



Особенности заместительной терапии гипотиреоза при соматических заболеваниях

Н.В. Мазурина

Адрес для переписки: Наталья Валентиновна Мазурина, natalyamazurina@mail.ru

На протяжении многих десятилетий «золотым стандартом» гормональной терапии при гипотиреозе являются препараты левотироксина. Подбор адекватной заместительной гормональной терапии в реальной клинической практике сопряжен с рядом трудностей, что требует от врача широкой эрудиции в вопросах физиологии и клинической фармакологии. Автор рассматривает особенности заместительной терапии гипотиреоза у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями с точки зрения влияния соматических заболеваний и назначаемых при них лекарственных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов, а также влияния тиреоидных гормонов на течение соматических заболеваний. Обсуждается тактика выбора начальной дозы левотироксина при первичном гипотиреозе. Благодаря высокому профилю безопасности и прогнозируемости эффекта самым часто назначаемым препаратом левотироксина является L-Тироксин Берлин-Хеми, не содержащий лактозу в качестве вспомогательного вещества и выпускаемый в дозах от 50 до 150 мкг в одной таблетке, что позволяет оптимизировать терапевтическую тактику и повысить приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, синтетический левотироксин, L-Тироксин Берлин-Хеми, соматические заболевания, лекарственные взаимодействия, лактазная недостаточность

Введение

Распространенность первичного гипотиреоза в популяции, по данным эпидемиологических исследований, составляет от 4,6 до 9,5% [1]. Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом. Так, в ходе Колорадского исследования было установлено, что доля лиц, имеющих повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), возрастает с каждой декадой жизни и варьирует в пределах 4–21% среди женщин и 3–16% среди мужчин. Максимальная частота гипотиреоза была выявлена в возрастной группе старше 70 лет [2].

Результаты популяционного исследования, проведенного в Австралии, показали, что среди лиц старше 49 лет уровень ТТГ повышен у 7,1% женщин и 3,7% мужчин. При этом 65% больных, у которых было диагностировано нарушение функции щитовидной железы, не имели ее заболеваний в анамнезе [3].

Цель заместительной терапии при гипотиреозе – восстановление и поддержание биохимичес-



кого эутиреоза, определяемого по уровню ТТГ и тиреоидных гормонов в пределах референсных значений, и ликвидация клинических проявлений дефицита тиреоидных гормонов. В идеале оптимальная заместительная терапия должна улучшать отдаленный прогноз для пациентов и снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и диастолическая артериальная гипертония, не могут быть полностью устранены на фоне одной только адекватной заместительной терапии [4, 5].

Поскольку гипотиреоз имеет наибольшее распространение среди лиц старших возрастных групп, подбор адекватной заместительной терапии должен проводиться с учетом следующих особенностей:

- высокая частота сопутствующих соматических заболеваний;
- влияние соматической патологии на метаболизм тиреоидных гормонов;
- влияние лекарственных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов;
- влияние тиреоидных гормонов на течение соматических заболеваний.

Влияние соматических заболеваний на метаболизм тиреоидных гормонов

Синдром псевдодисфункции щитовидной железы, или синдром эутиреоидной патологии (СЭП), представляет собой изменение динамики метаболизма тиреоидных гормонов на фоне тяжелых соматических заболеваний в отсутствие нарушений функции щитовидной железы.

При многих соматических заболеваниях уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови изменяются, но клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют, а лабораторные изменения исчезают по мере

лечения основного заболевания. Чем тяжелее экстратиреоидное заболевание, тем более выражены изменения в содержании тиреоидных гормонов. Данный феномен, получивший название «синдром эутиреоидной патологии», по сути является адаптационной реакцией организма.

В основе развития СЭП лежат механизмы, связанные с нарушением дейодирования тироксина в печени, увеличением или уменьшением связывания гормонов щитовидной железы с белками плазмы, нарушением выработки ТТГ [6, 7].

