

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РОССИИ И СТРАНАХ ЕВРОПЫ

В.В. Фадеев^{1,2}, Т.Б. Моргунова¹

¹ Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова;

² Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Гипотиреоз — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Распространенность гипотиреоза среди взрослых составляет 1–2% для манифестного и 7–10% для субклинического, особенно среди пожилых женщин. Исходя из высокой распространенности гипотиреоза и негативных последствий, которые возникают при отсутствии заместительной терапии, было предпринято исследование, которое сравнивает потребление препаратов тиреоидных гормонов на душу населения в России и европейских странах. В результате было показано, что в Российской Федерации реализуется столько препаратов тиреоидных гормонов, сколько хватило бы на заместительную терапию только для 20% больных гипотиреозом, общее количество которых рассчитано исходя из распространенности гипотиреоза в 1% населения.

Comparison of Thyroid Hormones Consumption in Russia and European Countries

V.V. Fadeyev^{1,2}, T.B. Morgunova¹

¹ Moscow Medical Academy, Department of Endocrinology;

² Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

Hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases. The prevalence of hypothyroidism in adults is estimated to be 1–2% for overt hypothyroidism and 7–10% for subclinical hypothyroidism, especially in elder women. Considering high prevalence of hypothyroidism and negative consequences of nontreated hypothyroidism for health, we conducted the work which aim was the assessment of consumption of thyroid hormones in Russia in comparison with the countries of Europe. The aim of this analysis, in turn, is the approximate estimation of hypodiagnostics of hypothyroidism in our country.

В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ) по своей распространенности занимают первое место среди всех эндокринных заболеваний. Общеизвестно, что эпидемиология и этиологическая структура тиреоидной патологии в популяции во многом определяются уровнем потребления йода. Территория России и большинства стран Европы относится преимущественно к регионам легкого и умеренного йодного дефицита, и структура тиреоидной патологии у взрослых имеет определенные особенности, при этом нет оснований полагать, что она имеет существенные отличия в России и европейских странах. Во-первых, достаточно распространены йододефицитные заболевания (ЙДЗ): диффузный и узло-

вой эутиреоидный зоб, тиреотоксикоз в старшей возрастной группе. Во-вторых, среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, помимо болезни Грейвса (БГ), в регионах йодного дефицита достаточно распространен многоузловой токсический зоб (МТЗ). Таким образом, в регионе йодного дефицита гораздо больше пациентов, которым показано радикальное лечение тиреотоксикоза (тиреоидэктомия, терапия ¹³¹I) [1].

Важнейшее место вне четкой зависимости от уровня потребления йода в структуре патологии ЩЖ занимает гипотиреоз, основными причинами которого являются хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и терапия радиоактивным йодом, а также

Адрес для корреспонденции: Фадееву Валентину Викторовичу, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. Эндокринологический Научный Центр. E-mail: walfad@mail.ru

оперативное лечение. Распространенность гипотиреоза, по данным разных исследователей, составляет от 0,1 до 10% в популяции и характеризуется значительным увеличением (практически десятикратным) среди женщин старшего возраста. Так, по результатам обследования пациентов старше 60 лет распространенность субклинического гипотиреоза составила 4,2%, манифестного – 7,0% [1]. Наличие манифестного гипотиреоза является абсолютным показанием к назначению заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. По современным представлениям в качестве заместительной терапии предпочтительнее использовать монотерапию препаратами левотироксина (L-T4), которые на сегодняшний день во всем мире считаются наиболее принимаемыми гормональными лекарственным средством. Так, по данным Saravanan P. и соавт., в Великобритании заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, причем преимущественно монотерапию L-T4, получают более 5000 тыс. человек [19]. По данным Mandel S.J. и соавт., в США ежегодно выписывают не менее 15 млн рецептов на этот препарат [17].

