



Заместительная терапия гипотиреоза: назначение и показание к коррекции

Н.С. Мартиросян, к.м.н., А.А. Тульский, Ю.О. Матвеева,
А.О. Щетинина, к.м.н., И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, к.м.н.,
М.Э. Тельнова, к.м.н., Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Нарине Степановна Мартиросян, narinarine@list.ru

Для цитирования: Мартиросян Н.С., Тульский А.А., Матвеева Ю.О. и др. Заместительная терапия гипотиреоза: назначение и показание к коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 64–69.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-64-69

Синдром гипотиреоза остается самой частой формой дисфункции щитовидной железы, сопровождающейся снижением уровня тиреоидных гормонов в крови и разнообразными клиническими проявлениями со стороны практически всех органов и систем. Разработка синтетического левовращающего изомера тироксина и открытие периферической конверсии тироксина в активный трийодтиронин позволили предложить монотерапию левотироксином натрия в качестве золотого стандарта лечения гипотиреоза любой этиологии. Основным принципом лечения синдрома гипотиреоза является замещение функции щитовидной железы препаратами левотироксина. В качестве целей заместительной терапии указываются купирование симптомов гипотиреоза, восстановление биохимического эутиреоза и предупреждение передозировки с развитием ятрогенного тиреотоксикоза. В большинстве случаев пациенты нуждаются в пожизненной заместительной терапии, а ряд физиологических и патологических изменений в течение жизни могут влиять на потребность в левотироксине и его дозу для поддержания целевого уровня тиреотропного гормона. При планировании лечения важно учитывать возраст и пол пациента, наличие сопутствующей патологии, принимаемые препараты, жизненную активность, режим и характер труда. Доза левотироксина определяется степенью тяжести гипотиреоза и наличием остаточной функционирующей ткани щитовидной железы, массой тела, а также целевым уровнем тиреотропного гормона. Показаниями к внеочередному контролю уровня тиреотропного гормона и коррекции дозы левотироксина являются симптомы гипотиреоза или тиреотоксикоза, беременность, менопауза или начало/завершение приема препаратов, содержащих эстрогены, наличие заболевания или прием препаратов, влияющих на всасываемость или метаболизм левотироксина, смена торговой формы препарата, значимое изменение веса. Главными условиями успешной терапии гипотиреоза остаются высокая приверженность лечению и регулярный контроль функции щитовидной железы.

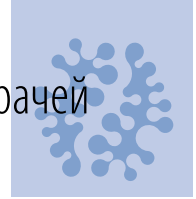
Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, левотироксин, тиреотропный гормон

Введение

Гипотиреоз является наиболее частым нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ). Данный клинический синдром обусловлен гипофункцией щитовидной железы и характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

Распространенность гипотиреоза в первую очередь зависит от уровня потребления йода в регионе, популяции и возраста. Превалентность гипотиреоза колеблется от 1–2% в регионах с достаточным потреблением йода до 5–10% в регионах с йодным дефицитом [1]. При этом

заболеваемость увеличивается с возрастом и достигает 7–10% среди лиц пожилого и старческого возраста [2]. Наиболее частыми причинами гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит (АИТ), ятрогенные причины (тиреоидэктомия, радиоiodтерапия) и йодный дефицит. Клинические проявления гипотиреоза разнообразны, поскольку затрагиваются практически все органы и системы. Как правило, пациенты с гипотиреозом нуждаются в пожизненной терапии. В отдельных случаях АИТ при субклиническом и легком гипотиреозе возможно спонтанное восстановление функции ЩЖ и отмена терапии.



В отсутствие лечения манифестный гипотиреоз способствует развитию дислипидемии, сердечной недостаточности, вторичной артериальной гипертензии, нарушению репродуктивной функции, бесплодию, появлению нервно-психических, гастроэнтерологических и костно-мышечных изменений.

Место левотироксина в терапии гипотиреоза

Основной принцип лечения гипотиреоза – замещение функции ЩЖ препаратами левотироксина. Целями заместительной терапии являются купирование симптомов гипотиреоза, восстановление биохимического эутиреоза и предупреждение передозировки с развитием ятрогенного тиреотоксикоза.

