



Аспекты заместительной терапии гипотиреоза, влияющие на качество компенсации

Гипотиреоз – одно из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний. Стандартом лечения гипотиреоза разной этиологии является заместительная терапия левотироксином натрия. При назначении таковой должен осуществляться персонализированный подход, что предусматривает учет факторов, способных оказывать влияние на ее эффективность.

В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» выступила д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России Нина Александровна ПЕТУНИНА с сообщением о современных принципах заместительной терапии и факторах, влияющих на качество компенсации гипотиреоза в процессе лечения.



Связь между клиническими проявлениями гипотиреоза и отсутствием щитовидной железы была установлена в конце XIX в. В 1891 г. Г. Мюррей в ходе экспериментов обнаружил, что введение экстрактов щитовидной железы улучшало клиническую картину гипотиреоза. В 1915 г. Э.К. Кендалл впервые получил очищенный тироксин, а в 1949 г. группа ученых во главе с Дж. Чалмерсом открыла физиологическую левовращающую форму тирокина. После открытия в 1970 г. Л. Браверманом и К. Стерлингом периферической конверсии тирокина в активную форму – трийодтиронин сформировалась концепция заместительной терапии гипотиреоза.

Согласно современным представлениям, гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный гипопункцией щитовидной железы и характеризующийся сниженным

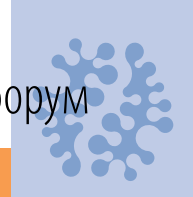
содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Под субклиническим гипотиреозом понимают преимущественно лабораторный синдром – повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови при нормальных уровнях свободного тирокина (T_4) и трийодтиронина, при этом выделяют легкий (ТТГ 4–10 мЕд/л) и выраженный (ТТГ более 10 мЕд/л) субклинический гипотиреоз.

На 1000 человек приходится примерно восемь случаев манифестного гипотиреоза, 130 случаев – субклинического гипотиреоза. Гипотиреоз чаще встречается у женщин и лиц старше 65 лет. Самыми частыми причинами развития спонтанного гипотиреоза признаны исход аутоиммунного тиреоидита, хирургическое лечение или абляция щитовидной железы с использованием радиоактивного йода. Важно, что около

10% популяции являются носителями антигипотиреоидных антител.

На уровень ТТГ влияет целый ряд факторов, таких как пол, раса, уровень потребления йода, а также возраст. Так, у лиц 20–29 лет верхненормативное значение ТТГ составляет 3,5 мЕд/л, у лиц 50–59 лет – 4,5 мЕд/л, старше 80 лет – 7,5 мЕд/л.

Повышенный уровень ТТГ не всегда служит маркером явного субклинического гипотиреоза. Физиологическое преходящее повышение уровня ТТГ может отмечаться в период выздоровления после тяжелого соматического заболевания, не связанного с нарушением функции щитовидной железы, после различных форм тиреоидита (транзиторного гипотиреоза). Увеличенный уровень ТТГ наблюдается после отмены терапии левотироксином у лиц с исходно нормальной функцией щитовидной железы,



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

при дефиците йода, в зимний период. При патологическом ожирении также определяются более высокие значения ТТГ. В некоторых случаях лабораторное повышение уровня ТТГ фиксируется из-за наличия гетерофильных антител или макротиротропинемии (макро-ТТГ). Возрастание значений ТТГ также может быть следствием нелеченой надпочечниковой недостаточности. У лиц пожилого возраста повышение уровня ТТГ может быть обусловлено наличием синдрома эутиреоидной патологии. Это симптомокомплекс, развивающийся при различных критических состояниях и характеризующийся изменением функциональной активности системы «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» в отсутствие каких-либо признаков заболеваний щитовидной железы.

Таким образом, при установлении диагноза «субклинический гипотиреоз», особенно при несоответствии клинической картины результатам исследований, необходимо уточнить анамнез и повторить исследование через два-три месяца или после компенсации соответствующего состояния. Поскольку повышение уровня ТТГ может быть следствием синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, целесообразно проведение генетических исследований.

В 2021 г. были опубликованы клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению гипотиреоза¹.

Так, на сегодняшний день золотым стандартом заместительной терапии гипотиреоза считается монотерапия левотироксином натрия. Ее целями являются до-

стижение целевого уровня ТТГ, купирование симптомов, ассоциированных с гипотиреозом, обеспечение безопасности лечения, особенно для пациентов пожилого возраста.

Анализ данных свидетельствует, что левотироксин относится к наиболее часто используемым препаратам в реальной клинической практике. Так, с 2008 по 2018 г. данный препарат назначался в 61% случаев при субклиническом гипотиреозе, в 8,4% случаев – при манифестном. При этом 30,5% пациентов получали левотироксин при нормальной функции щитовидной железы при отягощенном анамнезе, например выкидышах, подготовке к проведению репродуктивных технологий и т.д.²

Заместительная терапия показана пациентам с манифестным гипотиреозом, беременным или планирующим беременность независимо от степени тяжести заболевания, пациентам с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л. У лиц с показателями ТТГ менее 10 мЕд/л терапию проводят при наличии симптомов или признаков гипотиреоза, зоба, возрасте менее 70 лет, а также при высоком сердечно-сосудистом риске (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дислипидемия).

