



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Ярославский государственный медицинский университет

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов

Н.А. Петунина, д.м.н., проф.¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.¹,
М.Э. Тельнова, к.м.н.¹, Е.А. Яновская², В.В. Петунина³

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

Для цитирования: Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. и др. Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 38–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-38-41

Гипотиреоз является одной из частых форм дисфункции эндокринной системы. В большинстве случаев его диагностика и терапия не вызывают затруднений. Современные лабораторные методы оценки функции щитовидной железы позволяют выявлять минимальные отклонения, а адекватная заместительная терапия левотироксином натрия – достигать целевых значений тиреотропного гормона в большинстве случаев первичного гипотиреоза, что в свою очередь способствует нормализации состояния и улучшению качества жизни пациентов. Несмотря на то что терапия манифестного и субклинического гипотиреоза не вызывает сложностей, у некоторых пациентов в силу определенных факторов достижение клинического и биохимического эутиреоза может быть затруднено. В статье обсуждается тактика ведения таких групп пациентов.

Ключевые слова: гипотиреоз, левотироксин, мальабсорбция

Гипотиреоз – одна из частых форм нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) и, на первый взгляд, самое простое для диагностики, дифференциальной диагностики и терапии заболевание ЩЖ.

Этиология и патогенез гипотиреоза хорошо изучены. Самой частой причиной его развития, особенно в регионах без выраженного йододефицита, является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), хроническая аутоиммунная патология ЩЖ, характеризующаяся лимфоцитарной инфильтрацией и атрофией фолликулярных клеток ЩЖ с последующим снижением количества функционально активных тиреоцитов и развитием гипотиреоза [1]. Аутоиммунный тиреоидит может протекать в форме классического тиреоидита Хашимото с зобом или в атрофической форме с небольшим объемом ЩЖ. Последний вариант все чаще наблюдается в клинической практике. Второе место среди причин гипотиреоза занимают последствия радикальных методов лечения патологии ЩЖ – пострадиационный и послеоперационный гипотиреоз.

Распространенность манифестного гипотиреоза в общей европейской популяции составляет 0,2–5,3% в зависимости от возраста и пола. При этом женщины страдают гипотиреозом в пять – десять раз чаще, чем мужчины [2]. Золотым стандартом терапии гипотиреоза разной этиологии остается заместительная терапия левотироксином натрия, синтетическим левовращающим изомером ти-

роксина, синтезируемого ЩЖ. Доза левотироксина зависит от ряда факторов – в первую очередь от веса, возраста и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Важно также учитывать целевой уровень тиреотропного гормона (ТТГ), планируемую или наступившую беременность, этиологию гипотиреоза. Так, доза левотироксина сравнительно выше у пациентов после тиреоидэктомии, чем у лиц с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита.

Алгоритм начала заместительной терапии предусматривает либо назначение стартовой расчетной дозы левотироксина натрия 1,6–1,8 мкг/кг, либо небольших доз 12,5–25,0 мкг с постепенной титрацией. Последний вариант обязателен для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь ишемической болезнью сердца и аритмией) и пожилых ввиду возможности скрытой, ранее не диагностированной сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее и для молодых, потенциально здоровых пациентов может быть выбрана стратегия назначения малых стартовых доз левотироксина с последующей их титрацией, особенно в случае субклинического гипотиреоза или относительно небольшого повышения уровня ТТГ.

Целью заместительной терапии является достижение нормальных значений лабораторных маркеров функции ЩЖ – ТТГ для первичного гипотиреоза и свободного тироксина (св. Т₄) для центрального гипотиреоза.



На сегодняшний день на отечественном фармацевтическом рынке доступны только таблетированные формы левотироксина натрия, на мировом – также желатиновые капсулы и растворы. Препараты разной формы выпуска и торговых марок могут различаться биодоступностью, которая зависит от их состава. В частности, различные ингредиенты по-разному влияют на процессы всасывания левотироксина в тонкой кишке. В связи с этим во время терапии рекомендуется использование одного и того же препарата, а в случае смены его на препарат другого производителя – внеочередной контроль ТТГ для оценки эффективности терапии и исключения передозировки или недостаточности дозы.

В большинстве случаев тактика лечения манифестного и субклинического гипотиреоза не вызывает сомнений и затруднений. Тем не менее примерно у трети пациентов возникают сложности с компенсацией гипотиреоза из-за различных факторов, что требует более частой титрации дозы и мониторинга функции ЩЖ. Самой частой причиной недостаточного контроля заболевания является низкая комплаентность режиму приема левотироксина натрия – утром, строго натощак, запивая водой, за 30–40 минут до приема пищи. Нередко это приводит к псевдомальабсорбции и неоправданной титрации дозы. Ниже рассматриваются особые группы пациентов с первичным гипотиреозом и тактика их ведения.