История заместительной терапии гипотиреоза берет начало 13 апреля 1891 г. в Ньюкасле (Великобритания), где Д. Мюррей впервые ввел 1,5 мл экстракта ЩЖ рога-того скота 46-летней женщине с гипотиреозом, что позволило побороть заболевание и продлить жизнь пациентки еще на 30 лет. Уже через год для этих целей стали использовать высушенные щитовидные железы животных. В 1914-м Е. Кендалл кристаллизовал вещество из свиной щитовидной железы, назвав его тироксином, а в 1927-м Ч. Харингтон синтезировал тироксин и продемонстрировал наличие четырех атомов йода в молекуле. Позднее, в 1949 г., Дж. Чалмерс и соавт. открыли натриевую соль левовращающей формы тироксина, которая обладала лучшей всасываемостью и биодоступностью. Л. Браверман и К. Стерлинг в 1970 г. впервые установили, что тироксин является прогормоном, который в периферических тканях конвертируется в активный гормон трийодтиронин [3]. Получение синтетического левотироксина натрия, а также открытие периферической конверсии тироксина в активный трийодтиронин позволили монотерапии левотироксином стать золотым стандартом лечения гипотиреоза любой этиологии.

Таким образом, левотироксин натрия представляет собой синтетический гормон тироксин, по своему действию идентичный действию природного тиреоидного гормона, синтезируемого щитовидной железой.

Левотироксин натрия продемонстрировал высокую эффективность в компенсации симптомов гипотиреоза, хороший профиль безопасности, высокую биодоступность и длительный период полувыведения. Кроме того, данный препарат отличается низкой стоимостью.

На сегодняшний день левотироксин является одним из самых назначаемых лекарственных препаратов [4].

Особенности препарата

Левотироксин имеет узкий терапевтический индекс, определяемый малым диапазоном между эффективными дозами и дозами, при которых возникают побочные эффекты [5]. В связи с этим производимые фармацевтические препараты должны сохранять 95–105% действующего вещества на протяжении всего срока хранения.

В мировой практике левотироксин доступен в разных лекарственных формах – в виде таблеток, желатиновых капсул, раствора для приема внутрь и внутривенного введения. Наиболее часто назначаемой, доступной и удобной формой является таблетированная.

Препарат преимущественно всасывается в тощей и подвздошной кишке. При приеме таблетированных форм всасываемость левотироксина достигает 70–80%. Всасываемость умеренно снижается с возрастом, в частности у лиц старше 70 лет.

Левотироксин обладает высокой биодоступностью. Время достижения максимальной концентрации – через два-три часа.

Всасываемость и биодоступность левотироксина зависят от приема натощак, в связи с чем основной рекомендацией по приему пероральных препаратов является запивание небольшим количеством воды минимум за 30–40 минут до еды.

Длительный период полувыведения – около 7,5 дня позволяет поддерживать стабильную концентрацию препарата в крови и принимать его один раз в сутки [6]. При этом однократный пропуск приема значительно не влияет на содержание левотироксина в крови.

Назначение и подбор дозы

Доза левотироксина определяется степенью тяжести гипотиреоза и наличием остаточной функционирующей ткани ЩЖ, массой тела, а также целевым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [7, 8].

Потребность в левотироксине коррелирует с исходным уровнем ТТГ [9]. При легком и субклиническом гипотиреозе с повышением уровня ТТГ до 10 мЕд/л доза левотироксина может варьироваться от 25 до 50 мкг/сут. Средняя расчетная доза при субклиническом гипотиреозе составляет 0,9 мкг/кг/сут. Полная заместительная доза при манифестном гипотиреозе также зависит от уровня ТТГ и в среднем составляет 1,6–1,8 мкг/кг [7].

