



Левотироксин: все ли мы о нем знаем?

Л.Ю. Моргунов

Адрес для переписки: Леонид Юльевич Моргунов, morgunov.l.y@mail.ru

Левотироксин является «золотым стандартом» заместительной терапии гипотиреоза. При этом в ряде случаев прием левотироксина не приводит к компенсации заболевания из-за нарушения всасывания препарата. Препятствовать адекватному всасыванию левотироксина могут разные факторы, в том числе первичный или вторичный дефицит лактазы. Применение безлактозной формы левотироксина снижает потребность в препарате, нивелирует лабильность гормональных показателей и, как следствие, существенно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: левотироксин, гипотиреоз, непереносимость лактозы

Заболевания щитовидной железы занимают второе место в структуре эндокринной патологии. И это прежде всего относится к гипотиреозу. Гипотиреоз – состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы.

По данным литературы, в настоящее время распространенность в общей популяции манифестного гипотиреоза составляет 0,2–2%, а субклинического – 10–12% [1]. У женщин данное заболевание встречается в 6 раз чаще, чем у мужчин [2].

Поскольку около 10 млн человек сегодня необходима заместительная терапия левотироксином, врач любого профиля должен знать основы лечения гипотиреоза, а также учитывать индивидуальные особенности пациента при выборе препарата для заместительной терапии.

Заместительная терапия левотироксином

«Золотым стандартом» заместительной терапии при гипотиреозе является левотироксин. Щитовидная железа практически не выполняет других функций, кроме секреторной. Синтез гормонов щитовидной железой не связан с циркадным ритмом. Поэтому ежедневный однократный прием левотироксина в дозе, восполняющей дефицит гормона, позволяет поддерживать нормальную функцию щитовидной железы.



Препараты синтетического левотироксина появились еще в 50-х гг. прошлого века. Существует достаточное количество исследований, подтверждающих, что левотироксин – оптимальное из существующих средств для лечения гипотиреоза [3]. Тем не менее появляются новые исследования эффективности заместительной терапии левотироксином, расширяющие возможности его применения.

Одно из последних перекрестных исследований, проведенных в Пакистане, было посвящено выявлению у новорожденных гипотиреоза. Критерий – уровень тиреотропного гормона (ТТГ). При выявлении гипотиреоза назначалось лечение левотироксином. Из 550 новорожденных у 4 (0,8%) был выявлен повышенный уровень ТТГ. Врожденный гипотиреоз имел статистически значимую связь с гипотиреозом у матери ($p=0,0001$) и приемом ею в период беременности препаратов левотироксина ($p=0,013$) [4].

Популяционное исследование, проведенное в Нидерландах, доказало связь возраста пациента со снижением функции щитовидной железы. С 2002 по 2003 г. в нем приняло участие 5816 человек разного возраста без выявленных ранее заболеваний щитовидной железы. Показатель смертности среди пожилых людей с уровнем ТТГ 3,0–4,0 мМЕ/л был значительно выше, нежели у пациентов с уровнем ТТГ в пределах среднего диапазона – 1,0–2,0 мМЕ/л (ОР 1,8 (95% ДИ 1,0–3,1)). Авторы предположили, что существует потенциальная возможность назначения таким пациентам заместительной терапии левотироксином [5].

Метаанализ, проведенный в Кувейте, показал, что супрессивная терапия левотироксином солитарных узлов щитовидной железы способствует уменьшению размера узлов в 2 раза и на 50% сокращает риск развития рака. Таким образом, было предложено рассматривать такой вид лечения как альтернативный у больных, получающих левотироксин, но

при условии, что риск развития побочных эффектов у таких пациентов будет минимальным [6]. Однако клиническая эффективность и безопасность такой терапии пока вызывают споры.

В настоящее время с уверенностью можно сказать, что показанием к применению левотироксина является не только гипотиреоз различного генеза (в том числе во время беременности, в период лактации, а также при планировании беременности [7]), но и смешанный зоб. Препарат назначается в составе комплексной терапии диффузного токсического зоба (после достижения эутиреоидного состояния), эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы, для профилактики рецидивов после оперативного лечения узловых и злокачественных новообразований щитовидной железы, при кретинизме. Левотироксин также рекомендуется использовать при проведении теста на подавление функции щитовидной железы.

