

Ph. Caron, S. Grunenwald, L. Persani, F. Borson-Chazot, R. Leroy, L. Duntas

Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Левотироксин (L-тироксин) вважають безпечним і ефективним препаратом для замісної гормональної терапії гіпотиреозу, спричиненого аутоімунним тиреоїдитом, частковою або тотальною тиреоїдектомією, лікуванням радіоактивним йодом або побічними діями препаратів [1-5]. Хронічний характер і висока поширеність гіпотиреозу (~4% дорослих у країнах Заходу), на додачу до незміненої тривалості життя пацієнтів, що пройшли лікування, пояснює, чому L-тироксин є одним із найчастіше призначуваних препаратів [6-9].

Ключові слова: L-тироксин, абсорбція, метаболізм, дейодинази, тест на абсорбцію L-тироксину, псевдомальабсорбція.

Клінічна ефективність будь-якого препарату залежить від фармацевтичних, патофізіологічних (внутрішніх) і поведінкових (зовнішніх) факторів. Більшість із цих факторів впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію (APME). Увесь цей процес наведено на рисунку 1.

Орально прийнятий L-тироксин (зазвичай у вигляді натрієвої солі) розчиняється в шлунку за низького рН, але абсорбується переважно в тонкому кишечнику (порожній, клубовій кишці) впродовж 3 год травлення [14-15]. Біодоступність прийнятого натше L-тироксину в осіб з еутиреозом і гіпотиреозом становить 65-80% [16, 17].

Після всмоктування епітелієм кишечника і потрапляння в кровоносне русло препарат майже повністю (~99,9%) зв'язується з білками плазми крові (переважно з альбуміном, тироксин-зв'язувальним глобуліном (ТЗГ), транстиретином, ЛПВЩ).

Середній об'єм розподілу L-тироксину в пацієнтів з еутиреозом становить 11-12 л, у пацієнтів із гіпотиреозом — до 15 л (через затримку рідини) [18, 19]. Т4 метаболізується в деяких органах, залозах і ділянках мозку (переважно в печінці, а також у щитоподібній залозі (ЩЗ), передній частці гіпофіза і нирках) і в периферичних тканинах (наприклад, у м'язах) [20].

Приблизно 20% прийнятої дози L-тироксину виводиться з калом; сюди входять Т4 і Т3, що виділяються з жовчю після глюкуронізації або сульфатування в ході enteroгепатичного циклу [20]. Решта 80% виводиться із сечею [20]. Встановлено, що період напіврозпаду Т4 становить 6-7 днів у пацієнтів з еутиреозом і 7-8 днів у пацієнтів із гіпотиреозом [22]. Однак зв'язок між рівнями ТТГ, вільного Т4 і вільного Т3 у пацієнтів, які отримували L-тироксин, не є таким самим, як у здорових осіб з еутиреозом, а розподіл, метаболізм і екскреція екзогенного L-тироксину відрізняються від таких ендogenous Т4 [23].

Коли лікар стикається з проблемою недостатньої початкової ефективності L-тироксину або її втрати в раніше стабільних пацієнтів, він зазвичай розглядає можливість збільшення щоденної дози препарату. Однак у цій ситуації лікар має запитати себе, чи пов'язана недостатня ефективність L-тироксину з факторами, що впливають на APME препарату.

Проте потрібно завжди проводити диференційну діагностику між справжньою мальабсорбцією і псевдомальабсорбцією; остання зазвичай розвивається в результаті низького комплаєнсу (недотримання правил прийому L-тироксину). Тест на абсорбцію L-тироксину тривалістю 4-6 год (моніторинг рівнів Т4 в крові після контрольованого введення дози L-тироксину, підібраної з урахуванням ваги) є головним для диференціації [24]. Тест на абсорбцію парацетамолу використовують як контроль; враховуючи те, що парацетамол і L-тироксин мають різні фізико-хімічні властивості та механізми абсорбції, єдиною причиною мальабсорбції обох препаратів є тяжкі порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а порушення абсорбції L-тироксину в разі нормальної абсорбції парацетамолу вказує на недотримання правил прийому L-тироксину під час лікувального процесу [25].