Гипотиреоз отличает неспецифичность клинических проявлений; в ряде случаев симптомы полностью отсутствуют [7]. Особенно это касается субклинического гипотиреоза, при котором отмечается умеренное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном Т4. Это создает большие сложности с выявлением гипотиреоза и неизбежно обуславливает его гиподиагностику, выраженность которой напрямую зависит от уровня организации медицинской помощи населению.

Учитывая высокую распространенность гипотиреоза в популяции, а также неблагоприятные последствия нелеченного гипотиреоза для здоровья, нами была проведена работа, целью которой явилась оценка потребления препаратов тиреоидных гормонов в России в сравнении со странами Европы.

Целью этого анализа в свою очередь является ориентировочная оценка гиподиагностики гипотиреоза.

Материал и методы

Проведен расширенный поиск публикаций, содержащих информацию о фармакоэпидемиологических исследованиях, обзоры о применении препаратов тиреоидных гормонов в мире (база данных *Medline*). Были проанализированы данные, предоставленные производителями лекарственных средств (по России) и компанией *IMS Health* (по Европе) [13]. При анализе потребления препаратов тиреоидных гормонов учитывались все препараты левотироксина, трийодтиронина (L-T3) и комбинированные препараты L-T4 + L-T3 всех фармацевтических компаний, реализованных на территории России и стран Европы за период с 2003 по 2008 гг. Исходя из количества реализованных препаратов был произведен расчет потребления тиреоидных гормонов ежегодно в каждой из стран и в Европе в целом, на следующем этапе полученные результаты были разделены на количество проживающих в стране, и соответственно получены средние показатели потребления L-T4 на душу населения в микрограммах (мкг) препарата в год. Данные по численности населения получены из официальных документов Федеральной службы государственной статистики РФ [5] и публикаций Статистической службы Европейского союза (Евростат) [2]. Расчет потребления препаратов тиреоидных гормонов производился исходя из среднесуточной потребности для заместительной терапии манифестного гипотиреоза 100 мкг на человека. Распространенность в общей популяции гипотиреоза принималась равной 1%.

Результаты

Данные о среднегодовом потреблении препаратов левотироксина в России и странах Европы за период с 2003 по 2008 гг. представлены в табл. 1 и на рис.1.

Таблица 1. Потребление препаратов L-T4 в Европе и России (мкг на человека в год)

Страны	2003	2004	2005	2006	2007
Европа	1116,0	778,7	800,5	929,4	925,7
Великобритания	858,8	921,7	964,8	1021,7	1024
Германия	1650,3	1544,5	1633,2	2012,2	2177,1
Италия	799,7	863,6	926,8	1000,6	1085
Испания	554,5	609,2	653,7	715,5	786,3
Польша	338,2	368,6	420,2	467,9	533,3
Венгрия	240,3	274,7	299,9	353,1	363,7
Болгария	239,9	163,0	173,7	214,1	246,1
Россия	Нет данных	117,2	140,8	158,1	162,1

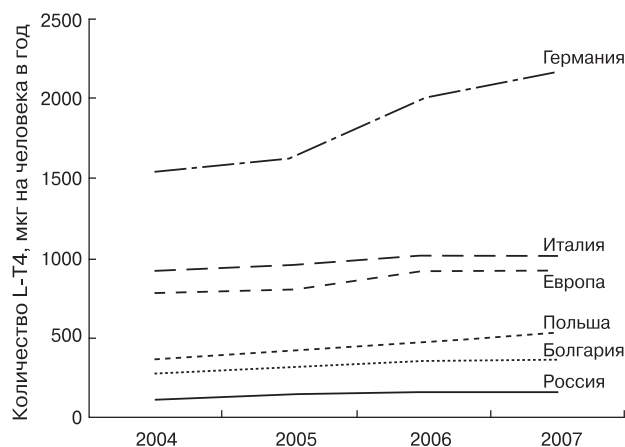


Рис. 1. Потребление препаратов L-T4 в Европе и России (количество мг/человека в год).

