	Хорошо переносятся
Снижают массу тела	Не влияют на массу тела
Действие опосредуется через рецепторы ГПП-1	Действия опосредуется через рецепторы ГПП-1 и ГИП
Фармакологическая стимуляция рецепторов ГПП-1	Усиление эффекта эндогенных инкретинов

# КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНГИБИТОРОВ ДПП-4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СД 2 ТИПА

- Просто используются в связи с возможностью приема внутрь
- Повышают толерантность к глюкозе и улучшают функционирование  $\beta$ -клеток
- Не оказывают влияния на массу тела
- Повсеместная экспрессия ДПП-4 и многочисленность его субстратов требует тщательного исследования безопасности
- Отдельные препараты отличаются различной степенью селективности



## ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙЗАВИСИМЫХ ПЕРЕНОСЧИКОВ ГЛЮКОЗЫ (новый класс – 5 лет на рынке)

<b>(МНН)</b>	<b>Механизм</b>	<b>Органы мишени</b>
<b>Дапаглифлозин</b>	<b>Обратный ингибитор SGLT2</b>	<b>Почки: подавление SGLT2 и снижение реабсорбции глюкозы в кровотока</b>
<b>Эпаглифлозин</b>	<b>Обратный ингибитор SGLT2</b>	
<b>Канаглифлозин</b>	<b>Обратный ингибитор SGLT2</b>	

# Канаглифлозин

Препарат выбора в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин у пациентов с ХСН и ХБП

- 10 000 пациентов с СД2, в анамнезе у которых имелись либо предшествующие СС-заболевания, либо, по меньшей мере, два фактора СС-риска
- нефатальный ИМ – снижение риска на 15% (ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,69–1,05);
- смерть по СС-причинам – снижение риска на 13% (ОР: 0,87; 95% ДИ: 0,72–1,06);
- нефатальный инсульт – снижение риска на 10% (ОР: 0,90; 95% ДИ: 0,71–1,15)
- госпитализации по поводу сердечной недостаточности снижение риска на 33% (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,52–0,87)
- устойчивое положительное действие на гликемию и артериальное давление
- снижение массы тела
- Замедление прогрессирование альбуминурии и снижение риска клинически значимых почечных совокупных исходов на 40% (таких как 40% снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации почечной смертности и ренальной заместительной терапии) (ОР: 0,60; 95% ДИ: 0,47–0,77)

CANVAS (CANagliflozin CardioVascular Assessment Study – Исследование по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне терапии канаглифлозином (NCT01032629)) и CANVAS-R (Исследование влияния канаглифлозина на почечные конечные точки у взрослых пациентов с СД2, NCT01989754)

# Канаглифлозин нежелательные реакции

- Наиболее частые НР: гипогликемия при совместном применении с препаратами инсулина или сульфонилмочевины
- кандидоз половых органов (кандидозный вульвовагинит у женщин и баланит и баланопостит у мужчин)
- изменения мочеиспускания, в том числе потребность в более частом мочеиспускании (поллакиурия), увеличение объема выделяемой мочи (полиурия) и мочеиспускание в ночные часы (никтурия)
- Другие побочные эффекты: дегидратация (которая может вызвать головокружение, слабость, предобморочное состояние (ортостатическая гипотензия))
- диабетический кетоацидоз
- инфекции мочевых путей
- изменения функции почек
- **Риск ампутации был повышен (6,3 по сравнению с 3,4/1000 пациенто-лет)**
- Наиболее высокий риск ампутации отмечался у пациентов, уже перенесших ампутацию, либо имевших заболевания периферических сосудов
- повышенный риск развития малотравматичных переломов, однако это не было подтверждено данными исследования CANVAS-R

## СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП) У БОЛЬНЫХ СД

СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Определение	Стадия
> 90	Высокая и оптимальная	C1
60 – 89	Незначительно сниженная	C2
45 – 59	Умеренно сниженная	C3a
30 – 44	Существенно сниженная	C3b
15 – 29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

