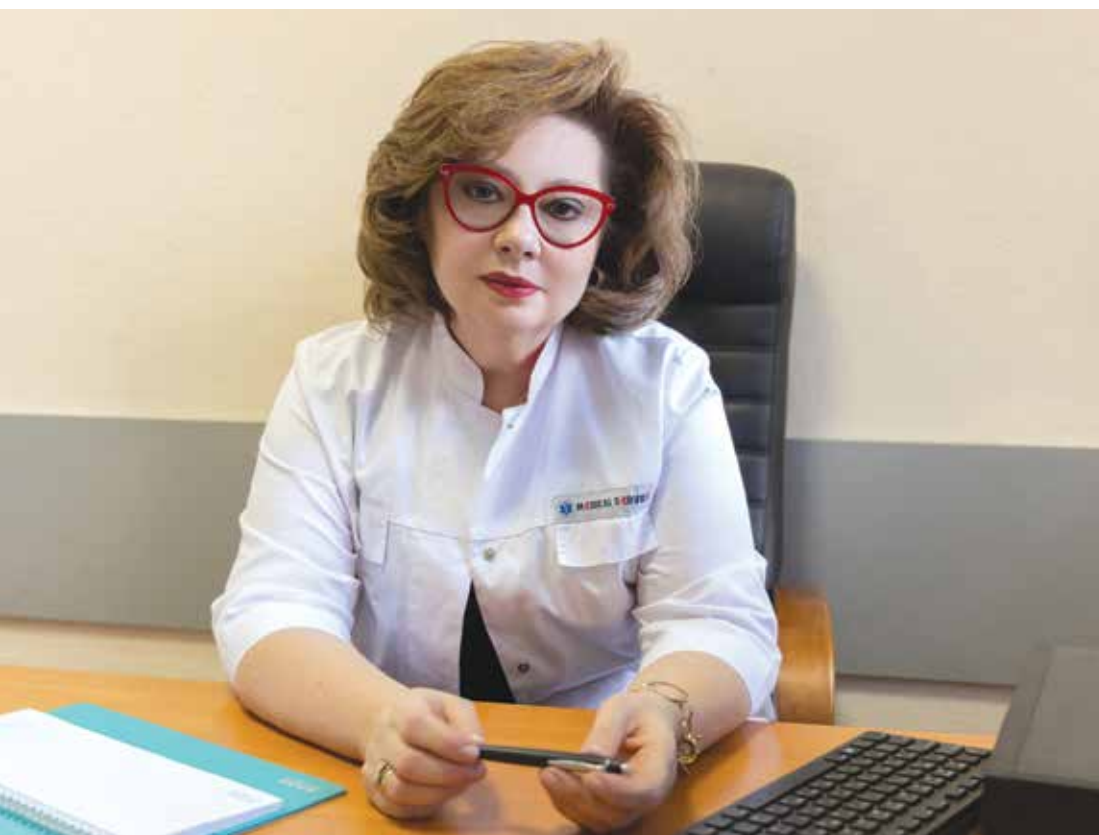




Гипотиреоз: нерешенные вопросы и новые возможности фармакотерапии

Гипотиреоз является наиболее частой формой нарушения функционального состояния щитовидной железы. Высокая распространенность гипотиреоза и неспецифическая симптоматика с поражением большинства органов и систем организма делают особенно актуальными своевременную диагностику и выбор адекватной терапевтической тактики. На вопросы о диагностике заболевания, причинах неэффективности заместительной терапии, правильном назначении левотироксина натрия, преимуществах жидкой его формы в поддержании уровня тиреотропного гормона в пределах нормы и многом другом отвечает Нина Александровна ПЕТУНИНА, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.



Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной развития спонтанного гипотиреоза. Диагностическими критериями аутоиммунного тиреоидита выступают первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический), наличие антител в ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

Синдром гипотиреоза более распространен среди женщин. Однако частота встречаемости патологии определяется не только полом, но и возрастом.

