



Мифы и факты о терапии левотироксина

Т.Ю. Демидова, И.Н. Дроздова

Адрес для переписки: Татьяна Юльевна Демидова, t.y.demidova@gmail.com

Препараты тиреоидных гормонов относятся к числу наиболее часто используемых в клинической практике лекарственных средств. Одним из наиболее известных среди них является левотироксин. Однако, несмотря на большое количество назначений левотироксина при различных заболеваниях щитовидной железы, по-прежнему остается много вопросов по его использованию. К сожалению, заблуждения о терапии левотироксина все еще достаточно распространены. В настоящее время имеется большое количество данных, позволяющих составить полное представление о фармакодинамике и фармакокинетике препарата. Использование клинических рекомендаций АТА и ЕТА, современных данных о механизме действия препарата позволяет проводить полноценную терапию левотироксина при заболеваниях щитовидной железы.

Ключевые слова: левотироксин, заместительная терапия, мониторинг терапии, субклинический гипотиреоз у беременных

Левотироксин (L-T₄) – наиболее часто используемый в клинической медицине гормональный препарат. Согласно статистике, он входит в первую десятку всех рецептурных назначений [1]. Так, в Великобритании в 2010 г. было выписано более 23 млн рецептов на L-T₄, что сделало его третьим в списке наиболее назначаемых препаратов после аспирина и симvastатина [2, 3]. В большинстве случаев L-T₄ используют для заместительной гормональной терапии гипотиреоза, как правило, в течение всей жизни. L-T₄ также применяют при тиреотоксикозе в комплексе с анти-тиреоидными средствами. Впервые режим заместительной гормональной терапии описал Г. Murray в 1891 г.: экстракт щитовидной железы (ЩЖ) овец вводился пациентам с гипоти-

реозом подкожно. Позднее было доказано, что более эффективно пероральное применение экстракта.

В 1914 г. E. Kendall получил очищенный тироксин (T₄). В 1926 г. С. Harrington идентифицировал его структуру, а в 1930-х гг. в клинической практике уже использовался синтетический T₄. В 1952 г. J. Gross и R. Petts-River получили более активный гормон – трийодтиронин (трийодтиронин (T₃)) [4]. Открытие Braverman & Sterling в 1970 г. периферического превращения T₄ в T₃ послужило поводом для перехода на монотерапию синтетическим L-T₄.

L-T₄ рекомендуется принимать натощак, так как увеличивается его биодоступность. При пероральном приеме левотироксин натрия всасывается в верхнем отделе тонкой кишки – до 80% дозы. Макси-

мальная концентрация достигается через 5–6 часов.

Более 99% препарата связывается с белками сыворотки (тироксинсвязывающим глобулином, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином). В различных тканях происходит монодейдирование левотироксина натрия (около 80%) с образованием T₃ и неактивных продуктов. Тиреоидные гормоны метаболизируются главным образом в печени, почках, головном мозге и мышцах. Небольшое количество препарата подвергается дезаминированию и декарбоксилированию, а также конъюгированию с серной и глюкуроновыми кислотами (в печени). Метаболиты выводятся с мочой и калом.

Период полувыведения препарата – шесть-семь дней, что позволяет принимать его один раз в сутки. При тиреотоксикозе период полувыведения сокращается до трех-четырех дней, при гипотиреозе, наоборот, увеличивается до девяти-десяти.

Изучалась также эффективность применения L-T₄ в разное время суток (утром и вечером). Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с участием 105 пациентов показало, что вечерний прием L-T₄ по сравнению с утренним приемом приводит к достоверно большему снижению уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и повышению уровня свободного T₄ (св. T₄) и свободного T₃ (св. T₃). При этом изменение режима терапии не повлияло на уровень липидов плазмы и качество жизни пациентов [5]. Однако в другом рандомизированном исследовании у пациен-



тов с впервые выявленным аутоиммунным тиреодитом ($n = 77$) не было показано достоверных различий в динамике уровня ТТГ при разных режимах приема L-T₄ (перед завтраком и через 2 часа после ужина) [6]. Следовательно, прием L-T₄ вечером является альтернативой для пациентов, которые не могут принимать препарат утром.

На эффективность всасывания L-T₄ влияет прием некоторых лекарственных препаратов и пищевых добавок, например препаратов железа, кальция, алюминия, холестерина. Именно поэтому L-T₄ следует принимать либо за 4 часа перед приемом других лекарственных препаратов, либо через 4 часа после.