# Применение на разных стадиях ХБП

- Метформин С 1 – 3а
  - Натеглинид С 1 – 3\*
  - Гозоглиптин С 1 – 3а
  - Эксенатид С 1 – 3
  - Лираглутид С 1 – 3
  - Ликсисенатид С 1 – 3
  - Дулаглутид С 1 – 3
  - Акарбоза С 1 – 3
  - Эмпаглифлозин С 1 – 3а
  - Канаглифлозин С 1 – 3а
1. Ситаглиптин С 1 – 5\*
  2. Вилдаглиптин С 1 – 5\*
  3. Саксаглиптин С 1 – 5\*
  4. Линаглиптин С 1 – 5
  5. Алоглиптин С 1 – 5\*
  6. Инсулины, включая аналоги С 1 – 5\*
- 1) Гликлазид и гликлазид МВ С 1 – 4\*
  - 2) Глимепирид С 1 – 4\*
  - 3) Гликвидон С 1 – 4
  - 4) Глипизид и глипизид ретард С 1 – 4\*
  - 5) Репаглинид С 1 – 4
  - 6) Пиоглитазон С 1 – 4
  - 7) Росиглитазон С 1 – 4
- A. Глибенкламид (в т. ч. микронизированный) С 1 – 2
- B. Дапаглифлозин С 1 – 2

# Стратегия формирования профиля безопасности ПССП

Целевые уровни HbA1c ниже 6,5% приемлемы для ССП, не вызывающих гипогликемию

Достижение целевых значений

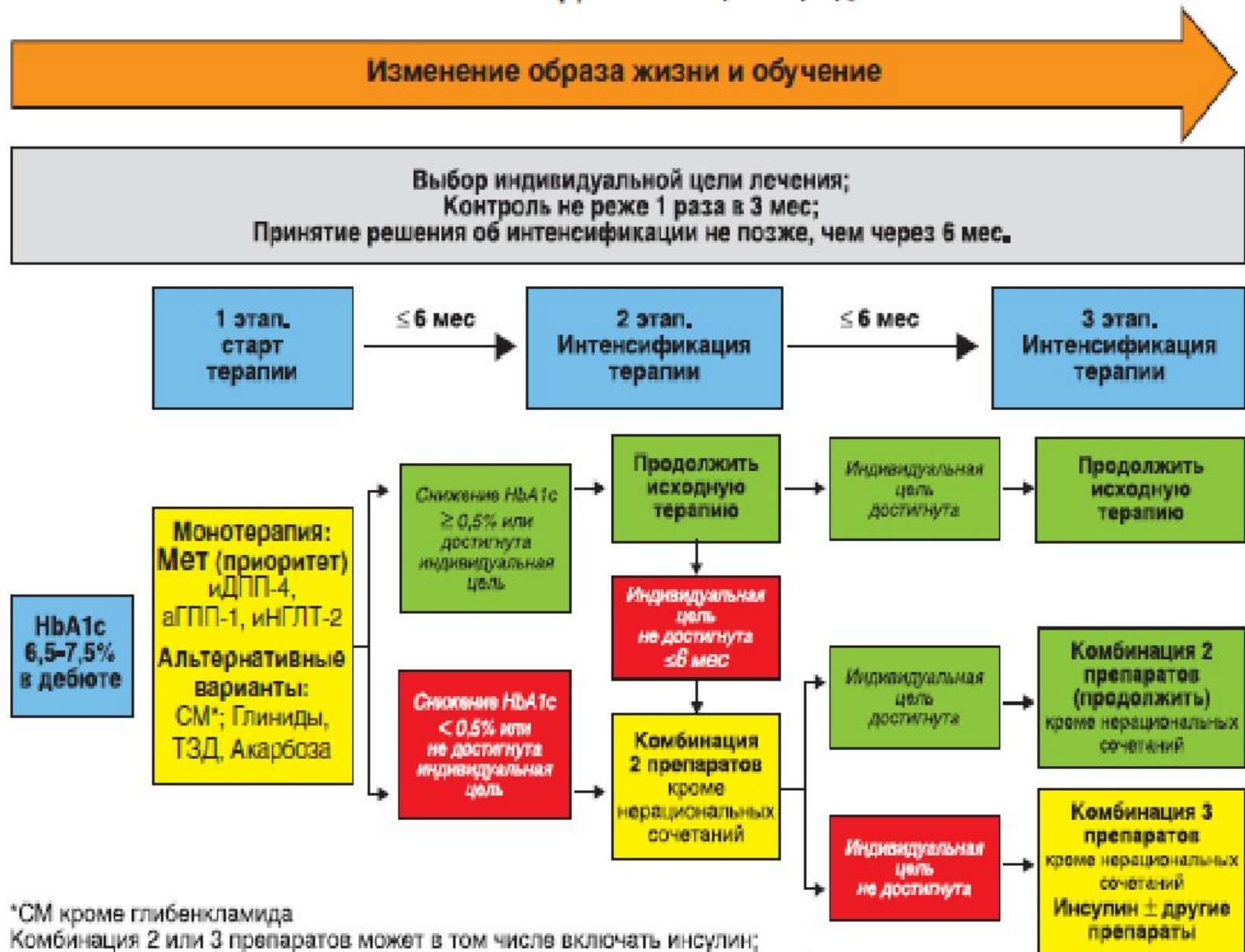
**HbA1 от 6,5% до 7,5%**

при использовании инсулина и стимуляторов секреции инсулина сопряжено с риском развития гипогликемических состояний