Наиболее высокие показатели потребления препаратов L-T4 отмечены в Германии, Великобритании и Италии, несколько ниже — в Испании (см. табл. 1). Существенно меньше потребляют L-T4 в странах Восточной Европы, в частности в Венгрии, Болгарии и Польше. В России уровень потребления препаратов L-T4 оказался ниже, чем во всех европейских странах.

При анализе потребления L-T4 на душу населения в год во всех странах отмечается постепенный прирост за период с 2003 по 2007 гг. Распределение стран по данному показателю сохраняется прежним. Вместе с тем при оценке динамики потребления L-T4 в период с 2004 по 2007 гг. (табл. 2) отмечаются наиболее высокие темпы прироста в Германии, Польше и Болгарии (41,8–50,9%). В России этот показатель несколько ниже — 38,3%.

Исходя из предположения, что распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет около 1% (хотя, судя по всему, она значи-

Таблица 2. Прирост потребления препаратов L-T4 на душу населения в год в Европе и России (с 2004 по 2007 гг.)

Страны	2004	2007	Прирост (в % от исходного)
Европа	778,7	925,7	18,8
Великобритания	921,7	1024	19,3
Германия	1544,5	2191	41,8
Италия	863,6	1085	25,6
Испания	609,2	786,3	29
Польша	368,6	533,3	44,7
Венгрия	274,7	363,7	32,4
Болгария	163,0	246,1	50,9
Россия	117,2	162,1	38,3

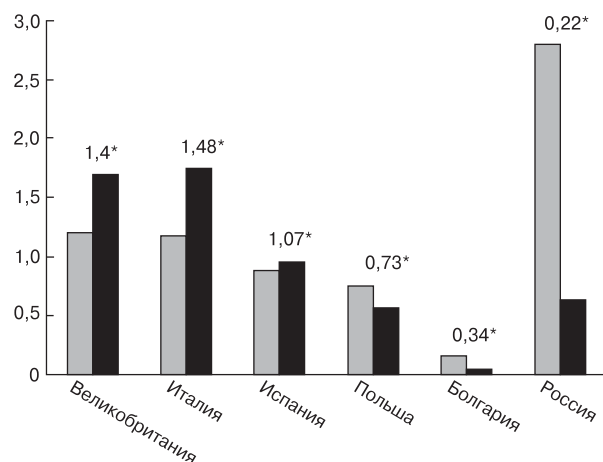


Рис. 2. Предполагаемое число пациентов с гипотиреозом и доля пациентов, получающих препараты тиреоидных гормонов в странах Европы и России (2007).

тельно выше), нами было подсчитано ориентировочное число пациентов, которым показана заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Также, основываясь на данных о потреблении препаратов L-T4, было подсчитано число пациентов, получающих заместительную терапию (средняя заместительная доза L-T4 принята за 100 мкг/сут). В дальнейшем был рассчитан коэффициент терапии (к) — соотношение реального числа пациентов, получающих препараты L-T4, к предполагаемому числу больных гипотиреозом. Результаты представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольший коэффициент терапии в Германии, Великобритании и Италии, несколько ниже — в Испании и Польше, и наименьшие значения выявлены в Венгрии, Болгарии и России. Число больных, получающих препараты L-T4 в ряде стран (Великобритания, Германия, Италия, Испания), превысило 100% (см. табл. 3). Очевидно, это связано с тем, что распространенность гипотиреоза в этих (а возможно, и во всех остальных) популяциях превышает 1% населения. Таким образом, если исходить из распространенности в популяции гипотиреоза в 1%, то реально заместительную терапию в России получает только чуть более 20% больных с гипотиреозом, что свидетельствует о значительной (5-кратной) гиподиагностике гипотиреоза. Эта цифра может быть несколько меньше, если средняя заместительная доза L-T4 при гипотиреозе меньше 100 мкг, то есть той, которая учитывалась при расчетах. Тем не менее именно дозировка 100 мкг L-T4 во всех без исключения странах оказалась самой популярной и продаваемой. С другой стороны, эта цифра может быть еще больше, если распространенность гипотиреоза в популяции превышает 1%.