Отже, **основною метою** цього огляду було скласти повний перелік фармацевтичних, патофізіологічних (внутрішніх) і поведінкових (зовнішніх) факторів, які впливають на APME L-тироксину і, зрештою, можуть визначати ефективність, безпеку та необхідну дозу препарату. Інша ціль полягала в наданні практичної підтримки під час прийняття рішень лікарями, які ведуть пацієнтів із «резистентним до лікування» гіпотиреозом, з несподівано низькою ефективністю L-тироксину або з підозрою на його мальабсорбцію.

Методи

Літературний пошук та аналіз

Було здійснено пошук у базі даних PubMed із 1 січня 2000 р. по 30 квітня 2021 р., з використанням логічних комбінацій термінів (лише англійською мовою).

Теми були перевірені на відповідність. У разі визнання анотації актуальною повний її зміст корегувався та рецензувався. Звіти про випадки, огляди та редакторські статті були виключені. Ми довільно класифікували фактори, що впливають на зв'язок між призначеною пероральною дозою L-тироксину і клінічною ефективністю препарату, на три великі категорії: фармацевтичні (режим дозування, час прийому препарату, шлях введення, фармацевтична форма), патофізіологічні (етіологія, тип гіпотиреозу, статус захворювання, супутні хвороби або коморбідні стани, антропометричні дані, генетична складова тощо) і поведінкові (супутнє лікування лікарськими засобами, продукти харчування, дотримання режиму, досвід лікаря, який призначає препарат тощо) (табл. 1).

Фактори, що перешкоджають абсорбції L-тироксину

Фактори, що знижують або уповільнюють абсорбцію L-тироксину, наведені в таблиці 2 і узагальнені на рисунку 2.



Рис. 1. Огляд процесів APME при пероральному прийомі L-тироксину пацієнтами з гіпотиреозом

Таблиця 1. Класифікація факторів, що впливають на ефективність L-тироксину: на вибір дози, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ у сироватці крові	
Тип фактора	Приклади
Фармацевтичні	- Фармацевтична форма (таблетка, капсула, рідка форма, допоміжні речовини, умови зберігання тощо). - Шлях введення (пероральний, внутрішньовенний або внутрішньом'язовий). - Режим дозування (частота і час прийому, до або після їди тощо). - Одочасний прийом інших гормонів ЩЗ (наприклад, комбінована терапія L-тироксином + L-трийотиронином)
Патофізіологічні (внутрішні)	- Захворювання ЩЗ (тип, ступінь і прогресування) та етіологія (аутоімунні захворювання, оперативні втручання на ЩЗ, радіоїодотерапія тощо). - Супутні захворювання (тип, ступінь і прогресування). - Вік, стать, ІМТ, вагітність тощо. - Генетична складова (наприклад, мутації генів, що кодують дейодинази, транспортери або рецептори ТГ) або можливі набуті мутації функції ТГ (у деяких пацієнтів із вродженим гіпотиреозом спостерігають складнощі в нормалізації рівня ТТГ). - Порушення абсорбції. - Зміни основної залишкової функції ЩЗ
Поведінкові (зовнішні)	- Одочасний прийом ліків, продуктів харчування та харчових добавок. - Недотримання правил прийому, псевдомальабсорбція та низька якість життя. - Характеристики лікаря, який призначає ліки (спеціальність, країна практики тощо)

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тиреоїдний гормон; ТТГ – тиреотропний гормон.