Доза L-T₄ зависит от массы тела, возраста и наличия сердечно-сосудистых осложнений.

Существует миф о том, что заместительную терапию обязательно надо начинать с малых доз препарата с постепенным их увеличением. Однако старт лечения L-T₄ с полной дозы, рассчитанной с учетом массы тела (1,6 мкг/сут), более эффективен и безопасен. При таком приеме быстро нормализуется уровень ТТГ, св. T₄ и св. T₃ в сыворотке крови [7]. Начало заместительной терапии L-T₄ с малых доз оправданно только у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией. Такой вывод сделан на основании исследований, показавших, что у большинства пациентов, не относящихся к этой группе, начало терапии сразу с полной дозы сопряжено с какой-либо симптоматикой не чаще, чем в контрольной группе, и в целом она возникает достаточно редко.

В случаях, когда у больного удалена ЩЖ по поводу болезни Грейвса или рака ЩЖ и перед операцией он находился в состоянии эутиреоза, старт заместительной терапии с малых доз L-T₄ лишен смысла даже при наличии сопутствующей патологии [1].

Оптимальный шаг для подбора дозы – 12,5 мкг.

Мониторинг терапии L-T₄ проводят по уровню ТТГ. Согласно

рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association – ATA) для йоддефицитных районов референсные значения ТТГ составляют 0,42–4,12 мЕд/л. Однако, согласно эпидемиологическим данным, низконормальный уровень ТТГ (0,4–2,0 мЕд/л) характерен для большинства здоровых людей [1]. Контролировать уровень ТТГ необходимо каждые четыре – восемь недель от начала заместительной терапии L-T₄ или изменения его дозы. После подбора адекватной дозы – через шесть месяцев, а далее – каждые 12 месяцев [8]. Необходимо отметить, что в ряде исследований была доказана безопасность более редкого контроля уровня ТТГ – каждые 18 месяцев [9].

На сегодняшний день остается спорным вопрос о целесообразности назначения L-T₄ при субклиническом гипотиреозе (СГ) во время беременности.

Европейская тиреоидная ассоциация (European Thyroid Association – ETA) (2014) для оценки функции ЩЖ во время беременности рекомендует определять уровень T₄ и св. T₄. При оценке уровня ТТГ следует ориентироваться на следующие верхние референсные границы: для первого триместра – 2,5 мЕд/л, второго – 3,0 мЕд/л, третьего – 3,5 мЕд/л.

При СГ, развившемся при планировании или во время беременности, необходима заместительная терапия L-T₄. Прием препаратов, содержащих L-T₃, или препаратов экстрактов ЩЖ не рекомендуется. Цель лечения – нормализация уровня ТТГ в соответствии с триместр-специфическими референсными значениями. При впервые выявленном СГ во время беременности стартовая доза L-T₄ рассчитывается исходя из 1,2 мкг/кг в день. При субклиническом и явном гипотиреозе во время беременности доза L-T₄ должна подбираться таким образом, чтобы уровень ТТГ был ниже 2,5 мЕд/л. Уровень ТТГ необходимо определять каждые четыре – шесть недель в первом триместре и однократно во втором и третьем.

У пациенток с СГ, диагностированным во время беременности, для принятия решения о необходимости продолжения заместительной терапии необходимо оценить функцию ЩЖ через шесть месяцев и год после родов. Рекомендации ETA по диагностике и лечению СГ во время беременности существенно не отличаются от рекомендаций ATA (2011–2012), однако они ближе к реальной клинической практике [10].

Еще одним мифом о терапии L-T₄ является необходимость снижения дозы препарата в теплое время года и повышения в холодное. Он основан на том, что пациенты, принимающие L-T₄, летом тяжелее переносят жару, а зимой лучше переносят холод, если увеличить дозу препарата. Подобного рода рекомендаций не содержится ни в одном современном руководстве по эндокринологии.

Основание для изменения дозы L-T₄ – отклонение уровня ТТГ либо беременность, при наступлении которой дозу препарата увеличивают на 40–50%.

Заместительная терапия подразумевает прием L-T₄ в одной и той же дозировке ежедневно, поскольку в норме ЩЖ ежедневно вырабатывает примерно одинаковое количество гормона [1].