Таблица 3. Предполагаемое число пациентов с гипотиреозом и доля пациентов, получающих препараты тиреоидных гормонов в странах Европы и в России (в 2007 г.)

Страны	Численность населения, человек	Предполагаемое число пациентов с гипотиреозом	Число больных, получающих препараты L-T4, абс. (%)	Коэффициент терапии (к)
Великобритания	60 816 701	1 216 334	1 706 582 (140,3)	1,4
Германия	82 314 906	1 646 298	4 940 792 (300,1)	3,0
Италия	59 131 287	1 182 626	1 757 221 (148,6)	1,48
Испания	44 474 631	889 493	958 033 (107,7)	1,07
Польша	38 125 479	762 510	557 056 (73)	0,73
Венгрия	10 066 158	201 323	100 313 (50,3)	0,5
Болгария	7 679 290	153 585	51 784 (33,7)	0,34
Россия	142 200 000	2 844 000	631 661 (22,2)	0,22

Отдельно нами было проанализировано соотношение потребления препаратов L-T4 и комбинации L-T4 и трийодтиронина (L-T3). Так, если в Европе (по данным за 2007 г.) на долю комбинированных препаратов L-T4 + L-T3 пришлось 5,94%, в Германии — 12,8%, Польше — 7,3%, то в России несколько меньше — 6,05%. Однако следует отметить, что в России отмечается тенденция к уменьшению доли комбинированной терапии L-T4 — с 7,6% в 2004 г. до 4,67% в 2008 г.

Обсуждение

При анализе среднегодовых показателей потребления препаратов тиреоидных гормонов в Европе и России наиболее высокие значения были отмечены в Германии, Великобритании и Италии, существенно более низкие значения в странах Восточной Европы. В России же уровень потребления препаратов L-T4 существенно ниже, чем в странах Западной Европы, и несколько ниже, чем в Восточной Европе. Вместе с тем во всех странах, и в России в том числе, отмечается тенденция к росту потребления препаратов тиреоидных гормонов. Причем темпы увеличения потребления в России достаточно высокие по сравнению с европейскими странами. Наиболее вероятно, это свидетельствует о повышении выявляемости гипотиреоза по мере широкого внедрения в практику гормональных исследований. Кроме того, не исключен некоторый рост заболеваемости гипотиреозом.

Так, в 2004 г. в Европе в целом отмечалось существенное снижение, а в последующие годы — постепенное увеличение потребления тиреоидных гормонов. По-видимому, снижение обусловлено тем фактом, что в 2004 г. в Евросоюз были включены еще 14 стран, среди которых были страны (например, Венгрия, Польша) с существенно более низкими показателями потребления препаратов тиреоидных гормонов, чем в среднем в Европе.

Нами также было подсчитано соотношение реального числа пациентов, получающих препараты L-T4 к предполагаемому числу больных гипотиреозом (коэффициент терапии). Согласно полученным данным наибольший коэффициент терапии отмечен в Германии, Великобритании и Италии, несколько ниже — в Испании и Польше, и наименьшие значения выявлены в Венгрии, Болгарии и России. Таким образом, если исходить из распространенности манифестного гипотиреоза около 1%, то по данным за 2007 г. в России получали заместительную терапию только 22% пациентов с гипотиреозом, тогда как этот показатель в Великобритании составил 140%, в Италии — 148%, а в Германии — 300%. Существенно хуже ситуация в Восточной Европе: в Болгарии около 34%, а в Венгрии — 50% больных с гипотиреозом получали заместительную терапию.