НР стимуляторов секреции инсулина и инсулина носят дозозависимый характер

## 6.1.4. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

### HbA1c в дебюте 6,5–7,5%



\*СМ кроме глибенкламида

Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин;

В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

## HbA1c от 6,5% до 7,5%

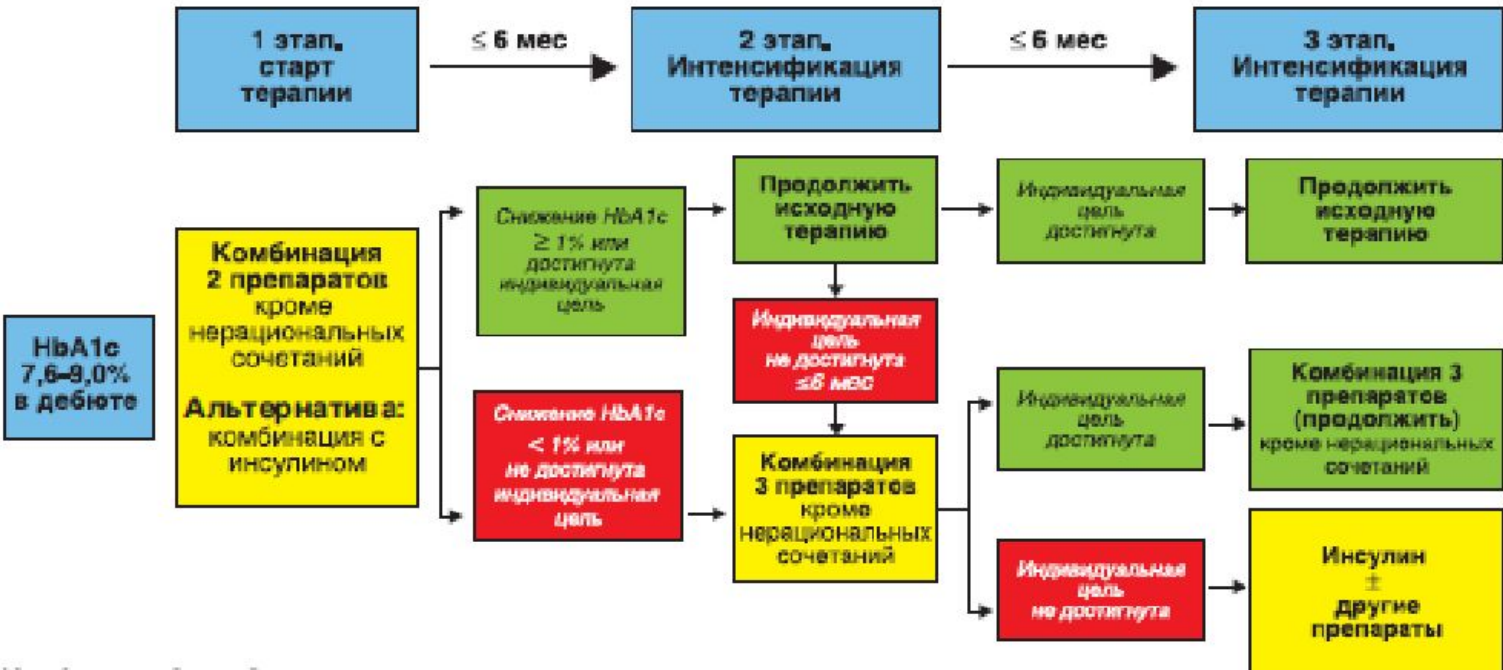
**Комментарий:** в этой клинической ситуации начинать лечение можно с монотерапии. Метформин назначается как препарат первого ряда. При непереносимости (или противопоказаниях к метформину) могут быть назначены в качестве монотерапии средства с минимальным риском гипогликемий (иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1 и иНГЛТ-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД, иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $\geq 0,5\%$  за 6 мес. наблюдения.



# HbA1c в дебюте 7,6–9,0%

Изменение образа жизни и обучение

Выбор индивидуальной цели лечения;  
Контроль не реже 1 раза в 3 мес;  
Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес.