Диагностика гипотиреоза достаточно проста и доступна, но клинически неспецифичная картина может затруднять определение показаний для проведения необходимого обследования. В большинстве случаев гипотиреоз имеет неспецифическую картину и протекает моносимптомно под маской другого заболевания. Так, первичный гипотиреоз может маскироваться под кардиологические, гастроэнтерологические, ревматологические, гематологические, хирургические и гинекологические патологии.

Трудности с диагностикой заболевания могут возникнуть у пожилых, поскольку симптомы физиологического старения и гипотиреоза нередко схожи.

– Гипотиреоз зачастую развивается медленно и незаметно. Какие критерии считаются наиболее оптимальными для своевременного выявления заболевания?

– Гипотиреоз – клинический синдром, характеризующийся сни-

женным уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке крови. По степени тяжести клинических проявлений различают субклинический (легкий и выраженный) и манифестный (осложненный и неосложненный) гипотиреоз.



Актуальное интервью

У пожилых пациентов следует проводить дифференциальную диагностику субклинического гипотиреоза и нетиреоидного заболевания.

Диагноз «гипотиреоз» устанавливается на основании результатов лабораторных исследований. Прежде всего определяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ), который в норме составляет от 0,4 до 4,0 мЕд/л. При уровне ТТГ более 4,0 мЕд/л необходимо определить уровень свободного тироксина (Т₄). Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации ТТГ при нормальном уровне свободного Т₄. Отличительной чертой манифестного гипотиреоза является повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации Т₄. При вторичном гипотиреозе отмечается снижение уровня не только Т₄, но и ТТГ.

В ряде случаев значения ТТГ могут не выходить за пределы референсных, однако биологическая активность гормона сокращается.

– Всегда ли уровень тиреотропного гормона в крови и симптомы гипотиреоза коррелируют между собой?

– В большинстве случаев гипотиреоз, в первую очередь субклинический, выступает не как клинический синдром, а как лабораторный феномен, выявленный у пациента при обследовании для исключения нарушения функции щитовидной железы. Несмотря на то что само название субклинического гипотиреоза говорит об отсутствии каких-либо клинических проявлений, он может сопровождаться рядом изменений, свойственных более выраженному гипотиреозу.

– Следует ли назначать лечение при субклиническом гипотиреозе?

– Вопрос о целесообразности проведения заместительной терапии при легком субклиническом

гипотиреозе остается дискуссионным. Безусловно, необходимо придерживаться индивидуально-го подхода при разработке алгоритма лечения каждого пациента с субклиническим гипотиреозом.

– Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительными считаются препараты левотироксина натрия. Какими правилами следует руководствоваться врачу при назначении терапии левотироксином натрия?

– Заместительную терапию левотироксином натрия должны получать пациенты с манифестным гипотиреозом, беременные или планирующие беременность с любым типом гипотиреоза, а также лица с уровнем ТТГ более 10,0 мЕд/л. При субклиническом гипотиреозе заместительная терапия левотироксином натрия прежде всего показана пациентам моложе 70 лет с симптомами или признаками гипотиреоза, уровнем ТТГ более 7,0 мЕд/л, наличием зоба, высоким сердечно-сосудистым риском (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дислипидемия).

Правильное назначение препаратов левотироксина натрия, выпускаемых в таблетированной и жидкой формах, предусматривает расчет дозы на массу тела. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России пациентам молодого и среднего возраста сразу назначается полная заместительная доза, рассчитанная исходя из массы тела, в то время как пациентам старшего возраста и пациентам с сопутствующей сердечной патологией лечение рекомендуется начинать с небольших доз с последующим их повышением под контролем ТТГ. Когда речь идет о гипотиреозе, закономерно развивающемся после оперативного удаления щитовидной железы, то есть в ситуации, когда у пациента еще вчера был эутиреоз,

а тем более тиреотоксикоз, полная заместительная доза левотироксина натрия должна быть назначена сразу после операции.

– Опыт клинической практики показывает, что не все пациенты с гипотиреозом достигают стойкого поддержания нужного уровня тиреоидных гормонов с помощью заместительной терапии. Каковы причины декомпенсации?

– Несмотря на доступность заместительной терапии гормонами щитовидной железы уже более века, в клинической практике существуют определенные проблемы и необходимость улучшения результатов лечения.

