

Clinical Pharmacological Approach to the Rational Use of Drugs Affecting Thyroid Gland Function

Rakhmonova Khosiyat Boburjon kizi

Assistant at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and
Medical Biotechnologies, Andijan State Medical Institute.

Abstract

Hormonal imbalance of the thyroid gland is a pathological state that disrupts fundamental metabolic processes within the organism, necessitating prolonged and rigorous pharmacotherapy. The synthetic drugs employed in the management of hypothyroidism and thyrotoxicosis (levothyroxine sodium, thiamazole, propylthiouracil) possess a notoriously narrow therapeutic window; failure to individualize their pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles precipitates severe iatrogenic complications. This study aims to comprehensively analyze the clinico-pharmacological parameters of drugs affecting thyroid function, the risks of drug-drug interactions, and contemporary models of therapeutic drug monitoring. Within a prospective clinico-laboratory design, the pharmacotherapeutic efficacy of 210 patients with thyroid pathology (120 with hypothyroidism, 90 with diffuse toxic goiter) was evaluated over an 18-month observational period. Dispersion and multivariate regression analyses revealed that among patients co-administering levothyroxine sodium with proton pump inhibitors (omeprazole) or calcium supplements, 38.4% exhibited persistent subclinical hypothyroidism ($TSH > 4.5$ mIU/L) attributable to a precipitous decline in drug bioavailability (a 32% reduction in absorption). In the antithyroid therapy cohort, it was confirmed that a high initial dose of thiamazole (> 30 mg/day) independently multiplied the risk of hepatotoxicity (a 3-fold elevation in ALT and AST) by a factor of 4.2 ($p < 0.001$) without accelerating clinical efficacy. The integral evaluation of hormonal regulation via thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) monitoring within a unified clinico-pharmacological panel ($AUC =$

0.894) equips clinical practitioners with a highly accurate objective substrate for calibrating drug dosages to body mass, age, and comorbid conditions, thereby minimizing the risks of cardiovascular complications and osteoporosis during long-term therapy.

Keywords

Thyroid Gland, Levothyroxine Sodium, Thiamazole, Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics, Drug-Drug Interactions, Hypothyroidism, Thyrotoxicosis, Rational Pharmacotherapy.

Qalqonsimon bez faoliyatiga ta'sir etuvchi dori vositalarini ratsional qo'llashga klinik-farmakologik yondashuv

Raxmonova Xosiyat Boburjon qizi

Andijon davlat tibbiyot instituti, Farmakologiya, klinik farmakologiya va tibbiyot biotexnologiyalari kafedراسi assistenti.

Annotatsiya

Qalqonsimon bez gormonal disbalansi organizmdagi fundamental metabolik jarayonlarni izdan chiqaruvchi va uzoq muddatli qat'iy farmakoterapiyani talab etuvchi patologik holatdir. Gipotireoz va tireotoksikozni davolashda qo'llaniladigan sintetik dori vositalarining (levotiroksin natriy, tiamazol, propiltiouratsil) terapevtik oynasi o'ta tor bo'lib, ularning farmakokinetik hamda farmakodinamik xususiyatlarini individual baholamaslik jiddiy iatrogen asoratlarga olib keladi. Mazkur tadqiqot qalqonsimon bez faoliyatiga ta'sir etuvchi preparatlarning klinik-farmakologik parametrlarini, dorilararo o'zaro ta'sir xavflarini hamda terapevtik monitoringning zamonaviy modellarini kompleks tahlil qilishga qaratilgan. Prospektiv kliniko-laborator dizayn doirasida 210 nafar tiroid patologiyasi bor bemorlarning (120 nafar gipotireoz, 90 nafar diffuz toksik buqoq) farmakoterapiya samaradorligi 18 oylik kuzatuv orqali baholandi. Dispersiyaviy va ko'p o'lchovli regressiya tahlillari natijalari shuni ko'rsatdiki, levotiroksin natriy preparatini proton pompasi ingibitorlari (omeprazol) yoki kalsiy preparatlari bilan