Круг заболеваний, способных вызвать СЭП, достаточно широк. К ним относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания печени, хроническая почечная недостаточность, физические травмы, психические заболевания, сепсис, СПИД и др. Наиболее частым проявлением СЭП является «синдром низкого Т3» [6]. Снижение продукции Т3 происходит в результате торможения периферического 5'-модейодирования Т4. В результате снижается концентрация Т3 в сыворотке крови, степень этого снижения зависит от тяжести основного заболевания. Уровень ТТГ, как правило, остается нормальным. Наиболее часто «синдром низкого Т3» обнаруживается у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и операции на сердце, а также у больных ИБС. Поскольку при обследовании больного с нетиреоидным заболеванием уровень Т3 определяется крайне редко, то синдром псевдодисфункции щитовидной железы с изолированным снижением Т3 обычно не выявляется.

По мере прогрессирования основного соматического заболевания нарастают нарушения связывания тиреоидных гормонов с белками плазмы крови. В результате снижается как общий, так и свободный Т4 (свТ4). Уровень ТТГ при синдроме псевдодисфункции щитовидной железы с низким Т4 может быть повышенным или оставаться нормальным [6, 7].

В клинической практике основное значение имеет проведение дифференциального диагноза СЭП с истинной патологией щитовидной железы. В этой связи не рекомендуется оценивать функцию щитовидной железы и проводить оценку заместительной терапии левотироксином у пациентов, только что перенесших оперативное вмешательство, у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также в травматологических отделениях.

Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы и заместительную терапию при гипотиреозе

Подбор максимально эффективной и безопасной фармакотерапии невозможен без учета взаимодействия лекарственных средств. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств связано с влиянием одного из них на процессы, определяющие фармакологические эффекты другого. Результатом фармакодинамического воздействия может быть синергизм или антагонизм. В зависимости от механизма развития выделяют прямое и косвенное фармакодинамическое взаимодействие [8, 9].

Следует помнить о том, что многие лекарственные средства взаимодействуют с тиреоидными гормонами и влияют на функцию щитовидной железы (бета-адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, психотропные средства, производные гепарина и др.) [8, 9]. Однако в клинической практике значимы лишь некоторые взаимодействия, обуславливающие потребность в изменении дозы тиреоидных гормонов либо влияющие на интерпретацию результатов диагностических исследований (таблица).

Эндокринология



Таблица. Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы

Лекарственные препараты	Влияние на функцию щитовидной железы
Рентгеноконтрастные вещества, йодсодержащие препараты	Индукция гипотиреоза за счет ингибирования секреции и синтеза тиреоидных гормонов, йодиндуцированный тиреотоксикоз
Препараты лития	Подавляют секрецию Т4 и Т3, снижают конверсию Т4 в Т3
Салицилаты	Нарушают захват йода тиреоцитами, вытесняют Т3 и Т4 из связи с белками плазмы
Бутадион	Снижает синтез гормонов щитовидной железы
Глюкокортикостероиды	Снижают конверсию Т4 в Т3, подавляют продукцию ТТГ гипофизом
Бета-адреноблокаторы	Снижают конверсию Т4 в Т3
Фуросемид	Вытесняет Т4 и Т3 из связи с белками плазмы
Гепарин	Вытесняет Т4 и Т3 из связи с белками плазмы, подавляет поступление Т4 в клетки

При назначении пациенту с гипотиреозом заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы обязательно нужно выяснить, какие еще медикаменты он получает. Целый ряд препаратов может увеличивать потребность в левотироксине. Если не учитывать этот эффект, достижение адекватной компенсации гипотиреоза может быть затруднено.

Нарушение всасывания левотироксина в желудочно-кишечном тракте имеет место на фоне приема лекарственных средств, содержащих сульфат железа, холестирамина, антацидных препаратов, содержащих гидроксид алюминия. Как правило, взаимодействие лекарственных средств при всасывании развивается при их одновременном приеме или если интервал между приемами составляет менее 2 часов. При интервале между приемами лекарственных препаратов более 4 часов их взаимодействие на уровне всасывания практически исключается. В ситуациях, когда пациенту, получающему левотироксин, необходимо лечение одним из вышеуказанных средств, препятствующих кишечной абсорбции, желательнее максимально увеличить промежуток времени между приемами препаратов [8, 9].