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом потребность в левотироксине может быть выше, чем у больных АИТ. В последнем случае это, по-видимому, отражает сохранность секреции гормонов ЩЖ. Доза левотироксина, необходимая после тиреоидэктомии, коррелирует с весом, идеальной и тощей массой, индексом массы тела [10–11]. Наиболее точно с начальной дозой левотироксина соотносится идеальная и тощая (безжировая) масса тела [11].

При манифестации гипотиреоза у пациентов с надпочечниковой недостаточностью заместительную терапию левотироксином рекомендуется начинать на фоне приема глюкокортикостероидов и компенсации клинических и лабораторных признаков гипокортицизма [7].

Левотироксин может быть назначен с малой стартовой дозы 25–50 мкг с последующей ее титрацией под контролем уровня ТТГ при первичном гипотиреозе или свободного тироксина при центральном гипотиреозе либо с полной расчетной дозы исходя из веса. С учетом положительного инотропного и хронотропного воздействия тиреоидных гормонов на миокард старт терапии с малых доз и режим титрации рекомендуются больным старше 55–60 лет, лицам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца, аритмией и др.). Лечение с малых доз также может быть назначено пациентам любого возраста с субклиническим гипотиреозом и гипотиреозом вследствие АИТ. Во всех случаях гипотиреоза вследствие тиреоидэктомии, за исключением



противопоказаний, рекомендуется полная расчетная заместительная доза [7].

В зависимости от целевого уровня ТТГ терапия гипотиреоза может быть заместительной или супрессивной. Целью заместительной терапии является достижение уровня ТТГ в пределах референсных значений нормы – от 0,4 до 4,0 мЕд/л, супрессивной терапии – достижение уровня ТТГ ниже нормы и подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток у пациентов, прооперированных по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ с промежуточным и высоким риском рецидива. Для супрессивной терапии и подавления ТТГ требуются большие суточные дозы левотироксина – до 2,2 мкг/кг. При мягкой супрессии целевым является уровень ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л, полноценной супрессии – уровень ТТГ менее 0,1 мЕд/л на фоне уровня свободного тироксина, не превышающего верхнюю границу нормы [12].

Доза левотироксина может зависеть от времени приема. Максимальная абсорбция левотироксина отмечается при приеме утром натощак. В случае необходимости приема в другое время, невозможности применения утром натощак или соблюдения нужного интервала до еды предпочтителен вечерний прием не менее чем через два – четыре часа после последнего приема пищи. При этом потребность в левотироксине может увеличиться, что приведет к коррекции дозы [13].

Необходимо отметить, что левотироксин показал сопоставимую эффективность при приеме в утренние и вечерние часы [14].

Независимо от тактики, выбранной на старте заместительной терапии гипотиреоза, подавляющее большинство пациентов нуждаются в коррекции дозы. С учетом длительности периода полувыведения левотироксина (около семи дней) повторная оценка статуса ЩЖ рекомендуется через шесть – восемь недель, когда достигается устойчивое фармакокинетическое состояние. Если целевой уровень ТТГ не достигается, доза левотироксина должна быть увеличена или уменьшена. При небольшом повышении ТТГ (до 10 мЕд/л) доза препарата может быть увеличена на 12,5–25,0 мкг, при умеренном (10–20 мЕд/л) – на 25–50 мкг, при выраженном (более 20 мЕд/л) – на 50 мкг и более [6]. У пожилых пациентов и лиц с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется титрация малыми дозами – от 12,5 до 25,0 мкг.

После достижения целевого уровня ТТГ целесообразно подтвердить стабильность заместительной дозы через три – пять месяцев с последующим более редким ежегодным контролем. Установлено, что после достижения эутиреоза необходимость последующей коррекции зависит от дозы левотироксина. Так, через 12 месяцев нормальный уровень ТТГ сохранялся у 91,1% пациентов, принимавших левотироксин в дозе 125 мкг/сут и менее, и только у 73,3% пациентов, получавших препарат в дозе более 125 мкг/сут [15].

Простые схемы терапии левотироксином (стабильная доза в виде одной таблетки) обуславливают повышение комплаентности пациентов. Однако в ряде ситуаций для поддержания целевого уровня ТТГ возможно использование схемы с чередованием полных и неполных доз

(деление таблеток). Так, в сравнительном исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность приема целой таблетки и ее половины [16].