Согласно данным исследования V. Eligar и соавт. (2016 г.), у 30–50% пациентов лечение не было скорректировано должным образом, что создавало угрозу развития неблагоприятных последствий дисфункции щитовидной железы. Более того, у части пациентов симптомы патологии сохранялись, хотя биохимически они являлись эутиреоидными.

В исследовании L. Somwaru и соавт. (2009 г.) с участием 3678 человек в возрасте 65 лет и старше продемонстрировано, что из 339 пациентов, получавших таблетки левотироксина натрия, у 43% имел место биохимический эутиреоидный статус, у 41% – низкий уровень ТТГ, у 16% – высокий уровень ТТГ.

Согласно результатам перекрестного исследования заболеваний щитовидной железы, проведенного в 1995 г. в штате Колорадо и включавшего 25 682 пациента, аномальные концентрации ТТГ в сыворотке крови были обнаружены у 40% принимавших таблетированные препараты для лечения гипофункции щитовидной железы. Более 20% получавших таблетированные препараты гормонов щитовидной железы страдали гипотиреозом, в том числе субклиническим.



Сложности с компенсацией заболевания в первую очередь возникают из-за низкой комплаентности лечению, обусловленной режимом приема левотироксина натрия, прописанным в клинических рекомендациях. В исследовании Ю.А. Мануйловой и соавт. (2019 г.) с участием 200 пациентов с манифестным гипотиреозом, получавших левотироксин натрия на протяжении одного года и более, концентрация ТТГ вне референсного диапазона была выявлена у 42%. Причиной декомпенсации гипотиреоза в 29,8% случаев служил неправильный прием препарата, в 10,7% случаев – отказ от приема лекарственного средства или самостоятельное изменение его дозы, в 16,5% случаев – отсутствие коррекции дозы врачом.

Согласно данным, представленным М. Crilly (2004 г.), из 327 опрошенных пациентов с первичным гипотиреозом 22% признались, что не соблюдали предписанного режима приема препарата. Реальная цифра нарушения режима лечения намного выше. Накопленный клинический опыт показывает, что соблюдать режим приема препарата особенно тяжело, когда он предназначен для лечения хронического заболевания.

– Чем опасна недостаточная доза левотироксина натрия для пациента?

– Недостаточность дозы левотироксина натрия приводит к увеличению риска развития ишемической болезни сердца, дислипидемии и депрессии, а также нарушений репродуктивной функции у молодых женщин.

– Как подобрать оптимальную дозу препарата?

– Тактика ведения пациентов с гипотиреозом подразумевает взвешенный подход к выбору дозы левотироксина натрия с учетом возраста больного, наличия

или отсутствия беременности, сопутствующей патологии.

Суточная доза левотироксина натрия подбирается в соответствии с основной причиной развития гипотиреоза, терапевтической целью и массой тела пациента.

При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет без сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяется в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела, у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – в суточной дозе 0,9 мкг на 1 кг массы тела.

– Нужно ли опасаться развития тиреотоксикоза на фоне заместительной терапии гипотиреоза?

– Передозировка левотироксином натрия может привести к развитию субклинического тиреотоксикоза. Именно поэтому вопросы безопасности такой терапии постоянно находятся в фокусе внимания исследователей.

Незначительные изменения дозы могут обуславливать неэффективность лечения или возникновение ятрогенного тиреотоксикоза. Повышенный в результате таких причин уровень ТТГ обычно корректируют путем увеличения суточной дозы препарата. Через два месяца проводится повторная оценка уровня ТТГ. Ятрогенный гипертиреоз требует снижения дозы левотироксина натрия.

При правильном проведении заместительной терапии левотироксином натрия побочные эффекты не наблюдаются.

– Почему «плохо» титровать дозу левотироксина «по уровню тиреотропного гормона» и «по симптомам», начиная с «низких доз», как поступают некоторые врачи в своей практике?

– Прежде всего необходимо отметить, что стратегия назначения левотироксина натрия с малых

доз (12,5 или 25 мкг) с постепенной титрацией обязательна для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и старше 55–60 лет.