При совместном приеме с пищей всасывание одних лекарственных средств может замедляться и снижаться, других – наоборот, ускоряться. Снижение всасывания

левотироксина происходит при смешивании с пищей и может зависеть от ее качественного состава: содержания жиров, пищевых волокон, флавоноидов и т.д. [8, 9]. Именно поэтому пациентам, получающим заместительную терапию, очень важно соблюдать правила приема левотироксина – утром натощак за 30 минут до первого приема пищи.

Ускорение метаболизма Т4 в печени наблюдается при совместном приеме барбитуратов, рифампицина, фенитоина, карбамазепина. В этой ситуации также необходимо увеличение дозы тиреоидных гормонов. При приеме эстрогенсодержащих препаратов в печени увеличивается синтез тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению связанной фракции тиреоидных гормонов. При этом концентрация свободных тиреоидных гормонов может уменьшаться, что иногда может требовать коррекции принимаемой дозы левотироксина [8, 9].

Современные препараты для заместительной терапии гипотиреоза, например L-Тироксин Берлин-Хеми, в качестве действующего вещества содержат синтетический тироксин (натриевую соль левотироксина), поскольку нативный тироксин хуже всасывается в желудочно-кишечном тракте. Преимуществом L-Тироксина Берлин-Хеми является отсутствие лактозы в составе вспомогательных веществ. Это обеспечивает оптимальное всасывание и от-

сутствие нежелательных явлений у лиц, имеющих распространенную ферментопатию – лактазную недостаточность.

Использование вспомогательных веществ в лекарственных препаратах регламентируется на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения: вспомогательные вещества должны быть биологически безвредными, а также не вызывать аллергических реакций и не оказывать токсического действия [10, 11]. Одним из вспомогательных средств, применяющихся при производстве таблеток, является лактоза – олигосахарид, входящий в состав молока млекопитающих, в том числе и человека.

В последние годы применение лактозы в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах, предназначенных для применения не только у детей, но и у взрослых, все больше ограничивается. Это связано с высокой распространенностью непереносимости лактозы. Так, в странах Европы ее частота варьирует от 3 до 40%. Дефицит фермента лактазы, принимающего участие в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (наследственным) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника). Основными клиническими проявлениями лактазной недостаточности являются осмотическая («бродильная») диарея и повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, вздутие



кишечника, боли в животе). Выраженность клинической симптоматики широко варьирует, так как она обусловлена разным уровнем снижения фермента, различиями биоценоза кишечника, индивидуальными особенностями чувствительности кишечника и организма в целом, а также объемом поступающей в организм лактозы.

Поступление лактозы в организм с таблетированными лекарственными препаратами может быть существенным и способствовать развитию клинических симптомов лактазной недостаточности, особенно у лиц пожилого возраста, страдающих несколькими заболеваниями и получающих многокомпонентную терапию [12].

С целью повышения профиля безопасности своих препаратов ряд производителей стали исключать лактозу из состава вспомогательных веществ. Среди производителей, работающих на российском фармацевтическом рынке, такой политики придерживается, в частности, компания «Берлин-Хеми АГ», исключившая лактозу и красители из состава препарата L-Тироксин Берлин-Хеми. Исключение лактозы из препаратов гормонов щитовидной железы представляется крайне важным с учетом того, что пожизненную заместительную терапию этими препаратами получают миллионы пациентов с первичным и вторичным гипотиреозом различного генеза. Кроме того, замена лактозы на другие вспомогательные ве-

щества может способствовать повышению стабильности таблеток левотироксина и улучшению сохранности их активности при хранении [13].