В клинических рекомендациях по лечению субклинического гипотиреоза 2021 г. указано, что заместительная терапия левотироксином показана в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в диапазоне 4–10 мЕд/л¹.

У лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию левотироксином натрия проводят при хорошей переносимости и от-

сутствии данных о декомпенсации указанных заболеваний¹.

При приеме таблетированных форм левотироксина натрия всасываемость в кишечнике составляет 70–80%. Кроме того, левотироксин натрия отличается высокой биодоступностью.

Всасываемость и биодоступность препарата зависят от приема натощак. Левотироксин натрия следует принимать за 30–40 минут до еды, запивая водой³.

Потребность в левотироксине определяется количеством остаточной функционирующей ткани щитовидной железы, массой тела пациента, целевым уровнем ТТГ.

Стратегия ведения пациентов на старте заместительной терапии предполагает два подхода:

- назначение расчетной заместительной дозы 1,6–1,8 мкг/кг массы тела пациентам молодого возраста и в отсутствие длительного периода декомпенсации, с послеоперационным/пострадиационным гипотиреозом;
- ступенчатую титрацию дозы левотироксина со стартовой дозы 12,5–25,0 мкг для пожилых и 25–50 мкг для молодых пациентов.

К факторам, влияющим на биодоступность и дозу левотироксина, относят время приема препарата, беременность, выраженные колебания массы тела, возраст, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прием нутриентов, содержащих металлы, лекарственных препаратов, влияющих на всасывание левотироксина, рН среды. Прием ингибиторов протонной помпы и повышение рН могут снизить биодоступность левотироксина на 40%, а прием витамина С и снижение рН – увеличить его всасываемость⁴.

¹ Российская ассоциация эндокринологов. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. М., 2021 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/531_3.

² 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.

³ Gottwald-Hostalek U., Uhl W., Wolna P., Kahaly G.J. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33 (2): 169–174.

⁴ Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (1): 118–136.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диabetологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

На биодоступность левотироксина оказывают влияние такие заболевания ЖКТ, как воспалительные заболевания кишечника, атрофический гастрит, целиакия, инфекция *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальная болезнь, непереносимость лактозы, гастропарез, мальабсорбция, в том числе после бариатрической хирургии. К предполагаемым механизмам влияния *H. pylori* на биодоступность левотироксина натрия относят снижение секреции соляной кислоты и гипохлоргидрию. Это приводит к уменьшению абсорбции препарата. Показано, что уровень ТТГ и потребность в левотироксине были значимо выше у пациентов с инфекцией *H. pylori*. Эрадикационная терапия привела к снижению уровня ТТГ и дозы левотироксина. При этом у 21% пациентов на фоне терапии развивался искусственный тиреотоксикоз, что подтверждает роль инфекции *H. pylori* в повышении потребности в левотироксине^{5,6}.

На сегодняшний день изучена ассоциация атрофического гастрита с аутоиммунной патологией щитовидной железы. От 13 до 42% лиц с аутоиммунным тиреоидитом являются носителями антипариетальных антител. Кроме того, практически у 40% пациентов с атрофическим гастритом имеет место хронический аутоиммунный тиреоидит. Доказано, что у носителей антипариетальных антител потребность в левотироксине натрия значимо выше. Среди пациентов с положительными антителами к париетальным клеткам потребность в левотироксине оказалась выше у тех, у кого был подтвержден атрофический гастрит^{7,8}.

Целиакия – хроническая аутоиммунная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью злаковых культур и глютена с развитием синдрома мальабсорбции. Установлено, что у 1,4% больных аутоиммунным тиреоидитом имела место целиакия по данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Безглютеновая диета позволяет контролировать не только симптомы целиакии, но и потребность в левотироксине.

На биодоступность левотироксина также влияет лактазная недостаточность. Данное патологическое состояние связано с нарушением расщепления лактозы вследствие недостаточности фермента лактазы. Патология проявляется мальабсорбцией при приеме лактозосодержащих продуктов и может быть причиной плохо компенсируемого гипотиреоза. Ограничение молочных продуктов, прием безлактозных форм левотироксина позволяют увеличить биодоступность препарата и улучшить контроль гипотиреоза.

Препараты, влияющие на всасываемость левотироксина натрия (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов, препараты кальция, гидроксид алюминия, сульфат железа, секвестранты жирных кислот), можно принимать не ранее чем через четыре часа после его приема.

К препаратам, усиливающим метаболизм тироксина, относят фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, иматиниб. Их прием может стать причиной повышения потребности в левотироксине натрия.

При назначении пациентам с гипотиреозом заместительной терапии левотироксином натрия следует помнить, что эстрогенсодержащие препараты, селективные модуляторы рецепторов эстрогена способны увеличивать потребность в левотироксине.

Необходимо также учитывать, что некоторые препараты влияют на лабораторные показатели гормонов щитовидной железы, например амиодарон, биотин, эноксапарин и гепарин.