Поскольку в России и абсолютные, и относительные показатели потребления препаратов тиреоидных гормонов ниже, чем в большинстве европейских стран, это требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание тот факт, что большинство стран Европы, а также Россия относятся к регионам легкого и умеренного йодного дефицита, то этиологическая структура тиреоидной патологии и соответственно распространенность гипотиреоза должны быть сопоставимыми. Кроме того, при анализе возрастной структуры населения в странах Европы и в России нами не было выявлено столь существенных отличий, которые могли бы объяснить существенно более высокие показатели потребления тиреоидных гормонов в европейских странах по сравнению с Россией (табл. 4).

Таким образом, по-видимому, одной из основных причин столь низких показателей назначения тиреоидных гормонов служит низкая выявляемость, то есть гиподиагностика гипотиреоза. Этому способствует ряд объективных факторов: низкая плотность

Таблица 4. Распределение населения по возрастным группам (данные на начало 2007 г.)

Страны	0–14	15–24	25–49	50–64	65–79	80 и старше
Великобритания	13,4	13,4	35,1	17,9	11,5	4,5
Германия	13,9	11,7	36,3	18,4	15,2	4,5
Венгрия	15,2	12,8	35,7	20,4	12,3	3,6
Болгария	13,4	13,3	35,6	20,4	13,8	3,5
Россия	14,7	16,7	37,7	16,9	5,2 (65–69 лет)	8,8 (70 и старше)

населения в России в целом (8,6 человека на км²), относительно высокая доля сельского населения, низкая доступность гормональных исследований на первичном звене медицинской помощи населению, а также в учреждениях неэндокринологического профиля.

Вместе с тем существует ряд дополнительных факторов, определяющих гиподиагностику гипотиреоза. Прежде всего это низкая обращаемость к врачам и склонность к самолечению. Кроме того, врачи первичного звена не всегда хорошо осведомлены о клинических проявлениях заболеваний ЩЖ, и в частности гипотиреоза, а консультации эндокринолога далеко не везде доступны, что связано с нехваткой специалистов данного профиля.

Вместе с тем низкое потребление препаратов тиреоидных гормонов может быть связано не только с гиподиагностикой гипотиреоза, но и с общей тенденцией к неадекватности заместительной терапии. В этом существенную роль играет низкая комплаентность пациентов с гипотиреозом. Так, по данным разных авторов, доля пациентов с гипотиреозом, на протяжении длительного времени получающих заместительную терапию, но по не вполне понятным причинам находящихся в состоянии декомпенсации, составляет от 32,5 до 62% [8, 11, 12, 14, 16, 18]. При обследовании 200 пациентов с первичным манифестным гипотиреозом, наблюдающихся в поликлиниках Москвы и получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, исходно гипотиреоз был компенсирован у 116 пациентов (58%), декомпенсирован — у 84 (42%), из которых у 26% уровень ТТГ был повышен и у 16% — снижен [3].

Однако представленные результаты в нашей стране характерны не только для заболеваний ЩЖ и гипотиреоза, в частности. Для сравнения можно привести данные о потреблении антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в России. В настоящее время в лечении больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), рекомендуется назначение на постоянный прием антитромбоцитарных препаратов. Вместе с тем в России, по данным Д.Ю. Белоусова и соавт., только 2,8–3,7%

больных ОИМ получают антитромбоцитарные препараты. Максимальное число нуждающихся больных ОИМ в России (97%) остается без профилактической антитромбоцитарной терапии [1].

При анализе применения препаратов тиреоидных гормонов нами отдельно оценивалось соотношение потребления препаратов L-T4 и комбинации L-T4 + L-T3. В настоящее время для заместительной терапии гипотиреоза используется преимущественно монотерапия L-T4. Комбинированная терапия довольно широко применялась до 70-х годов прошлого столетия, и вновь интерес к использованию комбинации препаратов возник несколько лет назад, после появления публикации, продемонстрировавшей преимущества комбинации L-T4 + L-T3 по сравнению с монотерапией L-T4 в плане влияния на психоэмоциональный статус и когнитивные функции пациентов с гипотиреозом [6]. Однако в работах, проведенных позже, не было отмечено явных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией L-T4 [9, 10, 15].