Так, при исследовании стабильности левотироксина в условиях искусственного старения (хранение при температуре 40 °С и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев) было показано, что таблетированные препараты, содержащие двухосновный фосфат кальция, являются более устойчивыми: препарат левотироксина, содержащий лактозу, снизил свою активность на 30%, тогда как препарат, изготовленный с использованием двухосновного фосфата кальция, – только на 15% [13].

Заместительная терапия гипотиреоза и сердечно-сосудистые заболевания

Хорошо известно, что следует с осторожностью назначать заместительную терапию левотироксином больным с гипотиреозом и ИБС из-за риска прогрессирования стенокардии или развития инфаркта миокарда. Тем не менее эти осложнения возникают редко, и по данным крупных исследований, в которых пациенты, получающие лечение по поводу гипотиреоза, обследовались на предмет прогрессирования или появления стенокардии, у многих больных отмечалось уменьшение проявлений ИБС. Однако в одном из исследований было выявлено повышение смертности в бли-

жайшие сроки после коронарного шунтирования у больных, получавших лечение левотироксином, по сравнению с теми, кто не получал заместительную терапию (5,9 против 2,6%, $p = 0,02$). В этом исследовании была выявлена обратная зависимость между дозой левотироксина, уровнем Т4 крови и уровнем смертности среди больных, принимавших левотироксин [14]. Это указывает на то, что неблагоприятный прогноз мог быть связан с недостаточной дозой заместительной терапии.

Необходимость компенсации манифестного гипотиреоза не вызывает сомнения, однако существующие рекомендации, касающиеся стартовой дозы левотироксина (например, L-Тироксин Берлин-Хеми) при назначении заместительной терапии больным первичным гипотиреозом, довольно разноречивы [15]. Большинство врачей придерживаются принципа «тише едешь – дальше будешь», предпочитают минимальную начальную дозу препарата с последующим медленным ее титрованием. В то же время имеются сообщения о безопасности начала терапии с полной заместительной дозы левотироксина (1,6–1,7 мкг/кг массы тела).

Нидерландские ученые из Роттердама провели первое в своем роде проспективное рандомизированное двойное слепое исследование [16] по оценке эффективности и безопасности полной лечебной дозы (ПД) левотироксина (1,6 мкг/кг) в сравнении с низкой начальной дозой (ННД) (25 мкг) у пациентов с первичным гипотиреозом. В данное исследование были включены 50 больных с впервые выявленным первичным гипотиреозом (ТТГ > 4,2 мМЕ/л, свТ4 < 10 пмоль/л) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в одной группе стартовая доза левотироксина составила 1,6 мкг/кг ($n = 25$; средний возраст 47 лет – от 25 до 86 лет), во второй – 25 мкг в сутки ($n = 25$; средний возраст

Преимуществом препарата L-Тироксин Берлин-Хеми является отсутствие лактозы в составе вспомогательных веществ. Это обеспечивает оптимальное всасывание и отсутствие нежелательных явлений у лиц, имеющих лактазную недостаточность, а также может способствовать повышению стабильности таблеток левотироксина и улучшению сохранности их активности при хранении.