Период полувыведения левотироксина достаточно длительный – 6–7 суток. Около 15% выводится почками и с желчью (в неизменном виде и в виде конъюгатов). Биодоступность препарата при пероральном приеме достаточно высокая. После приема левотироксина из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) всасывается от 48 до 79% препарата. Прием натощак увеличивает всасывание активного вещества. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 6 часов. Связывание с белками плазмы (тироксинсвязывающим глобулином, преальбумином и альбумином) составляет 99%. Объем распределения – 0,5 л/кг. Распределение происходит в основном в печени, головном мозге и мышцах. В различных тканях происходит монодейодирование (примерно 80% левотироксина натрия) с образованием трийодтиронина и неактивных продуктов. Небольшое количество активного вещества подвергается дезаминированию и декарбоксилированию с образованием тетраидтироуксусной

Синтез гормонов щитовидной железой не связан с циркадным ритмом. Ежедневный однократный прием левотироксина в дозе, восполняющей дефицит гормона, позволяет поддерживать нормальную функцию щитовидной железы

кислоты, а также конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами (в печени).

Заместительная доза левотироксина при первичном гипотиреозе у взрослых определяется из расчета 1,6 мкг/кг массы тела пациента. С возрастом потребность в препарате иногда уменьшается, при этом доза левотироксина может снизиться до 1 мкг/кг. У пациентов с избыточной массой тела расчет дозы проводится на 1 кг идеальной массы тела. Ранее большинство исследователей рекомендовали доводить дозу до полной заместительной постепенно – в течение 2–4 недель, при этом начинать прием следовало с 50 мкг препарата, повышая дозу на 25 мкг. Однако последние данные свидетельствуют о том, что безопасно начинать лечение с полной заместительной дозы у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний и в возрасте моложе 50 лет. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний начальная доза должна составлять 12,5–25 мкг, а потом постепенно увеличиваться.

Если гипотиреоз впервые выявлен во время беременности, левотироксин назначают в полной заместительной дозе. Следует учитывать, что во время беременности потребность в левотироксине существенно повышается и полная заместительная доза составит около 2,3 мкг/кг [8].

Эндокринологи Детского национального медицинского центра США (Вашингтон) проанализировали результаты лечения 55 пациентов с врожденным гипотиреозом за 3 года. Больных



разделили на три группы в зависимости от дозы получаемого левотироксина: первая группа – 6–9,9 мкг/кг, вторая – 10–11,9 мкг/кг и третья – 12–15 мкг/кг. Критерий передозировки – уровень тироксина > 16 мкг/дл, свободного тироксина > 2,3 нг/дл и ТТГ < 0,5 мМЕ/л. Критерий неэффективности лечения – уровень ТТГ > 6 мМЕ/л через месяц. Уровень гормонов щитовидной железы, отвечающий критериям таких состояний, как эутиреоз, гипертиреоз и тиреотоксикоз, через месяц отмечен в первой группе у 46, 37 и 17% пациентов соответственно, во второй – у 30, 55 и 15% пациентов, в третьей – у 0, 75 и 25% больных. Авторы сделали вывод: на момент постановки диагноза начальные дозы левотироксина 10–11,9 мкг/кг (уровень ТТГ > 100 мМЕ/л) и 8–10 мкг/кг (уровень ТТГ < 100 мМЕ/л) не позволяют достичь референсного диапазона ТТГ [9]. Для лечения врожденного гипотиреоза современные руководства рекомендуют начальную дозу левотироксина 10–15 мкг/кг.

Причины декомпенсации гипотиреоза

Пероральный прием левотироксина в дозах, которые обеспечивают гормональный баланс, является самой удобной формой для лечения гипотиреоза. Тем не менее у трети пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином, отмечается декомпенсация гипотиреоза [10].

О.Е. Okosieme и соавт., изучив 58 567 историй болезней, выделили группу больных гипотиреозом

(n = 1037), получавших лечение левотироксином в госпиталях Великобритании с 2004 по 2009 г. Исследователи отметили, что у 385 (37,2%) пациентов не было достигнуто целевых уровней ТТГ. Анализ контролируемых и когортных исследований, а также систематических обзоров, опубликованных с 1960 г. и посвященных проблеме некомпенсированного гипотиреоза, показал, что в 50% случаев заместительная терапия левотироксином не позволяет достичь целевого уровня ТТГ [11].