Тактика ведения пациентов с гипотиреозом предусматривает обязательный мониторинг состояния для оценки эффективности лечения. Больным первичным гипотиреозом контроль уровня ТТГ проводят через шесть – восемь недель от начала терапии или изменения дозы левотироксина. После достижения эутиреоза рекомендован более редкий контроль – через шесть и 12 месяцев, далее – ежегодно или чаще, если того требует клиническая ситуация. При центральном гипотиреозе уровень свободного Т₄ контролируют через шесть – восемь недель от начала лечения.

Далее выступающая представила результаты исследования CONTROL, целью которого была количественная оценка распространенности факторов, неблагоприятно влияющих на терапию левотироксином. В исследовании приняли участие 925 пациентов с гипотиреозом. У 47,0% из них была выявлена патология ЖКТ. Более 20,0% пациентов с гипотиреозом использовали рецептурные препараты, 34,3% – безрецептурные, 51,8% – микронутриенты, 47,5% – препараты кальция, 11,9% – препараты железа. Кроме того, 20,0% респон-

⁵ 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.

⁶ 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; 16 (2): 124–130.

⁷ 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; 121 (2): 136–141.

⁸ 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; 93 (2): 465–469.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

дентов принимали левотироксин во время завтрака или позже в течение дня, 21,0% – не соблюдали интервал 30–40 минут от приема препарата до завтрака. Анализ данных показал, что более 80,0% пациентов как минимум один раз изменили дозу левотироксина, исходно подобранную как адекватную, 16,0% – меняли дозу пять – десять раз, 6,1% – более десяти раз⁹.

Важным условием эффективности заместительной терапии гипотиреоза является приверженность пациентов лечению и доверие врачу. Согласно данным исследования, только 44,4% пациентов когда-либо обсуждали со своим врачом, как правильно принимать левотироксин, 42,1% – прием левотироксина вместе с препаратами, влияющими на его всасываемость, 10,9% – вместе с микронутриентами. Только 10,0% больных знали о влиянии заболеваний ЖКТ на всасываемость левотироксина, 4,1% – о влиянии пищевой непереносимости на таковую⁹.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что основной причиной неудовлетворительных результатов лечения гипотиреоза является низкая комплаентность пациентов правильному приему левотироксина.

Режим труда и график работы также способны влиять на комплаентность пациентов и степень компенсации гипотиреоза. В ряде исследований была отмечена корреляция уровня ТТГ и патологии щитовидной железы с ночным графиком работы. Уровень ТТГ был выше у работников ночной смены. Более высокий уровень ТТГ может быть обусловлен нарушением циркадного ритма и цикла «сон – бодрствование», пищевого поведения.

Важным условием эффективности заместительной терапии гипотиреоза является приверженность лечению и доверие врачу. Установлено, что только 44,4% пациентов когда-либо обсуждали со своим врачом, как правильно принимать левотироксин, 42,1% – прием левотироксина вместе с препаратами, влияющими на его всасываемость, 10,9% – вместе с микронутриентами. Только 10,0% больных знали о влиянии заболеваний ЖКТ на всасываемость левотироксина, 4,1% – о влиянии пищевой непереносимости на таковую

Для ряда профессий поддержание стабильного эутиреоза является обязательным критерием допуска к работе. Гипотиреоз любой этиологии и степени тяжести рассматривается как временное противопоказание для летной работы (пилотов, бортпроводников, осуществляющих управление движением воздушных судов, и др.)¹⁰.

Следует отметить, что низкая приверженность больных терапии может быть обусловлена затруднениями приема левотироксина натошак в утреннее время. Поэтому в ряде случаев препарат разрешается принимать не только в утренние, но и в вечерние часы. Применение левотироксина вечером перед сном не влияет на компенсацию гипотиреоза. Однако в такой ситуации левотироксин надо принимать натошак через три-четыре часа после последнего приема пищи.

Таким образом, при проведении заместительной терапии гипотиреоза важно учитывать наличие сопутствующей патологии, принимаемые препараты, режим и характер труда пациентов.

При смене препарата рекомендуется дополнительный контроль уровня ТТГ для оценки компенсации состояния⁴.

Далее профессор Н.А. Петунина рассказала о преимуществах современного препарата левотироксина натрия. Препарат левотироксина натрия, содержащий в качестве вспомогательного вещества двухосновный фосфат кальция, обеспечивает лучшую стабильность действующего вещества и может назначаться пациентам с лактазной недостаточностью. В составе такого препарата отсутствуют маннитол, красители, что, несомненно, улучшает переносимость лечения. Кроме того, для индивидуального подбора схемы терапии представлены шесть вариантов доз.

В заключение выступающая отметила, что своевременная диагностика и начало лечения гипотиреоза снижают риск развития и прогрессирования осложнений, в том числе дислипидемии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Использование в качестве заместительной терапии современных препаратов левотироксина натрия позволяет достигнуть компенсации гипотиреоза, что приводит к купированию симптомов и повышению качества жизни пациентов. 🌐

⁹ McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R.D.* 2016; 16 (1): 53–68.

¹⁰ Приказ Минтранса России от 22.04.2002 № 50 (ред. от 26.06.2017, с изм. от 10.09.2019) «Об утверждении Федеральных авиационных правил „Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации“».