Коррекция дозы

В большинстве случаев тактика лечения гипотиреоза не вызывает затруднений. Тем не менее примерно у трети пациентов возникают сложности с компенсацией гипотиреоза из-за различных факторов, требующих более частой титрации дозы и мониторинга функции ЩЖ [17]. Самой частой причиной недостаточного контроля заболевания считается низкая комплаентность схеме лечения – прием левотироксина натрия утром строго натощак за 30–40 минут до еды. Нередко это приводит к псевдомальабсорбции и неоправданной титрации дозы препарата.

К показаниям для внеочередного контроля ТТГ и коррекции дозы левотироксина относятся появление симптомов гипотиреоза/тиреотоксикоза, беременность, менопауза или начало/завершение приема эстрогенсодержащих препаратов, наличие заболеваний или прием препаратов, влияющих на всасываемость или метаболизм левотироксина, смена его торговой формы, значимое изменение веса – снижение или повышение более чем на 10% [8].

Масса тела. Потребность в дозе левотироксина прямо пропорционально зависит от веса пациента. Однако при ожирении использование для расчетной дозы левотироксина фактической массы тела может привести к медикаментозной передозировке, в связи с этим ряд авторов предлагают ориентироваться на идеальную массу тела [18]. Результаты исследований в отношении потребности в левотироксине при ожирении противоречивы. С одной стороны, это может быть обусловлено влиянием избыточной массы тела, с другой – нарушением всасывания и изменением фармакокинетики левотироксина [19]. Потребность в левотироксине в раннем и отдаленном послеоперационных периодах после бариатрических операций также может быть весьма вариабельной. На фоне мальабсорбции нарушается всасывание левотироксина и повышается потребность в нем, однако значимое снижение массы тела сопровождается уменьшением потребности в препарате [20].

Возраст. Коррекция дозы левотироксина также возможна с увеличением возраста [7]. Предполагается, что сокращение потребности может быть опосредовано как изменением веса с возрастом, так и снижением клиренса тироксина почками. Кроме того, в связи с физиологическими возрастными изменениями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, сопровождающимися увеличением уровня ТТГ, а также с более высоким риском развития осложнений (мерцательной аритмии и остеопении/остеопороза) эксперты рекомендуют избегать передозировок левотироксина, особенно в пожилом возрасте, и учитывать более высокие целевые нормы ТТГ (вплоть до 7 мЕд/л) у лиц пожилого и старческого возраста [21].

Беременность. Хорошо известна ассоциация как манифестного, так и субклинического гипотиреоза с неблагоприятными исходами беременности. Речь, в частности, идет о спонтанном прерывании беременности, преэклампсии, отслойке плаценты, преждевременных родах,



неонатальной смерти как при спонтанно наступившей беременности, так и при беременности, наступившей вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий [22]. Гормоны ЩЖ необходимы для нормальной закладки и развития нервной, костной и других систем плода, дифференцировки и миграции нейроцитов, формирования отделов головного мозга. Известно, что ЩЖ плода начинает функционировать после 12-й недели гестации и лишь к 18–20-й неделе способна обеспечить его тиреоидными гормонами. Таким образом, в первой половине беременности, особенно в первом триместре, плод зависит от тироксина матери, а при наличии у нее гипотиреоза – от дозы левотироксина. Через плаценту одинаково хорошо проникает как тироксин, так и левотироксин, являющийся в том числе источниками йода для плода. Для обеспечения более высокой потребности ЩЖ матери претерпевает ряд физиологических изменений, в частности увеличивается ее объем – на 10% у проживающих в регионах с достаточным потреблением йода, на 20–40% – в регионах с дефицитом йода. Повышаются также уровень тироксинсвязывающего глобулина и объем циркулирующей крови. Как правило, продукция тироксина и трийодтиронина возрастает на 30–50%, при этом для обеспечения взрослого биосинтеза гормонов ЩЖ суточная потребность в йоде также возрастает практически вдвое [23]. В связи с этим потребность в левотироксине во время беременности также закономерно увеличивается на 30–50%. Представления о норме ТТГ при беременности претерпели изменения – от принятых в течение многих лет триместр-специфических норм – до 2,5 мЕд/л в первом триместре и 3,0–3,5 мЕд/л во втором и третьем и далее до популяционных специфических норм для беременных, а в отсутствие таковых – до использования референсных границ для общей популяции до 4 мЕд/л [23]. Однако женщинам репродуктивного возраста с гипотиреозом любой этиологии, не исключаящим или планирующим беременность, при прегравидарной подготовке, а также в первом триместре беременности рекомендуется коррекция дозы левотироксина с достижением целевого уровня ТТГ 2,5 мЕд/л и менее [24]. При наступлении беременности необходимо самостоятельное увеличение дозы левотироксина на 30% или дополнительный прием двух таблеток левотироксина в неделю [24]. Таким образом, во время беременности с первых дней резко возрастает потребность в левотироксине с последующим ее снижением в послеродовом периоде.