birgalikda qabul qilgan bemorlarning 38.4% ida dori biokiraolishligining keskin pasayishi (absorbsiyaning 32% ga qisqarishi) hisobiga subklinik gipotireoz ($TSH > 4.5$ mIU/l) saqlanib qolgan. Antitireoid terapiya guruhida esa tiamazolning yuqori boshlang'ich dozasi (> 30 mg/sutka) klinik samaradorlikni tezlashtirmasdan, gepatotoksiklik (ALT va AST ning 3 barobar ortishi) xavfini mustaqil ravishda 4.2 barobarga oshirishi tasdiqlandi ($p < 0.001$). Gormonlar regulyatsiyasini tireotrop gormon (TSH) va erkin tiroksin (fT4) monitoringi yordamida yagona klinik-farmakologik panelda baholash ($AUC = 0.894$) amaliyot shifokorlariga dori vositalari dozasini tana massasi, yosh hamda komorbid holatlarga moslashtirish, shuningdek, uzoq muddatli terapiyada yurak-qon tomir asoratlari va osteoporoz xavfini minimallashtirish uchun yuqori aniqlikdagi obyektiv substrat yaratadi.

Kalit soʻzlar: Qalqonsimon bez, Levotiroksin natriy, Tiamazol, Klinik farmakologiya, Farmakokinetika, Dorilararo oʻzaro taʼsir, Gipotireoz, Tireotoksikoz, Ratsional farmakoterapiya.

Kirish

Gipotalamo-gipofizar-tiroid oʻqi inson organizmidagi energiya almashinuvi, termoregulyatsiya, oqsil sintezi hamda yurak-qon tomir tizimi funksiyalarini muvofiqlashtiruvchi markaziy endokrin mexanizmdir. Qalqonsimon bez patologiyalari – xususan, autoimmun tireoidit oqibatidagi gipotireoz va diffuz toksik buqoq (Greyvs kasalligi) sababli kelib chiquvchi tireotoksikoz dunyo aholisining qariyb 5-7 foizini qamrab olgan global tibbiy muammodir. Ushbu holatlarni boshqarishda farmakologik aralashuvlar yagona bazaviy strategiya boʻlib qolmoqda. Gipotireozda gormon oʻrinbosar terapiyasi sifatida qoʻllaniladigan levotiroksin natriy (L-T4) hamda tireotoksikozni bostirish uchun moʻljallangan tionamidlar (tiamazol, propiltiouratsil) endokrinologiya amaliyotida eng koʻp yoziladigan retseptlar sirasiga kiradi. Ushbu dori vositalarining molekulyar taʼsir mexanizmlari uzoq yillardan beri fanga maʼlum boʻlsa-da, ularni klinik sharoitda ratsional va xavfsiz qoʻllash hanuzgacha oʻta murakkab

masala bo'lib qolmoqda. Klinik farmakologiya nuqtai nazaridan, qalqonsimon bez preparatlari o'zining o'ta tor terapevtik indeksi (narrow therapeutic index) bilan ajralib turadi. Levotiroksin dozasining atigi 12-15% ga o'zgarishi qon zardobida tireotrop gormon (TSH) miqdorining keskin tebranishlariga olib kelib, bemorni subklinik gipotireozdan to iatrogen tireotoksikozgacha bo'lgan holatga tushirib qo'yishi mumkin. Iatrogen tireotoksikoz miokard infarkti, xilpillovchi aritmiya va suyak mineral zichligining pasayishi (osteoporoz) kabi halokatli asoratlarni yuzaga keltiradi. Boshqa tomondan, antitireoid vositalar (tiamazol) tireoid peroksidaza fermentini qattiq blokirovka qilish orqali gormonlar sintezini to'xtatsa-da, bu dorilarning doza-bog'liq bo'lmagan immun-vositachilik asoratlari – agranulotsitoz va gepatonekroz xavfi doimiy laborator monitoringni talab etadi.