Если врачи не рассчитывают дозу левотироксина натрия исходя из массы тела, при этом дают маленькую стартовую дозу и далее титруют «по уровню ТТГ» или «по симптомам», она может оказаться неадекватной для достижения стойкой компенсации гипотиреоза.

– Что означает хорошая биодоступность жидкой формы левотироксина?

– Быстрая скорость всасывания жидкой формы препарата обеспечивает более быстрое достижение его максимальной концентрации в крови по сравнению с таблетированной формой.

Ликватирол, будучи жидкой формой левотироксина натрия, демонстрирует более быструю скорость всасывания, чем у препаратов левотироксина натрия, выпускаемых в виде таблеток, и соответственно более быстрое достижение максимальной концентрации действующего вещества в крови.

Пероральный левотироксин натрия всасывается в тонкой кишке, причем в разных ее сегментах в разном количестве. Так, согласно данным, представленным С. Virili и соавт. (2019 г.), в двенадцатиперстной кишке всасывается $15 \pm 5\%$ левотироксина, в верхней части тощей подвздошной кишки – $29 \pm 14\%$, в нижней части тощей подвздошной кишки – $24 \pm 11\%$. Среднее время нахождения таблетированного левотироксина натрия в желудке составляет 35 ± 30 минут, прохождения по двенадцатиперстной кишке – 7 ± 3 минуты, по верхней части тощей подвздошной кишки – 31 ± 8 минут.

Кислый уровень рН желудка необходим для растворения таблетки левотироксина натрия, удаления ионов натрия и преобразования его в липофильную молекулу.

ЛИКВАТИРОЛ®

жидкая форма
левотироксина натрия¹

шаг 2 мкг¹

*Все дозировки
в одном флаконе¹*

*Новая форма
для максимальной
точности^{2,3}*



1. ОХЛП Ликваторол®, ЛП-№(004762)-(PF-RU). <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentid=63a43b42fb44f154421a2837&codeId=PMM.01> (дата обращения 18.03.2024) 2. Дата государственной регистрации ЛС «Ликваторол» 01.03.2024. По данным ГРЛС (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) по состоянию на 29.03.2024 года Ликваторол единственное лекарственное средство с МНН Левотироксин натрия в форме раствор для приема внутрь. 3. Согласно данным ГРЛС (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) и инструкциям по медицинскому применению препаратов с МНН «Левотироксин натрия» по состоянию на 29.03.2024 года препарат «Ликваторол» позволяет осуществлять дозировку с наименьшим шагом (2 мкг действующего вещества) за счет жидкой формы; Virili, Camilla et al. "Novel thyroxine formulations: a further step toward precision medicine." Endocrine vol. 66,1 (2019): 87-94. doi:10.1007/s12020-019-02049-x; Sasha E (2023) Liquid Dosage Forms Provide Improved Drug Stability Compared to Solid Forms. J Pharm Pharm Res. 7:019.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы. Дата выпуска: октябрь 2024. POS-20251021-1682

 **NIZHPHARM**
GROUP

АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
www.nizhpharm.ru

Для просмотра инструкции
по применению
отсканируйте QR код





Актуальное интервью

Для таблетированной формы перед абсорбцией требуется фаза растворения. Кофе и чай существенно влияют на всасывание, особенно если их принимают одновременно с препаратом или в течение одного часа после его приема.

Всасывание таблетированного левоти록сина натрия может быть нарушено по разным причинам, например из-за приема во время завтрака или с пищей, из-за пониженной кислотности желудка. Всасывание левоти록сина натрия, выпускаемого в форме таблеток, также может быть нарушено вследствие проведения бариатрических операций, непереносимости лактозы, целиакии и воспалительных заболеваний кишечника. Свою лепту вносит прием препаратов, повышающих рН желудка (ингибиторов протонной помпы, антацидов).

В связи с этим определенное преимущество имеют жидкие формы левоти록сина натрия. Жидкие формы препаратов левоти록сина натрия помимо активного вещества содержат глицерин, благодаря чему им не требуется растворения. Как следствие, жидкая форма левоти록сина натрия сразу доступна для всасывания.