Потребность в левотироксине в период постменопаузы ниже, чем таковая в пременопаузе [18]. В свою очередь прием эстрогенсодержащих препаратов ассоциируется с повышением потребности и необходимостью коррекции дозы левотироксина [25].

Заболевания, влияющие на всасывание левотироксина. На биодоступность и необходимость коррекции дозы левотироксина могут влиять различные гастроинтестинальные заболевания. У пациентов с некомпенсированным гипотиреозом на фоне больших доз (более 2 мкг/кг) левотироксина целесообразно исключение желудочно-кишечной и другой патологии, влияющей на всасывание препарата. К таким заболеваниям относятся инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, аутоиммунный атрофиче-

ский гастрит, целиакия, непереносимость лактозы, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мальабсорбция, в том числе после бариатрической хирургии [26, 27].

Всасывание левотироксина зависит от pH среды, и потребность в нем может увеличиться при инфицировании *H. pylori* вследствие снижения секреции соляной кислоты в желудке и гипохлоргидрии [28]. Установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови и потребность в левотироксине значимо выше у пациентов с *H. pylori* [29]. Эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня ТТГ и дозы левотироксина.

Аутоиммунный атрофический гастрит также характеризуется ахлоргидрией вследствие лимфоцитарной инфильтрации, атрофии собственных желез желудка, очаговой кишечной метаплазии, что нарушает всасывание левотироксина. Доказана ассоциация аутоиммунного гастрита и выработки аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. У 40% пациентов с атрофическим гастритом имел место АИТ, в свою очередь до 42% лиц с АИТ были носителями антипариетальных антител [30].

Распространенность целиакии также выше при АИТ. Согласно данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, целиакия встречается у 1,4% пациентов с АИТ [31]. Целиакия – хроническая аутоиммунная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью злаковых культур, глютена с развитием синдрома мальабсорбции и повышением потребности в левотироксине.

Непереносимость лактозы является другим патологическим состоянием, сопровождающимся симптомом мальабсорбции вследствие недостаточности фермента лактазы и снижения всасывания левотироксина при приеме лактозосодержащих продуктов. У пациентов с гипотиреозом лактазная недостаточность может быть причиной некомпенсированного гипотиреоза. Ограничение потребления молочных продуктов и прием безлактозных форм левотироксина натрия позволят увеличить биодоступность препарата и достичь целевых уровней ТТГ [8]. *Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм левотироксина.* Коррекция дозы левотироксина может понадобиться при приеме ряда лекарственных препаратов, влияющих на его всасывание и метаболизм. Снижают всасывание левотироксина и, соответственно, могут стать причиной увеличения его дозы ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов, препараты кальция, алюминия и железа, секвестранты желчных кислот (сукральфат, холестирамин), орлистат, севеламер и др. Для снижения указанных рисков целесообразен раздельный прием левотироксина и перечисленных выше препаратов с интервалом два – четыре часа, контроль уровня ТТГ и коррекция дозы левотироксина в начале и конце заместительной терапии [32, 33].