Пациенты с синдромом мальабсорбции

При приеме внутрь натощак левотироксин натрия характеризуется высокой биодоступностью – до 80%. Препарат всасывается преимущественно в двенадцатиперстной и тонкой кишке в течение трех часов после приема [3]. Установлено, что биодоступность левотироксина натрия снижают различные гастроинтестинальные заболевания, совместный прием с другими лекарственными препаратами и едой.

В отсутствие клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне больших доз левотироксина (> 2 мкг/кг массы тела) необходимо исключить наличие желудочно-кишечной патологии [4, 5].

Инфекция *Helicobacter pylori*. Влияние инфицирования *H. pylori* на биодоступность левотироксина натрия было доказано во многих исследованиях [6, 7]. Предполагаемым механизмом считается снижение секреции соляной кислоты в желудке и гипохлоргидрия, что приводит к уменьшению абсорбции левотироксина. Показано, что уровень ТТГ в сыворотке крови и потребность в левотироксине значительно выше у пациентов с *H. pylori* [6]. Эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня ТТГ и дозы левотироксина. В исследовании M.S. Bugdaci и соавт. у 21% пациентов после эрадикации *H. pylori* развился искусственный тиреотоксикоз, что подтверждает роль инфекции в повышенной потребности в левотироксине натрия [7].

Аутоиммунный атрофический гастрит. Аутоиммунный гастрит характеризуется появлением аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла и, как следствие, лимфоцитарной инфильтрации и атрофии собственных желез желудка, а также очаговой кишечной метаплазии. Развивающаяся при этом ахлоргидрия может нарушать всасывание левотироксина, приво-

дя к декомпенсации гипотиреоза и повышению потребности в дозе левотироксина.

Доказана ассоциация атрофического гастрита с аутоиммунной патологией ЩЖ. Около 13–42% пациентов с АИТ являются носителями париетальных антител, до 40% пациентов с атрофическим гастритом имеют АИТ [8, 9].

S. Cheschi и соавт. установили, что потребность в левотироксине натрия была значимо выше у носителей париетальных антител. Аутоиммунный гастрит стал дополнительным фактором, влияющим на потребность в левотироксине [10].

Целиакия представляет собой хроническую аутоиммунную энтеропатию, характеризующуюся стойкой непереносимостью злаковых культур и глютена с развитием синдрома мальабсорбции. Целиакия также ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Согласно данным метаанализа, целиакия встречается у 1,4% пациентов с АИТ, что подтверждалось данными гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка [11]. При этом безглютеновая диета позволяла контролировать не только симптомы целиакии, но и потребность в левотироксине.

Другой причиной снижения абсорбции левотироксина в тонкой кишке может быть *непереносимость лактозы*. Непереносимость лактозы – патологическое состояние, связанное с нарушением расщепления лактозы вследствие недостаточности фермента лактазы и клинически проявляющееся мальабсорбцией при приеме лактозосодержащих продуктов. У пациентов с гипотиреозом лактазная недостаточность может быть причиной некомпенсируемого гипотиреоза. Ограничение потребления молочных продуктов и прием безлактозных форм левотироксина натрия позволят увеличить биодоступность препарата и достичь целевых уровней ТТГ. В настоящее время в связи с превалентностью ожирения увеличивается число *бариатрических хирургических вмешательств*. Ожидаемым побочным эффектом данного варианта терапии также является синдром мальабсорбции. При этом потребность в левотироксине в раннем и отдаленном послеоперационных периодах может быть весьма вариабельной. С одной стороны, на фоне мальабсорбции нарушается всасывание левотироксина и повышается потребность в нем, с другой – значимое снижение массы тела сопровождается уменьшением потребности в дозе левотироксина [12].

Паразитарные инвазии также могут быть причиной субкомпенсации гипотиреоза.