Mahalliy shifoxona va poliklinika amaliyotida qalqonsimon bez preparatlarini tayinlash asosan empirik yondashuvlarga asoslanib qolgan. Dori vositasining oshqozon-ichak traktidagi so'rilish kinetikasiga ta'sir ko'rsatuvchi omillar, farmakogenetik polimorfizm va ayniqsa dorilararo o'zaro ta'sirlar (polipragmaziya) e'tibordan chetda qolmoqda. Kasallik traektoriyasini boshqarishda dori farmakokinetikasini inobatga olmaslik – bu faqatgina terapiya samarasizligi emas, balki bemor hayotiga to'g'ridan-to'g'ri tahdiddir. Mazkur yirik tadqiqot gipotireoz va tireotoksikoz farmakoterapiyasida yuzaga keluvchi muvaffaqiyatsizliklarning farmakokinetik va farmakodinamik omillarini qiyosiy baholash, amaliyotda tez-tez uchraydigan farmakologik ziddiyatlarni miqdoriy jihatdan isbotlash hamda individual dozalash modellariga asoslangan ratsional klinik-farmakologik algoritmnini ishlab chiqish maqsadida amalga oshirildi.

Materiallar va usullar

Tiroid patologiyalarini farmakologik korreksiya qilish jarayonining samaradorligi va xavfsizligini obyektiv baholash uchun ko'p markazli, prospektiv va retrospektiv tahlillarni o'zida jamlagan kogort dizayni ishlab chiqildi. Tadqiqot 2024–2026-yillar mobaynida Andijon davlat tibbiyot instituti klinik farmakologiya va endokrinologiya

bazalarida amalga oshirildi. Kuzatuvga 210 nafar, yoshi 18 dan 70 gacha bo'lgan, birlamchi yoxud surunkali tiroid disfunktsiyasi klinik va laborator usullar bilan tasdiqlangan bemorlar kiritildi. Ushbu populyatsiya qabul qilinayotgan bazaviy terapiya turiga ko'ra ikkita mustaqil guruhga taqsimlandi:

1-guruh (n=120): Xashimoto tireoiditi yoki operatsiyadan keyingi gipotireoz tashxisi bilan doimiy levotiroksin natriy (L-T4) o'rinbosar terapiyasini qabul qiluvchi bemorlar.

2-guruh (n=90): Diffuz toksik buqoq tashxisi bilan antitireoid terapiya – tiamazol (metimazol) preparatini qabul qiluvchi bemorlar.

Har ikkala guruhdagi bemorlarda farmakoterapiya samaradorligini va xavfsizligini o'lchash uchun 18 oy davomida dinamik laborator monitoring o'tkazildi. Qon namunalarida tireotrop gormon (TSH), erkin tiroksin (fT4) va erkin triyodtironin (fT3) miqdorlari elektrohemilyuminessent immunotahlil (ECLIA) usulida, Roche Cobas e411 avtomatlashtirilgan tizimida tekshirildi. Antikoagulyant va boshqa birga qabul qilinuvchi dorilarning ziddiyatini baholash uchun kengaytirilgan farmakologik anamnez yig'ildi. Gepatotoksiklik va sitopeniya xavfini monitoring qilish maqsadida biokimyoviy tahlillar (ALT, AST, ishqoriy fosfataza, bilirubin) hamda to'liq gematologik qon tahlili muntazam ravishda bajarildi. Gipotireoz guruhida L-T4 ning sutkalik dozasi bemorning tana massasi indeksiga (TMI) hamda qoldiq tiroid funksiyasiga qarab 1.2–1.6 mkg/kg oraliq'ida belgilandi. Tireotoksikoz guruhida tiamazolning boshlang'ich dozasi kasallik og'irligiga qarab 15-30 mg/sutka (blokada rejimi) etib tanlandi va TSH darajasi normallashtirildan so'ng tutib turuvchi dozaga (5-10 mg/sutka) o'tkazildi.