Нарушение всасывания

Дело в том, что на снижение всасывания левотироксина могут влиять разные факторы. Наиболее распространенной причиной неэффективности или резистентности к лечению левотироксином является синдром псевдомальабсорбции.

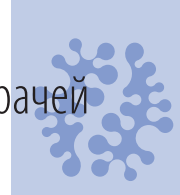
Уже в 2006 г. М. Muñoz-Torres и соавт. заявили, что причиной резистентности к терапии левотироксином у 55-летней пациентки стала ранее не диагностированная непереносимость лактозы. Исследователи предположили, что у 7–20% взрослого населения именно непереносимость лактозы является причиной нарушений биодоступности левотироксина, что, по-видимому, связано с наличием заболеваний ЖКТ. По мнению авторов, скорректировать данную патологию можно с помощью диеты [12]. Это подтверждают и последние работы.

Турецкие ученые провели исследование 83 пациентов с аутоиммунным тиреодитом (тиреодитом Хашимото), осложненным гипотиреозом. Все больные принимали левотироксин. Тест на непереносимость лактозы показал ее наличие у 75,9% пациентов. В окончательный анализ были включены 38 исследуемых с непереносимостью лактозы (30 пациентов в эутиреоидном статусе и 8 – с субклиническим гипотиреозом) и 12 исследуемых без указанной патологии. Пациенты с непереносимостью лактозы были на безлактозной диете. Наблюдение про-

должалось 8 недель. Результаты показали значительное снижение уровня ТТГ у пациентов с непереносимостью лактозы: у эутиреоидных пациентов – с $2,06 \pm 1,02$ до $1,51 \pm 1,1$ мЕД/мл, у пациентов с субклиническим гипотиреозом – с $5,45 \pm 0,74$ до $2,25 \pm 1,88$ мЕД/мл соответственно ($p < 0,05$). Уровень ТТГ у этих пациентов в дальнейшем существенно не изменился ($p > 0,05$). Авторы пришли к выводу, что непереносимость лактозы часто встречается у пациентов с аутоиммунным тиреодитом, а уменьшение ее употребления снижает уровень ТТГ. Поэтому пациентам с гипотиреозом, которым требуется все возрастающая доза левотироксина и которые имеют нестабильный уровень ТТГ и устойчивы к лечению тироксином, необходимо обследовать на наличие непереносимости лактозы [13]. Оценка эффективности терапии левотироксином у пациентов с непереносимостью лактозы была выполнена в исследовании, проведенном в Риме. В нем приняло участие 34 пациента с аутоиммунным тиреодитом и гипотиреозом. Работа проводилась с 2009 по 2012 г. Обязательным условием исследования было соблюдение безлактозной диеты.

У всех пациентов с аутоиммунным тиреодитом с хорошей переносимостью лактозы стабилизация ТТГ (медиана ТТГ – 1,02 мЕд/л) была достигнута при средней дозе левотироксина 1,31 мкг/кг в сутки. При такой же дозе препарата (1,29 мкг/кг в сутки) у пациентов с непереносимостью лактозы лишь у 5 из 34 пациентов был достигнут целевой уровень ТТГ (медиана ТТГ – 0,83 мЕд/л). Оставшимся 29 пациентам дозу левотироксина постепенно увеличивали: целевой уровень ТТГ (медиана ТТГ – 1,21 мЕд/л) был достигнут при средней дозе левотироксина 1,81 мкг/кг в сутки (+38%, $p < 0,0001$). У 6 из них были диагностированы заболевания ЖКТ и потребность в левотироксине оказалась еще выше – 2,04 мкг/кг в сутки (+55%, $p = 0,0032$), у 23 пациентов медиана дозы левотирок-

Пациентов с гипотиреозом, которым требуется все возрастающая доза левотироксина и которые имеют нестабильный уровень ТТГ и устойчивы к лечению тироксином, необходимо обследовать на наличие непереносимости лактозы



сина составила 1,72 мкг/кг в сутки (+31%, $p < 0,0001$). Авторы убедительно продемонстрировали, что при непереносимости лактозы значительно возрастает потребность в увеличении дозы перорального левотироксина [14].