Больные, принимающие сопутствующие препараты

Ряд лекарственных препаратов влияет на метаболизм левотироксина натрия, в связи с этим сопутствующая лекарственная терапия должна быть оценена на предмет влияния на функцию ЩЖ и уровень левотироксина натрия в сыворотке крови (таблица). В первую очередь речь идет о препаратах, воздействующих на всасывание и биодоступность левотироксина: антацидах, препаратах железа, кальция, сульфата, холестирамина, орлистате, селеламере, ингибиторах протонной помпы. Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек и сопутствующим гипотиреозом могут иметь сложности в достижении целевого уровня ТТГ ввиду приема сразу нескольких групп препа-



Препараты, влияющие на дозу левотироксина

Снижающие абсорбцию	Повышающие метаболизм	Обладающие другими механизмами
Карбонат кальция Гидроксид алюминия Железо Селен Цинк Сукральфат Холестирамин Ралоксифен Ингибиторы протонной помпы Севеламер	Фенитоин Карбамазепин Рифампицин Фенобарбитал	Эстрогены Амиодарон Литий

ратов, снижающих абсорбцию левотироксина. К таковым относятся фосфатсвязывающие препараты, севеламер и препараты кальция, широко назначаемые при гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию [13]. Данные пациенты часто принимают препараты железа и антациды из-за наличия анемии и/или ингибиторы протонной помпы по поводу гастрита и рефлюкс-эзофагита.

Таким образом, у пациентов с гипотиреозом на фоне терапии препаратами, влияющими на всасывание левотироксина, увеличивается потребность в нем и, как следствие, в титрации дозы. Для снижения данных рисков целесообразен отдельный прием левотироксина и указанных препаратов с интервалом два – четыре часа, контроль ТТГ и коррекция дозы левотироксина в начале и конце терапии данными препаратами. Прием жидких форм и желатиновых капсул левотироксина также способен улучшить его биодоступность.

Повышение дозы левотироксина может потребоваться при приеме препаратов, повышающих метаболизм и клиренс левотироксина, таких как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал.

Кроме того, прием эстрогенов и состояния, сопровождающиеся гиперэстрогенией, за счет повышения уровня тироксинсвязывающего глобулина и, как следствие, снижения уровня свободных тиреоидных гормонов могут потребовать повышения дозы левотироксина.

Следует отметить, что у пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ, особенно субклиническим гипотиреозом, не исключена декомпенсация гипотиреоза на фоне приема препаратов, влияющих на биосинтез гормонов ЩЖ, в первую очередь амиодарона и препаратов лития.

Пациенты, имеющие особый режим труда и график работы

В ряде исследований установлена связь уровня ТТГ и патологии ЩЖ с ночным графиком работы. Метаанализ, целью которого стала оценка влияния работы в ночное время на развитие патологии ЩЖ (n = 4074), показал значимо более высокий уровень ТТГ у работавших в ночное время, чем у работавших днем. Более высокий уровень ТТГ объясняли нарушением циркадного ритма и цикла «сон – бодрствование», а также пищевого поведения [14]. Для ряда профессий поддержание стабильного эутиреоза является обязательным критерием допуска к работе. Так, гипотиреоз любой этиологии и степени тяжести рассматривается как временное противопоказание для лет-

ной работы (пилотов, бортпроводников, осуществляющих управление движением воздушных судов, и др.) [15]. Сотрудники допускаются к работе по достижении и поддержанию стабильного эутиреоза на фоне заместительной терапии с последующим регулярным контролем функции ЩЖ при медицинском освидетельствовании.

Пациенты с гипотиреозом после тиреоидэктомии не признаются годными к военной службе.

Компенсированный гипотиреоз вследствие АИТ или другой этиологии не является противопоказанием для военной службы. В зависимости от состояния такие лица могут признаваться годными к военной службе, годными к военной службе с незначительными ограничениями, ограниченно годными к военной службе [16].

Режим труда и график работы могут влиять на комплаентность пациентов и степень компенсации гипотиреоза. В частности, низкая приверженность больных терапии может быть обусловлена затруднениями приема левотироксина натошак в утреннее время.

В исследовании N. Volk и соавт. показано, что перенос приема левотироксина на вечернее время (после ужина) может улучшать абсорбцию левотироксина, о чем свидетельствовало снижение уровня ТТГ в сыворотке крови [17]. В исследовании T.G. Vach-Nuynh и соавт. перенос времени приема левотироксина с утреннего на вечернее, наоборот, сопровождался повышением концентрации ТТГ и снижением уровня св. Т₄ [18]. В целом в большинстве исследований продемонстрирована сопоставимая эффективность левотироксина при применении в утренние и вечерние часы [19, 20]. Основным условием остается соблюдение интервалов между приемом препарата и пищи – не менее 30–40 минут до завтрака и минимум через два – четыре часа после ужина.

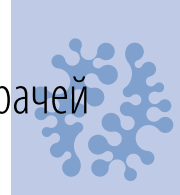
Таким образом, пациенты, которые не могут принимать левотироксин натрия утром натошак и выдерживать нужный интервал до приема пищи, могут принимать его вечером после ужина.