To'plangan barcha farmakokinetik va klinik ma'lumotlar IBM SPSS Statistics (versiya 28.0) dasturiy ta'minoti yordamida chuqur matematik ishlovdan o'tkazildi. Miqdoriy o'zgaruvchilar o'rtacha arifmetik qiymat va standart og'ish ($M \pm m$) formatida ko'rsatildi. Guruhlararo taqsimotdagi farqlar Student t-testi, bir faktorli dispersiyaviy

tahlil (ANOVA) va Pirson (r) korrelyatsiyasi yordamida baholandi. Dori vositalari o'zaro ta'siri va asoratlarning xavfi (Hazard Ratio - HR) ko'p o'lchovli Koks (Cox) proporsional xavf regressiya modeli orqali hisoblab chiqildi. Modelning bashorat qilish aniqligini o'lchash maqsadida ROC (Receiver Operating Characteristic) tahlili qo'llanildi. $P < 0.05$ darajasi statistik ahamiyatli xulosa chegarasi sifatida o'rnatildi.

Natijalar

Klinik-farmakologik monitoring natijalari levotiroksin va tiamazol preparatlarining amaliyotda qo'llanilishi faqatgina dozani to'g'ri hisoblashdan iborat emasligini, balki preparat biokiraolishligi va metabolizmini inobatga olish uzil-kesil hal qiluvchi rol o'ynashini sonli dalillar bilan ko'rsatdi. Gipotireoz guruhidagi 120 nafar bemorda L-T4 preparatini tayinlashning klassik sxemasi (ertalab och qoringa) qo'llanilgan bo'lsa-da, bemorlarning 26.6% ida ($n=32$) birinchi 6 oylik kuzatuvda TSH darajasi kompensatsiya qilinmadi (TSH o'rtacha 6.4 ± 1.2 mIU/l saqlanib qoldi). Ushbu farmakoterapiya muvaffaqiyatsizligining sabablari retrospektiv tekshirilganda, aniq dorilararo o'zaro ta'sirlar fosh etildi.

Kompensatsiya bo'lmagan ushbu 32 nafar bemorning 84% i levotiroksin bilan bir vaqtning o'zida kaltsiy karbonat, temir sulfat preparatlari yoxud oshqozon-ichak trakti patologiyalari sababli proton pompasi ingibitorlarini (omeprazol, pantoprazol) qabul qilayotganligi ma'lum bo'ldi. Farmakokinetik nuqtai nazardan, levotiroksin oshqozondagi kislotali muhitga (pH 1-2) o'ta muhtoj bo'lib, omeprazol ta'sirida oshqozon kislotaliligi pasayganda L-T4 ning ionlanishi va ingichka ichakdan so'rilishi o'rtacha 32% ga qisqarganligi aniqlandi. Kalsiy va temir tuzlari esa tiroksin molekulasini bilan oshqozon bo'shlig'ida erimaydigan xelat komplekslarni hosil qilib, dorining sirkulyatsiyaga o'tishini butunlay bloklagan. Ushbu ziddiyatli dorilarni qabul qilish vaqtini levotiroksindan kamida 4 soatga uzoqlashtirish va dorini nonushtadan 60 daqiqa oldin qat'iy och qoringa ichish rejimiga o'tkazilgandan so'ng, 8 oylik muddat ichida



ushbu bemorlarning 88% ida eutiroid holat ($TSH\ 1.8 \pm 0.4\ mIU/l$) to'liq tiklandi ($p < 0.001$).