При анализе соотношения потребления препаратов левотироксина и комбинированной терапии L-T4 + L-T3 (в 2007 г.) нами были отмечены наибольшие показатели использования комбинации L-T4 + L-T3 в Германии — 12,8%, несколько меньше — в Польше (7,3%). В России на долю комбинированных препаратов приходилось всего 6,05%. Причем следует отметить, что в нашей стране отмечается тенденция к уменьшению доли комбинированных препаратов в структуре потребляемых препаратов тиреоидных гормонов — с 7,6% в 2004 г. до 4,67% в 2008 г.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать выводы о том, что, во-первых, в России уровень потребления препаратов тиреоидных гормонов существенно ниже, чем в странах Европы. Во-вторых, исходя из предположительной распространенности гипотиреоза, в России получают заместительную терапию около 20% пациентов с гипотиреозом. И, в-третьих, одной из основных причин низкого потребления препаратов тиреоидных гормонов в нашей стране, по-видимому, служит гиподиагностика гипотиреоза.

Список литературы

1. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и потребление антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в РФ // *Качеств. клин. практика*. 2003. № 1. С. 60–70.
2. Евростат на <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>
3. Моргунова Т.Б., Мануилова Ю.А., Фадеев В.В. Качество жизни пациентов с гипотиреозом // *Фарматека*. 2008. Т. 17. № 171. С. 41–44
4. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. М.: Изд. Дом ВИДАР, 2005.
5. Федеральная служба государственной статистики на
6. Bunevičius R., Kažanavičius G., Žalinskičius R., Prange A.J. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism // *New Engl. J. Med.* 1999. V. 340. N 6. P. 424–429.
7. Canaris G.J., Steiner J.F., Ridgway E.C. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? // *J. Intern. Med.* 1997. V. 12. N. 9 P. 544–550.
8. Canaris G., Manowitz N., Mayor G., Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. V. 160. P. 526–534.
9. Cassio A., Cacciari E., Cicognani A., Damiani G. et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? // *Pediatrics*. 2003. V. 111. N 5. P. 1055–1060.
10. Clyde P., Harari A., Getka E., Shakir K. Combined Levothyroxine Plus Liothyronine Compared With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism // *JAMA*. 2003. V. 290. N 22. P. 2952–2958.
11. Diez J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy // *J. Gerontol. Boil. Med. Sci.* 2002. V. 57. N 5. P. 315–320.
12. Frey H., Johannesen O., Kapelrud H., Sand T. Appropriate replacement dose of thyroxine in primary hypothyroidism // *Acta Med. Scand.* 1987. V. 222. P. 163–167.
13. IMS Health на <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>
14. Leese G., Jung R., Scott A., Waugh N., Brouning M. Long-term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients // *Health bull. (Edinburg)*. 1993. V. 51. N 3. P. 177–183.
15. Levitt A., Silverberg J. T4 plus T3 treatment for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T4 // 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 10–13. Los Angeles (California), 2002.
16. Liewendahl K., Helenius T., Lamberg B.A. et al. Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy // *Acta Endocrinol.* 1987. V. 116. N 3. P. 418–424.
17. Mandel S., Brent G., Larsen P. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease // *Ann. Intern. Med.* 1993. V. 119. P. 492–502.
18. Parle J., Franklyn J., Cross K., Jones S., Sheppard M. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentration in the elderly in the United Kingdom // *Clin. Endocrinology (Oxford)*. 1991. V. 34. N 1. P. 77–83.
19. Saravanan P., Chau F., Roberts N. et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine // *Clin. Endocrinol.* 2002. V. 57. N 5. P. 577–585.