Эндокринология



47 лет – от 22 до 74 лет). В группе ННД доза увеличивалась на 25 мкг каждые 4 недели, а после 24-й недели от начала исследования – каждые 12 недель с учетом уровней ТТГ и свТ4, вплоть до достижения нормальных значений этих показателей. Слепой дизайн обеспечивался за счет применения растворимых форм левотироксина: использовались шприцы с различными концентрациями препарата (от 25 до 200 мкг/мл), которые выдавались больным с рекомендацией принимать 1 мл раствора на ночь. Клиническая оценка проводилась врачом, не знающим, какую терапию получают пациенты, каждые 4 недели в течение 6 месяцев, а затем каждые 12 недель. Качество жизни оценивалось пациентом по 2 опросникам в начале терапии, через 12, 24 и 48 недель. При включении в исследование для исключения ИБС всем больным было проведено обследование методами стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), велоэргометрии (ВЭМ) и добутаминовой стресс-эхокардиографии. Контрольная ВЭМ проведена через 12 и 24 недели терапии. Базовые клинические и лабораторные характеристики между группами ПД и ННД не различались (ТТГ – 61 мЕД/л и 48 мЕД/л, свТ4 – 7,2 пмоль/л и 8,2 пмоль/л соответственно). У всех пациентов исходный уровень ТТГ был выше 10 мМЕ/л. Ни у одного больного при эхокардиографии в покое зон локальных нарушений сократимости не выявлено, а при нагрузочных тестах не отмечено развития стенокардии или безболевой ишемии миокарда. Через 48 недель в группе ПД средняя доза левотироксина увеличилась незначительно – со 128 мкг (1,6 мкг/кг) до 139 мкг (1,7 мкг/кг). В то же время в группе ННД доза левотироксина повышалась до 16-й недели, после чего осталась неизменной – в среднем 110 мкг (1,5 мкг/кг; $p = 0,04$ в сравнении с группой ПД). Через 4 недели средний уровень ТТГ в группе ПД нормализовался

(4,2 мМЕ/л против 26,7 мМЕ/л в группе ННД; $p = 0,005$), так же как и средние уровни свТ4 и Т3. В целом эутиреоидное состояние было достигнуто через 4 недели у 13 пациентов группы ПД и у 1 из группы ННД, через 8 недель – у 19 и 3, через 12 недель – у 19 и 9, через 16 недель – у 20 и 14, через 20 недель – у 20 и 18, через 24 недели – у 21 и 20 пациентов соответственно. Тем не менее через 24 недели от начала исследования клинические симптомы и признаки первичного гипотиреоза, оцененные по 12-балльной шкале, а также качество жизни между группами статистически не различались. К концу испытания не было отмечено существенных различий в массе тела, частоте сердечных сокращений, артериальном давлении, уровнях липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и креатинфосфокиназы как по отношению к исходным значениям, так и между группами. За время наблюдения никаких кардиальных осложнений, включая приступы тахикардии или стенокардии, в обеих группах не отмечено. При контрольной ВЭМ ишемических изменений миокарда или серьезных нарушений ритма не спровоцировано. Толерантность к физической нагрузке достоверно увеличилась только в группе ПД ($p < 0,001$). Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют в пользу возможности начинать терапию первичного гипотиреоза с полной заместительной дозы левотироксина у пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний сердца. Такой подход представляется более удобным для больных и более рентабельным, поскольку не требует такого частого биохимического и клинического мониторинга, какой используется в режиме минимальной стартовой дозы с последующим титрованием. Авторы подчеркивают, что полученные данные применимы только к пациентам без ИБС, в том числе в отсутствие безболевой ишемии миокарда.

Увеличивая частоту и силу сердечных сокращений, тиреоидные гормоны повышают потребность миокарда в кислороде, что может в условиях коронарной недостаточности ухудшить его кровоснабжение [17]. Именно поэтому лечение больных гипотиреозом с сопутствующей кардиальной патологией, особенно ИБС, следует начинать с минимальных доз левотироксина – 12,5–25 мкг, постепенно увеличивая дозу на 12,5–25 мкг каждые 1–2 месяца, до нормализации уровня ТТГ. Заместительную терапию проводят под контролем ЭКГ или мониторинга ЭКГ по Холтеру, не допуская при этом декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания или развития аритмии. На фоне приема левотироксина у большинства больных отмечается положительная динамика, которая связана с улучшением сократительной функции сердца, уменьшением периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса [18]. Однако у ряда больных наблюдается ухудшение течения сердечно-сосудистого заболевания, особенно ИБС, что может препятствовать подбору полной заместительной дозы левотироксина. В такой ситуации рекомендуется более медленный и длительный подбор дозы препарата с сохранением уровня ТТГ в более высоких пределах (от 4 до 10 мЕД/л). Если на фоне заместительной терапии произошло ухудшение течения предшествующей кардиальной патологии или усиление симптомов предшествующей стенокардии, рекомендуется снизить дозу левотироксина, исследовать уровень кардиоспецифических ферментов, оптимизировать лечение фонового заболевания сердца.