Tireotoksikozni davolashga mo'ljallangan 2-guruhda ($n=90$) tionamidlar guruhiga mansub tiamazolning doza-samara nisbati va toksik xavfi tahlil qilindi. Tadqiqotda bemorlarning qisman qismiga faol kasallikni tezroq bosish maqsadida tiamazolning yuqori boshlang'ich sutkalik dozasi (30 mg dan yuqori) buyurilgan bo'lsa, boshqa qismiga titrlash rejimi (15-20 mg) qo'llanilgan. Dinamik tahlillar shuni ko'rsatdiki, sutkasiga 30 mg dan yuqori tiamazol qabul qilgan bemorlarda eutiroid holatga erishish vaqti past dozali guruhdan farq qilmadi (o'rtacha 4-6 hafta). Biroq, yuqori doza olgan guruhda jigar fermentlari (ALT va AST) miqdorining me'yordan 3 barobar ortishi (doriga bog'liq gepatotoksiklik) 12.4% bemorlarda kuzatildi (past dozada atigi 2.1%, $p < 0.01$). Koks regressiya modelida tiamazolning $> 30\ mg$ dozasi hepatonekroz va xolestaz xavfini mustaqil ravishda 4.2 barobarga (95% CI 2.8-6.1) oshirishi tasdiqlandi. Shuningdek, 2 nafar bemorda periferik qonda mutlaq neytrofillar sonining $< 0.5 \times 10^9/l$ gacha qulashi (agranulotsitoz) qayd etildi, bu immunologik idiosinkraziya mexanizmiga tegishli ekanligi isbotlandi.

Muhokama

Mazkur izlanish doirasida fosh etilgan farmakokinetik va toksikologik siljishlar qalqonsimon bez kasalliklarini dori bilan boshqarish oddiy matematik dozalashdan ko'ra ancha murakkab intellektual jarayon ekanligini anglatadi. Levotiroksin biokiraolishligi (bioavailability) oshqozon-ichak shilliq qavati holatiga va ichak lümenidagi kimyoviy muhitga qat'iy bog'liqdir. Biondi va boshqalar (2019) ta'kidlaganidek, L-T4 ning molekulyar strukturasi turli metall ionlari bilan juda tez reaksiyaga kirishadi. Bizning kuzatuvimizda proton pompasi ingibitorlari va xelatlovchi moddalar sababli dori so'rilishining 32% ga pasayishi qondagi TSH ni fojiali ravishda ko'tarib yubordi. Amaliyot shifokorlari ko'pincha TSH ko'tarilganini ko'rib, asossiz ravishda levotiroksin dozasini (masalan, 100 mkg dan 150 mkg gacha) oshiradilar. Agar

bemor toʻsatdan PPI yoki kalsiyni ichishni toʻxtatsa, oshirilgan doza endi 100% soʻrila boshlaydi va bemorda kutilmaganda ogʻir iatrogen tireotoksikoz (yurak xilpillashi, suyak rezorbsiyasi) kelib chiqadi. Shu boisdan, dozani oshirishdan oldin preparatni ichish qoidalarini (compliance) va yondosh dorilarni qatʼiy taftish qilish kerak.

Tiamazol terapiyasiga kelsak, Jonklaas hamda xalqaro ETA (European Thyroid Association) konsensuslarida taʼkidlangan "block and replace" (toʻliq blokirovka va oʻrnini bosish) yoxud "titration" (bosqichma-bosqich pasaytirish) rejimlarining xavfsizlik profili doimiy baxslarga sabab boʻladi. Bizning tadqiqot tiamazolning 30 mg/sutka dan yuqori dozasini qoʻllash eutiroidizmni tezlashtirmasligini, balki faqatgina gepatotoksiklik (ALT oʻsishi) ni geometrik progressiyada oshirishini isbotladi. Tiamazol jigarda P450 sitoxrom tizimi yordamida oksidlanadi va yuqori konsentratsiyada erkin kislorod radikallarini hosil qilib, gepatotsit membranalarini parchalaydi. Agranulotsitoz esa dozaga bogʻliq emas, u HLA genetik majmuasiga bogʻliq immun-allergik reaksiyadir. Bu antitireoid terapiyada ALT, AST hamda qon tahlilidagi leykotsitar formulani har 2 haftada integral nazorat qilish (monitoring) qonunga aylanishi shartligini bildiradi.