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин;  
В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

## HbA1 от 7,5% до 9,0%

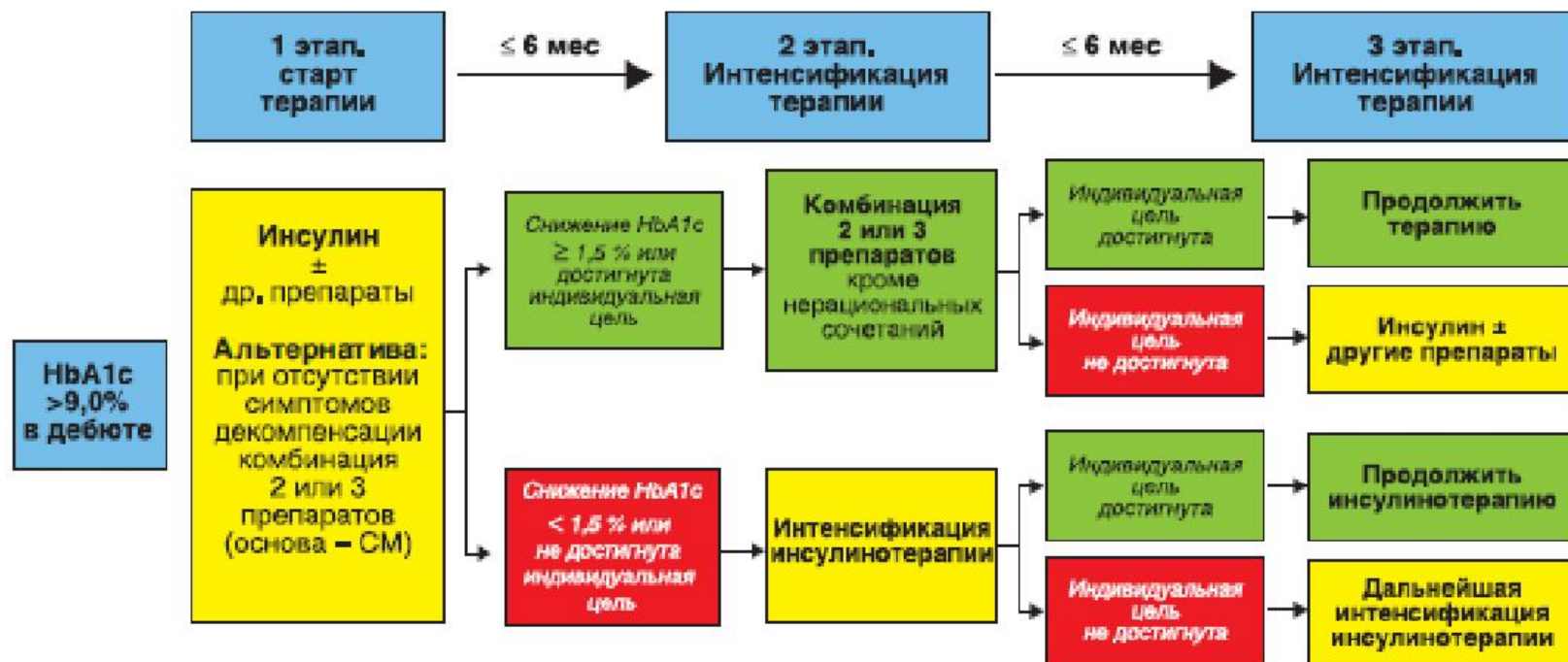
Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. Кроме того, с целью персонализации терапии при выборе различных комбинаций сахароснижающих препаратов необходимо учитывать доминирующую клиническую проблему (см. таблицу на стр. 35).

Эффективным считается темп снижения HbA1c  $\geq 1,0\%$  за 6 мес. наблюдения.

## HbA1c в дебюте > 9,0%

Изменение образа жизни и обучение

Выбор индивидуальной цели лечения;  
Контроль не реже 1 раза в 3 мес;  
Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес.



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин;  
В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

# HbA1c выше 9,0%

**Комментарий.** Данная ситуация характеризует наличие выраженной глюкозотоксичности, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ПССП), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA1c более 9 %, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $\geq 1,5\%$  за 6 мес. наблюдения.