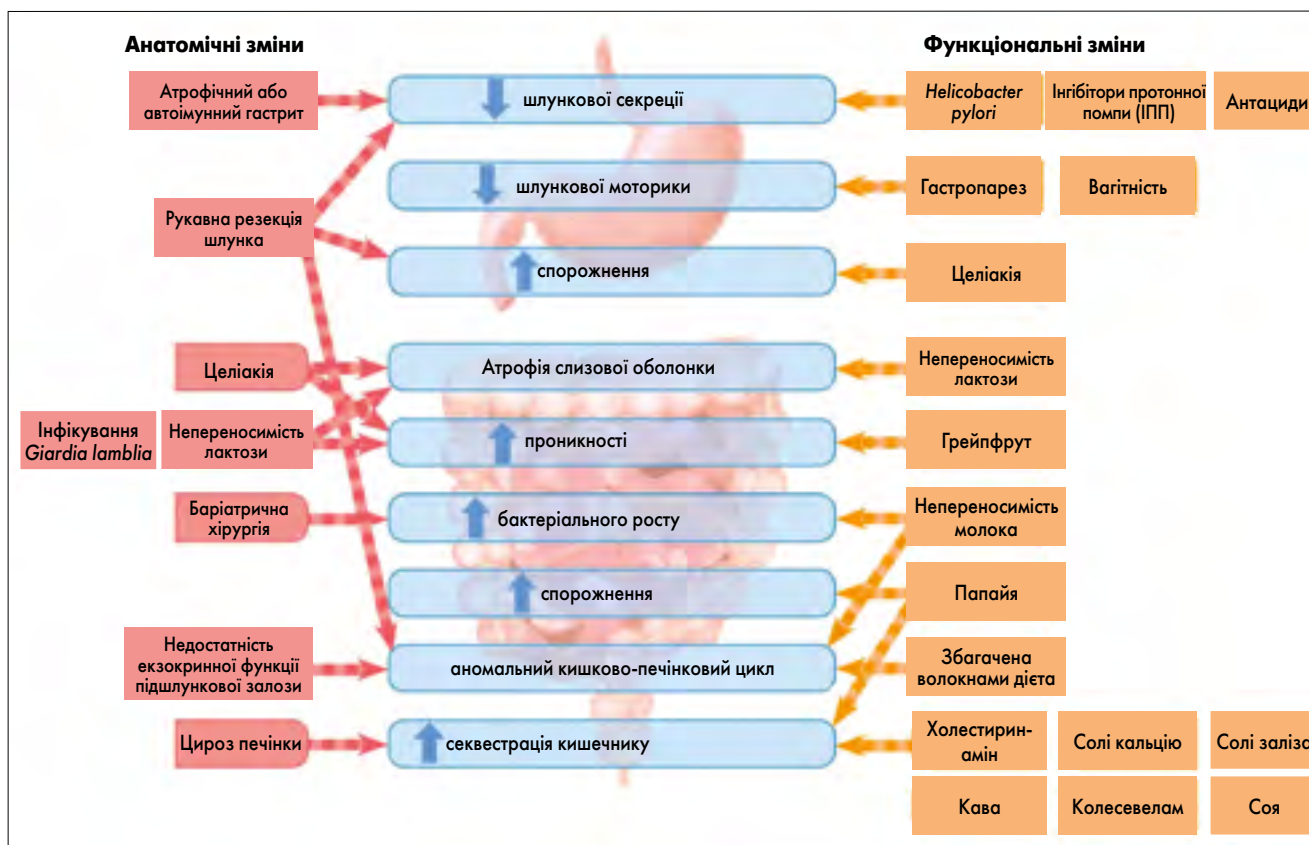


Рис. 2. Анатомічні і функціональні зміни, які можуть зменшувати або сповільнювати всмоктування L-тироксину в ШКТ

Продовження на стор. 26.

Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Продовження. Початок на стор. 25.