Повышение дозы левотироксина потребует при приеме препаратов, повышающих метаболизм и клиренс левотироксина, таких как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал [34]. Кроме того, прием



эстрогенсодержащих препаратов, в частности оральных контрацептивов, может обусловить повышение дозы левотироксина из-за увеличения уровня тироксинсвязывающего глобулина. У пациентов с АИТ, особенно с субклиническим гипотиреозом, не исключена декомпенсация гипотиреоза на фоне приема препаратов, влияющих на биосинтез гормонов ЩЖ, в первую очередь амиодарона и препаратов лития.

Заключение

В большинстве случаев терапия таблетированными формами левотироксина не вызывает трудностей. Подходы к выбору стартовой дозы, а также к ее титрации отражены в современных клинических рекомендациях. Сложность в достижении целевого ТТГ, потребность в высоких дозах левотироксина, необходимость частой титрации дозы требуют исключения сопутствующей гастроинтестинальной патологии и мальабсорбции, а также приема ряда лекарственных препаратов.

При приеме внутрь натощак биодоступность левотироксина натрия может составлять до 80%.

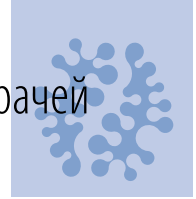
Стабильность левотироксина напрямую зависит от содержащихся в нем вспомогательных веществ.

Использование наполнителя на основе молочных дисахаридов (лактозы) может сокращать период активности левотироксина и всасываемость у пациентов даже с частичной лактазной недостаточностью [35]. Обновленный препарат L-Тироксин компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» благодаря отсутствию в составе лактозы и маннитола, улучшенной специальной формуле наполнителя отличается более длительной активностью действующего вещества, сроком хранения (до трех лет) и высокой допустимой температурой хранения (до 30 °С) [35]. Отсутствие красителей в составе препарата минимизирует вероятность развития аллергических реакций, что важно с учетом длительной, зачастую пожизненной терапии гипотиреоза.

При планировании терапии гипотиреоза важно учитывать возраст и пол пациента, наличие у него сопутствующей патологии и прием им других препаратов, его жизненную активность, режим и характер труда. Главными условиями успешного лечения патологии остаются высокая приверженность терапии и регулярный контроль функции ЩЖ. 🌐

Литература

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (5): 301–316.
2. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004; 292 (21): 2591–2599.
3. Hennessey J.V. Historical and current perspective in the use of thyroid extracts for the treatment of hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (10): 1161–1170.
4. Brito J.P., Ross J.S., El Kawkgi O.M., et al. Levothyroxine use in the United States, 2008–2018. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (10): 1402–1405.
5. Wartofsky L. Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalence. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002; 3 (6): 727–732.
6. Kahaly G.J. 70 Years of Levothyroxine. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2021.
7. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., 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.
8. Duntas L.H., Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *Adv. Ther.* 2019; 36 (Suppl. 2): 30–46.
9. Kabadi U.M., Kabadi M.M. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism: a reliable and accurate predictor of optimal daily levothyroxine dose. *Endocr. Pract.* 2001; 7 (1): 16–18.
10. Elfenbein D.M., Schaefer S., Shumway C., et al. Prospective intervention of a novel levothyroxine dosing protocol based on body mass index after thyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 222 (1): 83–88.
11. Ojomo K.A., Schneider D.F., Reiher A.E., et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (3): 454–460.
12. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия.* 2017; 11 (1): 6–27.
13. Bach-Huynh T.G., Nayak B., Loh J., et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3905–3912.
14. Ala S., Akha O., Kashi Z., et al. Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Caspian J. Intern. Med.* 2015; 6 (3): 134–140.
15. Pecina J., Garrison G.M., Bernard M.E. Levothyroxine dosage is associated with stability of thyroid-stimulating hormone values. *Am. J. Med.* 2014; 127 (3): 240–245.
16. Ashrafpour R., Ayati N., Sadeghi R., et al. Comparison of treatment response achieved by tablet splitting versus whole tablet administration of levothyroxine in patients with thyroid cancer. *Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.* 2018; 6 (2): 108–112.
17. Eligar V., Taylor P.N., Okosieme O.E., et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann. Clin. Biochem.* 2016; 53 (Pt. 4): 421–433.
18. Devdhar M., Drooger R., Pehlivanova M., et al. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011; 21 (8): 821–827.