Непереносимость лактозы – патологическое состояние, вызванное снижением уровня лактазы. Дефицит лактазы кодируется одним геном (LCT), расположенным на хромосоме 2q21. Лактаза – фермент, необходимый для расщепления лактозы. Было замечено, что активность лактазы снижается при переходе на взрослый тип питания. У жителей Северной Европы непереносимость лактозы обычно развивается после 20 лет [15]. Частота конституциональной лактазной недостаточности в популяции зависит и от этнической принадлежности [16]. Некоторые исследования показали, что в северных районах непереносимость лактозы встречается у 35% населения [17].

Лактазная недостаточность проявляется в виде осмотической диареи и повышенного газообразования в кишечнике. Выраженность симптомов зависит от уровня выработки фермента, особенностей биоценоза кишечника, а также от количества поступающей в организм лактозы.

Исключив из питания продукты, содержащие лактозу (что представляет непростую задачу), можно снизить выраженность симптомов или даже устранить данное нарушение [18].

Дефицит лактазы может быть первичным (наследственным) и вторичным (повреждение слизистой оболочки тонкой кишки инфекционными агентами, токсинами, лекарственными препаратами или в результате хирургических операций на органах ЖКТ) [19].

Возможные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, приводящие к необратимой лактозной непереносимости, описаны при применении неомицина и канамицина, колхицина, аминокислотной кислоты и противоопухолевых средств.

Случаи возникновения клинических симптомов лактазной недостаточности у больных, получавших препараты, содержащие в качестве вспомогательного вещества лактозу, описаны при применении флуотида, лития карбоната, транилципромина, кромолина-натрия и ацикловира [20].

Следовательно, в случае наличия у пациента с гипотиреозом подтвержденной непереносимости лактозы необходимо или назначить безлактозную диету, или использовать левотироксин, не содержащий лактозы.

Другим фактором, препятствующим адекватному всасыванию левотироксина, является *несоблюдение режима приема препарата*, например изменение интервала между приемом препарата и приемом пищи. У пациентов со стабильно высоким уровнем ТТГ, которым требуется более 2 мкг/кг левотироксина в день, сначала нужно исключить неправильное применение левотироксина и только потом обследовать их на наличие рассматриваемой патологии.

Заболевания ЖКТ. На снижение биодоступности может повлиять наличие у пациентов целиакии, воспалительных заболеваний ЖКТ и паразитарной инвазии, резекция кишечника, а также атрофический гастрит и хеликобактерная инфекция.

Показано, что у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на органах ЖКТ, доза левотироксина обычно выше, чем обеспечивающая достижение эутиреоза в обычных случаях [21]. Безглютеновая диета при целиакии, как правило, позволяет стабилизировать дозу левотироксина, аналогичный эффект достигается в результате устранения хеликобактерной инфекции или паразитарной инвазии. В случаях атрофического гастрита или развития воспалительных процессов в кишечнике лечение заболевания и восстановление нормального состояния ЖКТ позволяют повысить всасывание препарата.

Нормальному метаболизму левотироксина препятствуют некото-

Таблетированные формы левотироксина, произведенные с использованием лактозы, перестают удовлетворять требованиям Фармакопеи США уже через 3 месяца хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%

рые продукты питания, пищевые волокна и кофе.

Многие препараты, такие как холевая кислота, сульфат железа, сукральфат, кальция карбонат, содержащие алюминий антациды, фосфатсвязывающие препараты, ралоксифен, ингибиторы протонной помпы, также негативно воздействуют на всасывание левотироксина [22].

Снижение активности действующего вещества

Различные вспомогательные вещества по-разному влияют на стабильность левотироксина натрия. Активность левотироксина, в состав которого входит лактоза, при хранении снижается быстрее, чем активность левотироксина, изготовленного с использованием двухосновного фосфата кальция. Так, таблетированные формы препарата, у которого в качестве вспомогательного вещества используется лактоза, перестают удовлетворять требованиям Фармакопеи США (United States Pharmacopeia – USP) уже через 3 месяца хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%. При тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия в препарате, произведенном с использованием двухосновного фосфата кальция, составило лишь 15% [23].