Таблиця 2. Фактори, що впливають на абсорбцію L-тироксину

Фактор	Категорія	Підкатегорія	Ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Виразковий коліт	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг на виразковий коліт	[49]
Целиакія	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Обстеження на целиакію	[50]
Баріатрична хірургія	Патофізіологічна	патологічна	↓ ІМТ, ↓ дози L-тироксину, але ↓ абсорбції левотироксину, ↑ часу досягнення пікового сироваткового рівня Т4, ↑ середніх рівноважних рівнів ТТГ	Періодичний контроль рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів під час схуднення і корегування за необхідності	[56-60]
Автоімунний гастрит	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг сироваткових рівнів антитіл до паріетальних клітин	[53]
Інфекція <i>Helicobacter pylori</i>	Патофізіологічна	патологічна	↑ у дозі L-тироксину, необхідній для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг на інфекцію <i>Helicobacter pylori</i> і його ерадикація в разі виявлення. Варіант переходу на рідкі форми L-тироксину	[43, 52, 73]
ІПП (наприклад, омепразол, лансопразол, езомепразол і пантопразол)	Поведінкова	препарати	Ефект, що підлягає дискусії: ↑ рівня ТТГ в дослідженнях омепразолу і лансопразолу, але без істотного ефекту, або ж не було прийнято спільного рішення стосовно езомепразолу і пантопразолу	Перевірка ефективності лікування ІПП, рівня ТТГ і збільшення дози L-тироксину, якщо рівень ТТГ підвищений	[72-76]
Інгібітори тирозинкінази (наприклад, іматиніб, сорафеніб)	Поведінкова	препарати	↑ на рівні ТТГ при прийомі іматинібу ↓ у сироватці вТ4 і вТ3 при прийомі сорафенібу, після корегування дози L-тироксину і маси тіла. ↓ Т3/Т4 і Т3/рТ3, можливо, через підвищення активності дейодинази 3 типу	Перевірка ефективності інгібіторів тирозинкінази; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[113, 115]
Алендронат	Поведінкова	препарати	↔ немає значущого ефекту або не було досягнуто консенсусу	Шипуча форма алендронату не стане на заваді супутньому лікуванню L-тироксином	[133]
Патіромер (смола, що зв'язує калій)	Поведінкова	препарати	↓ абсорбції L-тироксину	Відстрочення введення патіромеру на кілька годин у пацієнтів, які приймають L-тироксин	[69]
Ципрофлоксацин (антибіотик)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у плазмі	Перевірка одночасного застосування ципрофлоксацину; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[71]
Рифампін (антибіотик)	Поведінкова	препарати	↑ рівня Т4 у плазмі	Перевірка одночасного застосування рифампіну; при позитивній відповіді зменшити дозу L-тироксину	[71, 117]
Симвастатин (статин)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[134]
Колесевелам HCl (секвестрант жовчних кислот)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірити на використання секвестранта жовчних кислот колесевелам; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[123]
Карбонат лантану (зв'язувач фосфату)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірка використання зв'язувачів фосфату; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[123]
Севеламера гідроклорид (зв'язувач фосфатних речовин)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірка використання зв'язувачів фосфату; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[70]
Флуоксетин і сертралін (інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СІЗЗС)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т3 і Т4 у сироватці крові	Перевірити на використання СІЗЗС (незначний ефект); у разі позитивної відповіді збільшити дозу L-тироксину	[129]
Фамотидин (H ₂ -антигістамінний засіб, антацид)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[76]
Пероральний гонадотропін (лікування безпліддя)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[139]
Добавки кальцію	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ, ↓ абсорбції L-тироксину	Добавки карбонату кальцію потрібно приймати через 6-8 год після прийому L-тироксину. Варіант переходу на рідку форму L-тироксину в пацієнтів, які приймають карбонат кальцію	[64-67]
Добавки заліза	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ, ↑ потреби в корегуванні дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Моніторинг використання заліза або мінерального кальцію	[39]
Прийом їжі (сніданок)	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного негативного впливу або не було досягнуто консенсусу стосовно сніданку загалом при прийомі їжі деякі її компоненти (перераховані нижче, наприклад коров'яче молоко); виявляли свої ефекти	Переконайтеся, що L-тироксин приймається в той самий час, незалежно від того, чи до, чи під час сніданку. Частіше перевіряйте рівень ТТГ пацієнтів, які приймають L-тироксин з їжею	[27-31]
Грейпфрутовий сік	Поведінкова	харчові добавки	↓ піку Т4 та ППК. ↔ рівнів ТТГ	Моніторинг рівня ТТГ	[82]
Кава	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Розглянути можливість переходу на рідку форму пацієнт продовжує пити каву під час прийому L-тироксину	[77-79]
Коров'яче молоко	Поведінкова	харчові добавки	↓ абсорбції L-тироксину	Перевірити, чи пацієнт уникає коров'ячого молока та подібних речовин під час прийому L-тироксину	[80]
Соеве молоко (формула)	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ і час до нормалізації його рівня	Переконайтеся, що пацієнт уникає молока та подібні речовини під час прийому L-тироксину	[81]
Харчові волокна (хліб цільнозерновий і збагачений клітковиною)	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ і необхідної дози L-тироксину	Розгляньте можливість відмови від харчових волокон	[68]
Екстракт куркуміну	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Добавка куркуміну не стане на заваді лікуванню L-тироксином	[132]
Вітамін С	Поведінкова	харчові добавки	↓ рівня ТТГ і ↑ рівнів вТ4 і загального Т3	Розглянути доповнення до лікування вітаміном С у пацієнтів із мальабсорбцією	[141, 142]

Примітки. ↓ – зменшення; ↑ – збільшення; ↔ – без змін; Т4 – тироксин; вТ3 – вільний Т3; вТ4 – вільний Т4; рТ3 – реверсивний Т3; ППК – площа під кривою.