В кишечнике биодоступность жидкого раствора на 30% выше, чем у таблеток. Как следствие, время достижения максимальной концентрации активного вещества в плазме составляет 1,94 против 2,42 часа соответственно.

В исследовании А. Antonelli и соавт. (2021 г.) оценивалась стабильность уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы у пациентов, принимавших таблетированный или жидкий левотироксин натрия. Установлено, что препарат в жидкой форме не требует кислотной среды желудка, быстро абсорбируется, преодолевает взаимодействие с пищей, всасывается независимо от наличия патологии желудочно-кишечного тракта, более эффективно поддерживает нормальный уровень ТТГ в долгосрочном наблюдении.

Таким образом, быстрая абсорбция Ликватиrolа обеспечивает целый ряд преимуществ. Во-первых, это позволяет принимать Ликватиrol непосредственно перед едой, кофе, чаем, не придерживаясь периода ожидания 30–60 минут, рекомендованного для приема таблеток, что в свою очередь облегчает соблюдение терапевтического режима. Во-вторых, жидкая форма усваивается лучше в клинических ситуациях, связанных с мальабсорбцией (заболеваниями желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания). В-третьих, жидкая форма левоти록сина натрия не зависит от рН желудка, поэтому ингибиторы протонной помпы не оказывают существенного влияния на его усвоение. В-четвертых, влияние сульфата железа или карбоната кальция ниже при приеме жидкой формы, чем при приеме таблеток. В-пятых, при приеме жидкой формы достигаются более стабильные концентрации ТТГ, что может быть актуально для пациентов с плохим и необъяснимым биохимическим контролем гипотиреоза (нестабильный ТТГ).

– Кому и как следует назначать Ликватиrol?

– Ликватиrol – новая, жидкая форма левоти록сина – показан всем пациентам с любыми формами гипотиреоза.

Подбор дозы Ликватиrolа (перевод с таблетированной на жидкую форму) зависит от степени компенсации состояния. Если пациент компенсирован, то старт терапии Ликватиrolом осуществляется с той же дозы, что принималась в виде таблеток (мкг). Если пациент не компенсирован, дозу можно подобрать индивидуально – на кг массы тела.

Формула расчета дозы Ликватиrolа (мл) у пациентов моложе 55 лет в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний следующая: вес (кг) × 1,6 (мкг/кг) × 0,05 (мл/мкг). У лиц старше 55 лет

или с сердечно-сосудистыми заболеваниями доза определяется исходя из 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Через два месяца терапии осуществляется контроль ТТГ и коррекция дозы по ситуации.

– Для кого Ликватиrol может стать препаратом выбора?

– Как уже было сказано ранее, Ликватиrol показан всем пациентам с любыми формами гипотиреоза. Жидкая форма левоти록сина натрия особенно будет актуальна для некомпенсированных пациентов, несмотря на прием адекватной дозы таблетированной формы левоти록сина, неудовлетворенных своим самочувствием и нарушающих режим приема таблеток, лиц с мальабсорбцией, в том числе после бариатрической хирургии, для принимающих препараты, снижающие биодоступность левоти록сина (ингибиторы протонной помпы, антациды, добавки кальция или железа, алюминий/гидроксид магния, альгинат натрия), а также для беременных и детей.

– Какое место занимает Ликватиrol в современных клинических рекомендациях?

– В 2024 г. в клинических рекомендациях «Гипотиреоз» Российской эндокринологической ассоциации впервые появилась информация о жидкой форме левоти록сина натрия (препарате Ликватиrol). Согласно документу, жидкую форму препарата левоти록сина натрия можно принимать непосредственно перед едой в утренние часы.

Таким образом, на сегодняшний день Ликватиrol – единственная жидкая форма левоти록сина натрия в РФ. Такая форма обеспечивает адекватное поступление препарата при приеме непосредственно перед завтраком. Его появление в арсенале врачей позволит расширить возможности реализации индивидуального подхода к лечению пациентов с гипотиреозом. 🌐