L-T₄ является точным аналогом эндогенного гормона. В связи с этим появился еще один миф – гормональная терапия вредна, поскольку на ее фоне развиваются побочные эффекты.

При приеме синтетических препаратов L-T₄ могут наблюдаться прямые эффекты ТТГ и, безусловно, они могут быть неблагоприятными, но только в двух случаях: при избыточной или недостаточной дозе препарата. При передозировке у пациента может развиваться медикаментозный тиреотоксикоз и связанные с ним осложнения, при недостаточной дозе препарата сохраняется гипотиреоз и связанные с ним нежелательные явления. Таким образом, в ситуациях, когда мы не допустили ни передозировки, ни недостаточности дозы, ожидать каких-



либо неблагоприятных эффектов вряд ли придется [1].

L-T₄ – препарат с очень узким терапевтическим диапазоном, то есть минимальное изменение дозы может привести к выходу значений ТТГ за референсные границы. На протяжении многих десятилетий L-T₄ был представлен на отечественном рынке в дозировках 50 и 100 мкг. Для пациентов, принимающих препарат, двух дозировок явно недостаточно: трудно выполнять рекомендации по приему препарата из-за необходимости многократного дробления таблеток при подборе адекватной дозы.

Описаны случаи, когда пациенты принимали L-T₄ в интермиттирующем режиме по 50 и 75 мкг (через день), что является нефизиологичным [1].

В то же время во многих странах мира фармацевтический рынок предлагает до 12 дозировок препаратов L-T₄. В России самое большое количество дозировок имеет препарат Эутирокс®: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг.

Еще одна проблема терапии L-T₄ связана с взаимозаменяемостью препаратов этого гормона. Необходимо учитывать, что у предприятий-производителей могут

различаться, во-первых, состав вспомогательных веществ, во-вторых, технология производства. Эутирокс® имеет запатентованную формулу высокой стабильности. Именно поэтому препарат стабилен и эффективен.

В заключение необходимо отметить, что внедрение в клиническую практику высокочувствительных тестов для определения ТТГ, появление современных синтетических препаратов L-T₄ и большого количества дозировок позволяет упростить подбор дозы L-T₄ и обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения. 🌐

Литература

1. *Фадеев В.В.* Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы или предрассудки прошлого (клиническое эссе) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010. Т. 6. № 2. С. 3–10.
2. *Leese G.P., Flynn R.V., Jung R.T. et al.* Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 68. № 2. P. 311–316.
3. *Chakera A.J., Pearce S.H., Vaidya B.* Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities // Drug Des. Devel. Ther. 2012. Vol. 6. P. 1–11.
4. *Lindholm J., Laurberg P.* Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects // J. Thyroid Res. 2011. Vol. 2011. ID 809341.
5. *Bolk N., Visser T.J., Nijman J. et al.* Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 22. P. 1996–2003.
6. *Rajput R., Chatterjee S., Rajput M.* Can levothyroxine be taken as evening dose? Comparative evaluation of morning versus evening dose of levothyroxine in treatment of hypothyroidism // J. Thyroid Res. 2011. Vol. 2011. ID 505239.
7. *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.
8. *Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr. Pract. 2012. Vol. 18. № 6. P. 988–1028.
9. *Viswanath A.K., Avenell A., Philip S. et al.* Is annual surveillance of all treated hypothyroid patients necessary? // BMC Endocr. Disord. 2007. Vol. 7. P. 4.
10. *Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C. et al.* 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children // Eur. Thyroid J. 2014. Vol. 3. № 2. P. 76–94.

Myths and Facts about Therapy with Levothyroxine

T.Yu. Demidova, I.N. Drozdova

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education

Contact person: Tatyana Yulyevna Demidova, t.y.demidova@gmail.com

Thyroid hormone medications are among the most common drugs used in clinical practice. Levothyroxine is one of the most popular drugs of this drug group. However, despite numerous indications for use described for levothyroxine during various diseases of thyroid gland, still many issues regarding its administration remain. Some medical specialists still stick to so-called myths about levothyroxine. Currently, there is a large amount of data allowing to get a full picture about pharmacodynamics and pharmacokinetics of levothyroxine. By using clinical recommendations issued by ATA and ETA, modern data regarding mechanism of action, collectively, it allows to conduct a full-featured therapy with levothyroxine in patients with thyroid diseases.

Key words: levothyroxine, replacement therapy, therapy monitoring, subclinical hypothyroidism in pregnant women