Современные препараты левотироксина

С целью улучшения переносимости и профиля безопасности своих препаратов компания «Бер-



лин-Хеми/А. Менарини» решила исключить лактозу из вспомогательных веществ, используемых в производстве левотироксина. В качестве наполнителя стал использоваться двухосновной фос-

фат кальция. Примером такого препарата является L-Тироксин Берлин-Хеми. Его прием позволяет снизить дозу препарата и достигнуть целевых значений ТТГ у пациентов с гипотиреозом и со-

путствующей непереносимостью лактозы. Это делает лечение гипотиреоза более безопасным и эффективным и открывает широкие перспективы применения препарата L-Тироксин Берлин-Хеми. ❁

Литература

1. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2009.
2. *Nygaard B.* Hypothyroidism (primary) // Clin. Evid (online). 2014. Vol. 2014.
3. *Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана.* М.: Медицина, 2000.
4. *Anjum A., Afzal M.F., Iqbal S.M. et al.* Congenital hypothyroidism in neonates // Indian J. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 18. № 2. P. 213–216.
5. *Van de Ven A., Netea-Maier R., de Vegt F. et al.* Associations between thyroid function and mortality: the influence of age // Eur. J. Endocrinol. 2014.
6. *Yousef A., Clark J., Doi S.A.* Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis // Clin. Med. Res. 2010. Vol. 8. № 3–4. P. 150–158.
7. *Carney L.A., Quinlan J.D., West J.M.* Thyroid disease in pregnancy // Am. Fam. Physician. 2014. Vol. 89. № 4. P. 273–278.
8. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Северо-пресс, 2002.
9. *Vaidyanathan P., Pathak M., Kaplowitz P.B.* In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10–12 µg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 25. № 9–10. P. 849–852.
10. *Okosieme O.E., Belludi G., Spittle K. et al.* Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population // QJM. 2011. Vol. 104. № 5. P. 395–401.
11. *Okosieme O.E.* Thyroid hormone replacement: current status and challenges // Expert Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. № 15. P. 2315–2328.
12. *Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G.* Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine // Thyroid. 2006. Vol. 16. № 11. P. 1171–1173.
13. *Asik M., Gunes F., Binnetoglu E. et al.* Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance // Endocrine. 2014. Vol. 46. № 2. P. 279–284.
14. *Cellini M., Santaguida M.G., Gatto I. et al.* Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. May 5.
15. *Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K.* Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem // Postgrad. Med. J. 2005. Vol. 81. № 953. P. 167–173.
16. *Бельмер С.В.* Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Лечащий врач. 2005. № 1. С. 34–38.
17. *Khabarova Y., Tornaiainen S.T., Nurmi H.A. et al.* Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 15. P. 1849–1853.
18. *Tomar B.S.* Lactose Intolerance and Other Disaccharidase Deficiency // Indian J. Pediatr. 2014. Mar. 6.
19. *Paes I.C., Searl P., Rubert M.W., Faloon W.W.* Intestinal lactase deficiency and saccharide malabsorption during oral neomycin administration // Gastroenterology. 1967. Vol. 53. № 1. P. 49–58.
20. *Ушкалова Е.А., Илларионова Т.С., Коровякова Э.А.* Безопасность вспомогательных веществ в лекарственных препаратах // Фарматека. 2009. № 20. С. 58–63.
21. *Ruchala M., Szczepanek-Parulska E., Zybek A.* The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption // Endokrynol. Pol. 2012. Vol. 63. № 4. P. 318–323.
22. *Liwanpo L., Hershman J.M.* Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 23. № 6. P. 781–792.
23. *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.

Levothyroxine: do we know all about it?

L.Yu. Morgunov

Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry

Contact person: Leonid Yulyevich Morgunov, morgunov.ly@mail.ru

Levothyroxine is considered a 'gold standard' of replacement therapy for hypothyroidism. In some cases, inefficient control of the disease may be due to impaired absorption of levothyroxine – e.g. in patients with primary or secondary lactase deficiency. Use of lactose-free levothyroxine preparations is associated with lower levothyroxine dosages, reduced fluctuations of hormone blood levels and improved patients' quality of life.

Key words: levothyroxine, hypothyroidism, lactose intolerance