Заключение

В настоящее время в арсенале клинициста существуют высокоточные методы диагностики нарушений функции щитовидной железы и современные препараты, позволяющие проводить адекватную заместительную терапию гипотиреоза. Однако



многообразии клинических ситуаций, связанных с диагностикой заболеваний щитовидной железы и методами оценки эффективности заместительной терапии гипотиреоза, требуют от врача

широкой эрудиции в вопросах физиологии и клинической фармакологии.

L-Тироксин Берлин-Хеми по-прежнему является препаратом, наиболее часто назначаемым при ги-

потиреозе. На сегодняшний день L-Тироксин Берлин-Хеми является безлактозным препаратом левотироксина и выпускается в различных дозировках (50, 75, 100, 125 и 150 мкг).

Литература

1. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. Издание 2-е. М.: РКИ Соверо пресс, 2004.
2. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
3. *Empson M., Flood V., Ma G. et al.* Prevalence of thyroid disease in an older Australian population // *Intern. Med. J.* 2007. Vol. 37. № 7. P. 448–455.
4. *Biondi B., Wartofsky L.* Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 7. P. 2256–2271.
5. *Flynn R.W., Macdonald T.M., Jung R.T. et al.* Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 6. P. 2159–2164.
6. *Boelen A., Kwakkel J., Fliers E.* Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection // *Endocr. Rev.* 2011. Vol. 32. № 5. P. 670–693.
7. *Economidou F., Douka E., Tzanela M. et al.* Thyroid function during critical illness // *Hormones (Athens)*. 2011. Vol. 10. № 2. P. 117–124.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепашина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтера, 2006.
10. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Geneva: WHO, 1997. Vol. 1. P. 62–104.
11. WHO. Drug information. 1998. Vol. 12. P. 130–132.
12. *Tsoukleris M., Tam J., Knapp D.* Lactose content of typical medication regimens of ambulatory elderly patients // *Consult. Pharm.* 1997. Vol. 12. P. 259–265.
13. *Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A.* The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // *Int. J. Pharm.* 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
14. *Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P.* Excess coronary artery bypass graft mortality among women with hypothyroidism // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74. № 6. P. 2121–2125.
15. *Roberts C.G., Ladenson P.W.* Hypothyroidism // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 793–803.
16. *Roos A., Linn-Rasker S.P., van Domburg R.T. et al.* The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 15. P. 1714–1720.
17. *Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al.* Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 9. P. 1033–1041.
18. *Bengel F.M., Nekolla S.G., Ibrahim T. et al.* Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 5. P. 1822–1827.

Hormone replacement therapy of hypothyroidism in patients with somatic diseases

N.V. Mazurina

Federal State Budgetary Institution 'Endocrinology Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Natalya Valentinovna Mazurina, natalyamazurina@mail.ru

For many years, levothyroxin preparations are regarded as a 'golden standard' of therapy for hypothyroidism. Selection of optimal hormone replacement therapy in real-life clinical setting may be complicated and should be based on knowledge of physiology and clinical pharmacology. The article addresses approaches to hormone replacement therapy of hypothyroidism in elderly patients with due regard to the influence of concomitant diseases and their treatments on thyroid hormones metabolism and effects of thyroid hormones on concomitant diseases. Selection of starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism is discussed. The most frequently used levothyroxine preparation L-Thyroxin Berlin-Chemie is characterized by good safety profile and effect predictability; it does not contain excipient lactose, is produced in five dosages (50-150 mcg) which contribute to therapy optimization and better compliance.

Key words: hypothyroidism, hormone replacement therapy, synthetic levothyroxine, L-Thyroxin Berlin-Chemie, somatic diseases, drug interactions, lactase deficiency