Заключение

Сложность в достижении целевого ТТГ, потребность в высоких дозах левотироксина, нестабильность дозы левотироксина и сопутствующая микро- или макроцитарная анемия требуют исключения сопутствующей гастроинтестинальной патологии и мальабсорбции как причин некомпенсированного гипотиреоза у пациентов с удовлетворительным комплаенсом. Адекватная терапия агрофического гастрита, инфекции *H. pylori*, целиакии, лактазной недостаточности и другой гастроинтестинальной патологии, сопровождающейся синдромом мальабсорбции, улучшает контроль гипотиреоза [4]. Уровень св. Т₄ на фоне приема левотироксина позволяет дифференцировать синдром мальабсорбции и псевдомальабсорбции при низкой комплаентности больных [21].

При планировании терапии гипотиреоза важно учитывать сопутствующую патологию и принимаемые препараты, жизненную активность, режим и характер труда пациентов.

Главными условиями успешной терапии гипотиреоза являются высокая приверженность лечению и регулярный контроль функции ЩЖ. 🌐



Литература

1. Ragusa F, Fallahi P, Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 33. № 6. P. 101367.
2. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. Vol. 14. № 5. P. 301–316.
3. Hays M.T. Localization of human thyroxine absorption // Thyroid. Summer. 1991. Vol. 1. № 3. P. 241–248.
4. 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. Vol. 178. № 6. P. R231–R244.
5. Centanni M., Benvenga S., Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report // J. Endocrinol. Invest. 2017. Vol. 40. № 12. P. 1289–1301.
6. Centanni M., Gargano L., Canettieri G. et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 17. P. 1787–1795.
7. Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M. et al. The role of Helicobacter pylori in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine // Helicobacter. 2011. Vol. 16. № 2. P. 124–130.
8. Checchi S., Montanaro A., Ciuli C. et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis // Thyroid. 2010. Vol. 20. № 12. P. 1385–1389.
9. Lahner E., Centanni M., Agnello G. et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis // Am. J. Med. 2008. Vol. 121. № 2. P. 136–141.
10. Checchi S., Montanaro A., Pasqui L. et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 2. P. 465–469.
11. Roy A., Laszkowska M., Sundström J. et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis // Thyroid. 2016. Vol. 26. № 7. P. 880–890.
12. Gadiraju S., Lee C.J., Cooper D.S. Levothyroxine dosing following bariatric surgery // Obes. Surg. 2016. Vol. 26. № 10. P. 2538–2542.
13. Cataldo E., Columbano V., Nielsen L. et al. Phosphate binders as a cause of hypothyroidism in dialysis patients: practical indications from a review of the literature // BMC Nephrol. 2018. Vol. 19. № 1. P. 155.
14. Coppeta L., Di Giampaolo L., Rizza S. et al. Relationship between the night shift work and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis // Endocr. Regul. 2020. Vol. 54. № 1. P. 64–70.
15. Об утверждении Федеральных авиационных правил «Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации». Приказ Минтранса России от 22.04.2002 № 50 (ред. от 26.06.2017, с изм. от 10.09.2019).
16. Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 (ред. от 01.06.2020).
17. 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.
18. Bach-Huyhnh T.G., Nayak B., Loh J. et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 10. P. 3905–3912.
19. 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. P. 505239.
20. 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. Vol. 6. № 3. P. 134–140.
21. Simsir I.Y., Soyaltin U.E., Ozgen A.G. Levothyroxine absorption test results in patients with TSH elevation resistant to treatment // Endocrine. 2019. Vol. 64. № 1. P. 118–121.

Treatment of Hypothyroidism in Special Patient Groups

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.¹, N.S. Martirosian, PhD¹, M.E. Telnova, PhD¹, Ye.A. Yanovskaya², V.V. Petunina³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Yaroslavl State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Hypothyroidism is one of the most common endocrine disorder. In most cases, diagnostics and therapy do not cause difficulties, sensitive laboratory methods for assessing thyroid function make it possible to detect mild deviations in patients with hypothyroidism, and in the majority of cases, adequate replacement therapy with sodium levothyroxine allow to achieve the target values of thyroid-stimulating hormone in primary hypothyroidism, normalizing well-being and quality of life. Treatment considerations for overt and subclinical hypothyroidism do not cause doubts and difficulties. Nevertheless, a number of patients may have their own features of management with difficulties to achieve clinical and biochemical euthyroidism. This article discusses the management of special populations of patients with primary hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, levothyroxine, malabsorption