Фактори, що впливають на розподіл, метаболізм і екскрецію L-тироксину

Фактори, що модулюють розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину, наведені в таблиці 3.

Фактори, що модулюють ефективність L-тироксину, проте з невивченими механізмами, наведені в таблиці 4 [124].

Обговорення

Проведений огляд літератури дав можливість скласти широкий перелік фармацевтичних, патофізіологічних і поведінкових факторів, які впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину. Переважна більшість цих факторів впливала на абсорбцію або (меншою мірою) на метаболізм (рис. 4). Якщо лікар стикається з аномально високим рівнем ТТГ у пацієнта, який приймає рекомендовану дозу L-тироксину з урахуванням ваги (>2 мкг/кг/добу або високі дози для досягнення та підтримання нормальної концентрації ТТГ), ми рекомендуємо розглянути аспекти, узагальнені на рисунку 4. Перш за все необхідно визначити рівень вТ4 у сироватці крові. Підвищений рівень вТ4 у сироватці може свідчити про нещодавнє відновлення (на попередньому тижні) лікування L-тироксином, збільшення його дози або введення Т4 за 60-90 хв до забору крові. Зазвичай лікар знає про вищесказане і тому перевірить рівні ТТГ і вТ4 пацієнта через 4-6 тижнів.

Синдроми резистентності до гормонів ЩЗ спостерігають рідко, але їх наявність можна запідозрити після детально задокументованого ендокринного профілю пацієнта для

отримання повнішої клінічної картини і виключення спадкових факторів. Можливо, варто визначити рівні ТТГ і вТ4 у членів родини пацієнта [143].

Також не варто забувати про автономну секрецію ТТГ ТТГ-секретувальною аденомою гіпофіза [144]. Наостанок, у пацієнтів із вродженим гіпотиреозом (через мутації GLIS3, наприклад) може розвинути резистентність до дії тиреоїдних гормонів [145]. Нормальний рівень вТ4 у сироватці крові має навести лікаря на думку про необхідність перевірки на наявність гострої надниркової недостатності (особливо в пацієнтів, які лікуються від хронічного та первинного захворювання надниркових залоз) або гетерофільних антитіл до ТТГ.

Зрештою, низький рівень вТ4 у сироватці крові може бути пов'язаний із помилкою у виборі дози, проблемою зберігання L-тироксину, мальабсорбцією L-тироксину або псевдомальабсорбцією (тобто недотримання правил прийому L-тироксину).

У пацієнтів із нормальним або низьким рівнем вТ4 у сироватці крові та підвищеним рівнем ТТГ наступним кроком є детальний збір анамнезу, під час якого пацієнта опитують про його та сімейну історію хвороби (наприклад, будь-які попередні хірургічні операції, пов'язані з травним трактом), вагітність і прийом медикаментів. Зокрема, пацієнтів треба опитувати як саме і коли він/вона приймає L-тироксин (час прийому, до/під час/після їди, з напоями, окрім води тощо) та будь-які інші варіабельні чинники. Огляд медикаментів (тобто систематична оцінка всіх аспектів лікування пацієнта лікарськими засобами з метою

оптимізації і досягнення кращих результатів) може бути корисним, особливо в людей похилого віку, які можуть не згадати повний список ліків під час збору анамнезу [146]. Варто також урахувати можливе зниження функції залишкової частини ЩЗ (у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом).

Якщо під час опитування пацієнта не виявлено очевидного фактора нормальної або низької концентрації L-тироксину, можна призначити кілька лабораторних досліджень. Серед них скринінг на наявність антитіл проти компонентів шлунка (наприклад, циркулюючих IgG проти парієтальних клітин і кишкових антитіл проти ендомізіуму або тканинної трансглютамінази 2 як специфічного маркера целиакії) та на інфекцію *Helicobacter pylori* [54, 147]. Аномально високий рівень реверсивного Т3 (reverse T3, rT3) свідчить про те, що перетворення Т4 на rT3 за допомогою фермента дейодинази типу 3 є більш сприятливим у порівнянні з продукуванням Т3 у контексті набутого гіпотиреозу [148]. Для перевірки наявності стеатореї як ознаки захворювання тонкої кишки і можливого порушення всмоктування використовують для дослідження калові маси (рідко в пацієнтів із гіпотиреозом). Смужки для аналізу сечі можна використовувати для скринінгу нефротичного синдрому з протеїнурією.