19. Michalaki M.A., Gkotsina M.I., Mamali I., et al. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid*. 2011; 21 (5): 477–481.
20. Gadiraju S., Lee C.J., Cooper D.S. Levothyroxine dosing following bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2016; 26 (10): 2538–2542.
21. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011; 21 (1): 5–11.
22. Maraka S., Ospina N.M., O'Keefe D.T., et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016; 26 (4): 580–590.
23. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (5): 702–755.
24. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27 (3): 315–389.
25. Tahboub R., Arafah B.M. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23 (6): 769–780.
26. De Carvalho G.A., Paz-Filho G., Mesa Junior C., Graf H. Management of endocrine disease: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178 (6): R231–R244.
27. Centanni M., Benvenega S., Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J. Endocrinol. Invest.* 2017; 40 (12): 1289–1301.
28. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (17): 1787–1795.
29. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390 (10101): 1550–1562.
30. Checchi S., Montanaro A., Ciuoli C., et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2010; 20 (12): 1385–1389.
31. Roy A., Laszkowska M., Sundström J., et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid*. 2016; 26 (7): 880–890.
32. Trifiro G., Parrino F., Sultana J., et al. Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. *Clin. Drug. Investig.* 2015; 35 (3): 187–195.
33. Caron P., Grunenwald S., Persani L., et al. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23 (3): 463–483.
34. Kim H.I., Kim T.H., Kim H., et al. Effect of rifampin on thyroid function test in patients on levothyroxine medication. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169775.
35. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2003; 264 (1–2): 35–43.

Replacement Therapy for Hypothyroidism: Purpose and Indication for Correction

N.S. Martirosyan, PhD, A.A. Tul'skiy, Yu.O. Matveyeva, A.O. Shchetinina, PhD, I.A. Kuzina, E.V. Goncharova, PhD, M.E. Telnova, PhD, N.A. Petunina, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Narine S. Martirosyan, narinarine@list.ru

Hypothyroidism syndrome remains the most common form of thyroid dysfunction, accompanied by a decrease in the level of thyroid hormones in the blood and a variety of clinical manifestations on the part of almost all organs and systems. The development of a synthetic levorotatory thyroxine isomer and the discovery of the peripheral conversion of thyroxine to active triiodothyronine made it possible to propose monotherapy with sodium levothyroxine as the gold standard for the treatment of hypothyroidism of any etiology. The main principle of treatment of hypothyroidism syndrome is the replacement of thyroid function with levothyroxine preparations. The goals of substitution therapy include relief of hypothyroidism symptoms, restoration of biochemical euthyroidism and prevention of overdose with the development of iatrogenic thyrotoxicosis. In most cases, patients require lifelong replacement therapy, and a number of physiological and pathological changes during their lifetime may affect the need for levothyroxine and its dose to maintain the target level of thyroid-stimulating hormone.

When planning treatment, it is important to take into account the age and gender of the patient, the presence of concomitant pathology, medications taken, vital activity, regime and nature of work.

The dose of levothyroxine is determined by the severity of hypothyroidism and the presence of residual functioning thyroid tissue, body weight, as well as the target level of thyroid-stimulating hormone. Indications for extraordinary control of thyroid-stimulating hormone levels and dose adjustment of levothyroxine are symptoms of hypothyroidism or thyrotoxicosis, pregnancy, menopause or the beginning / end of taking drugs containing estrogen, the appearance of diseases or taking drugs that affect the absorption or metabolism of levothyroxine, a change in the trade form of the drug, a significant weight change. The main conditions for successful treatment of hypothyroidism remain high adherence to treatment and regular monitoring of thyroid function.

Keywords: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, levothyroxine, thyroid-stimulating hormone