Клиническая фармакология  
лекарственных средств, применяемых  
при заболеваниях щитовидной железы  
(2 занятие)

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(на основании Г.А.Герасимова и И.И.Дедова, 1995)

## А. Синдром гипертиреоза (тиреотоксикоза)

1. Гипертиреоз вследствие повышенной продукции гормонов щитовидной железой
2. Гипертиреоз вследствие продукции гормонов вне щитовидной железы
3. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы

## Б. Синдром гипотиреоза

1. Первичный (поражения щитовидной железы)
2. Центральный (вторичный – гипофизарный, третичный – гипоталамический)
3. Периферический (нарушения транспорта, метаболизма и действия гормонов щитовидной железы)

## В. Заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции

Рисунок 1. Алгоритм диагностики тиреотоксикоза.  
(К.Манн, В.Салиер, Р.Норманн, 1991)



# ЛС, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

- 1. ЛС, нарушающие транспорт йода в фолликулы щитовидной железы:**
  - калия перхлорат
- 2. ЛС, нарушающие синтез тиреоидных гормонов (производные тиомочевины – тионамиды):**
  - тиамазол
  - карбимазол
  - пропилтиоурацил
- 3. Ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов:**
  - йодиды
  - лития карбонат
- 4. ЛС, разрушающие фолликулы щитовидной железы:**
  - радиоактивный йод



# БЛОКИРУЙ И ЗАМЕЩАЙ

- 30–40 мг тиамазола (на 2 приема) или ПТУ – 300 мг (на 3–4 приема).
  - На фоне такой терапии спустя 4–6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4.
  - Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным.
  - На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, большинству пациентов целесообразно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов (анаприлин – 120 мг/сут. на 3–4 приема или длительнодействующие препараты, например, атенолол – 100 мг/сут. однократно).
  - После нормализации уровня свободного Т4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и примерно через 2–3 недели переходят на прием поддерживающей дозы (10–15 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня Т4 или несколько позже, пациенту назначается левотироксин в дозе 50–100 мкг в день.
  - Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня Т4 и ТТГ, который может приходиться в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения
  - Увеличение размера ЩЖ на фоне лечения закономерно происходит лишь при развитии медикаментозного гипотиреоза, которого можно легко избежать, назначив левотироксин в рамках схемы «блокируй и замещай».
- Поддерживающая терапия «блокируй и замещай» (10–15 мг тиамазола и 50–100 мкг левотироксина) продолжается от 12 до максимум 24 месяцев
- Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал):  
[https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Bolezny\\_Greyvsa\\_1/#ixzz5BYS1DgKA](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Bolezny_Greyvsa_1/#ixzz5BYS1DgKA)

# ОСНОВНЫЕ ЛС, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

$\beta$ -адреноблокаторы  
(неселективные)  
– пропранолол

80-160 мг/сут



[НЛР:  
– замедление А-V  
проводимости  
– брадикардия  
– бронхоспазм]

Препараты тиомочевины  
тиамазол от 15 до 40 мг/с  
(поддерживающая доза 5-10  
мг/с; общая  
продолжительность – до 1,5  
лет)

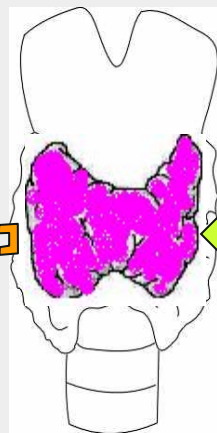
НЛР:

– миелотоксический  
(агранулоцитоз,  
тромбоцитопения,  
апластическая анемия)  
– переходящий гипотиреоз  
– зобогенный эффект  
– гепатотоксическое действие  
– аллергические реакции

Глюкокортикостероиды

20-40 мг/сут

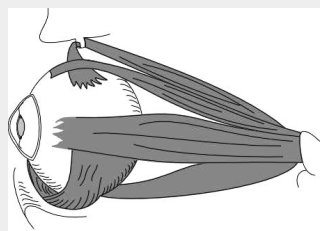
– преднизолон  
– дексаметазон  
и др.



Глюкокортикостероиды

~120 мг/сут

– преднизолон  
– дексаметазон  
и др.



При развитии  
медикаментозного гипотиреоза  
– препараты гормонов  
щитовидной железы:  
левотироксин натрия

# ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА

- 1. Пожизненная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов (левотироксин натрия, левотироксин натрия + калия йодид, левотироксин натрия + лиотиронин)**
- 2. Индивидуальный подбор дозы гормональных препаратов, постепенное увеличение суточной дозы до субмаксимальных значений (левотироксин натрия с 25-50 мкг по 25 мкг каждые 2-4 недели до 100-300 мкг)**
- 3. Препарат принимается рано утром по пробуждению до завтрака**
- 4. При появлении на фоне приема тиреоидных гормонов стенокардии – подбор дозы гормональных препаратов под прикрытием бета-адреноблокаторов, нитратов, антиагрегантов**
- 5. Увеличение дозы тиреоидных препаратов при инфекциях, травмах.**