Tadqiqotning amaliy cheklovlariga dori vositalari metabolizmini boshqaruvchi sitoxrom P450 genlaridagi farmakogenetik polimorfizmni PZR usulida ommaviy tekshirish imkoni boʻlmaganligini kiritish mumkin. Shunga qaramay, mavjud bazaviy gormonlar (TSH, fT4) va jigar fermentlarini birgalikda, dorilarni qabul qilish vaqti bilan bogʻlagan holda kompleks monitoring qilishning oʻziyoq dori xavfsizligini 89% gacha oshirishi ($AUC = 0.894$) muvaffaqiyatli tarzda namoyish etildi.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Tadqiqotning chinakam ilmiy yangiligi shundan iboratki, respublika endokrinologiya va farmakologiya amaliyotida ilk marotaba qalqonsimon bez dori vositalarining samarasizligi izolyatsiya qilingan holat emas, balki aniq farmakokinetik ziddiyatlar (oshqozon pH darajasi, xelat hosil boʻlishi) hamda farmakodinamik ortiqcha

yuklanish (tiamazol toksikligi) hosilasi ekanligi matematik aniqlikda isbotlandi. Tadqiqot natijalari asosida amaliyot shifokorlari uchun maxsus ratsional farmakoterapiya algoritmi ishlab chiqildi. Uning amaliy ahamiyati – levotiroksin qabul qiluvchi bemorlarni bexuda doza oshirishdan va yurak asoratlardan saqlash, yondosh dorilar qabulini vaqti bo'yicha uzoqlashtirish, hamda tireotoksikozni davolashda tiamazolning faqat past yoki o'rtacha (15-20 mg) dozalaridan foydalanib, gepatonekroz va agranulotsitoz kabi iatrogen ofatlarning oldini olish kafolatlanadi.

Xulosa

Qalqonsimon bez faoliyatini korreksiya qiluvchi dori vositalarini qo'llash endokrin patologiyani chuqur tushunish bilan bir qatorda, preparatlarning har bir milligrami organizmda qanday yo'l bosib o'tishini hisobga oluvchi qat'iy klinik-farmakologik yondashuvni talab etadi. Levotiroksin natriy preparati uchun dorilararo ziddiyatlar va hazm traktidagi biokiraolishlik eutiroid holatni ta'minlovchi yoki inkor etuvchi mutlaq faktordir. Tiamazol kabi antitireoid vositalar esa yuqori dozalarda o'zining xavfsizlik oynasidan chiqib ketib, gepatotsitlar destruksiyasini yuzaga keltiradi. Tireotrop gormon (TSH), erkin tiroksin (fT4) va jigar fermentlarini yagona panelda uzluksiz monitoring qilish ushbu dorilarning tor terapevtik indeksi doirasida harakatlanish imkonini beradi. Amaliy tibbiyot muassasalarida dori vositalarini buyurishda ushbu klinik-farmakologik algoritmlarni standartlashtirish – bemorlarni xavfli iatrogen asoratlardan asrash, davolash samaradorligini barqarorlashtirish hamda uzoq yillik sifatli hayotni ta'minlash uchun tayanch platforma bo'lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2021.
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670-1751.



3. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews*. 2019;35(3):433-512.
4. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018;7(4):167-186.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
6. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Reviews*. 2019;40(1):118-136.
7. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;23(6):781-792.
8. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves' Disease: A Review. *JAMA*. 2015;314(23):2544-2554.
9. Maciel RM, Spencer CA. Methodological aspects of thyroid function testing. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020;49(3):361-378.
10. Zulfiqar AA, Andres E. Drug safety, pharmacokinetics, and the role of rigorous clinical trials in modern medicine. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(3):289-301.
11. Cooper DS. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(9):905-917.
12. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):301-316.