Якщо клінічна проблема не була виявлена під час опитування пацієнта і/або проведення лабораторних досліджень, наступним кроком є проведення фармакодинамічного тесту на абсорбцію L-тироксину (LAT). Хоч і було використано багато різних протоколів, LAT зазвичай передбачає пероральний прийом (під наглядом лікаря) L-тироксину з водою

Таблиця 3. Фактори, що впливають на розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину					
Фактор	Категорія	Підкатегорія	Спостереження / передбачуваний ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Лікування естрогеном в постменопаузі	Поведінкова	препарати	↑ рівнів загального Т4, Т3Г і ТТГ у сироватці. ↓ рівня вТ4 у сироватці, імовірно, унаслідок підвищення сироваткового рівня Т3Г	Збільшити дозу L-тироксину, якщо починається терапія естрогенами	[89]
Активність транспортера ліків OATP2B1	Патофізіологічна	фізіологічна	↑ рівнів експресії гена OATP2B1 <i>in vitro</i> (дослідження на культурі клітин) під впливом гормонів ЩЗ	Систематичне генотипування OATP2B1 не рекомендується. Лікувати пацієнта на підставі інших даних	[85]
Метаболізм					
Дефіцит селену	Патофізіологічна	патологічна	↓ рівня вТ3, ↑ глутатіонпероксидази, яка конкурує з дейодиназою за селен	Скринінг на окислювальний стрес	[109]
Окислювальний стрес	Патофізіологічна	патологічна	↓ рівня малонового діальдегіду в сироватці після лікування L-тироксином	Скринінг на окислювальний стрес	[111]
Вагітність	Патофізіологічна	фізіологічна	фізіологічне ↑ рівня вТ4 під час вагітності в жінок із гіпотиреозом. Основними детермінантами рівня вТ4 були вага і вік	Відкорегувати дозу L-тироксину відповідно до змін маси тіла під час вагітності	[138]
Екскреція					
Нефротичний синдром	Патофізіологічна	патологічна	↑ протеїнурії та ниркової екскреції Т4, зв'язаного з транспортними білками	Скринінг на нефротичний синдром	[118, 119]
Секвестранти жовчних кислот (холестирамін, коlestипол і колесевелам)	Поведінкова	препарати	↑ кишково-печінкової циркуляції Т4	Скринінг на використання секвестрантів жовчних кислот	[120, 121]
Колесевелам	Поведінкова	препарати	Утворення комплексу колесевелам-Т4 у шлунку, ↑ виділення з калом	Скринінг на застосування колесевеламу	[122]
Фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін і рифампін	Поведінкова	препарати	↑ рівня ферменту, відповідального за глюкування L-тироксину	Моніторинг на застосування фенобарбіталу, фенітоїну, карбамазепіну і рифампіцину	[116, 117]
Примітка. OATP2B1 – органічний аніон, що транспортує поліпептид 2B1.					

Таблиця 4. Інші фактори, які модулюють ефективність L-тироксину (механізми невідомі)					
Фактор	Категорія	Підкатегорія	Спостереження / Передбачуваний ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Жіноча стать	Патофізіологічна	фізіологічна	↑ рівня естрогену під час таких станів, як вагітність і менопауза, які можуть знижувати концентрацію вТ4 і таким чином зменшувати надходження гормонів ЩЗ в клітини	Контролювати підтримувальну дозу L-тироксину у пацієнтів жіночої статі, залежних від життєвих подій	[89-91]
Трансплантація нирки	Патофізіологічна	патологічна	Трансплантація нирки була пов'язана з помітним зниженням необхідної дози L-тироксину. Пацієнти, які згодом повернулися на діаліз, потребували збільшення дози L-тироксину	Зменшити дозу L-тироксину після трансплантації нирки	[124]
Харчові антигени	Патофізіологічна	харчові продукти	↑ перехресну імунну реактивність між ТГ/ферментами і сирими або вареними харчовими продуктами як можливий тригер захворювань ЩЗ	Розглянути можливість повторного аналізу на гормони ЩЗ за допомогою наборів/методик	[86]
Цинк	Патофізіологічна	харчові продукти	↑ рівня вТ3 у сироватці після додавання Zn (окремо або в поєднанні із Se)	Розглянути можливість прийому добавок цинку при надмірній вазі або ожирінні в пацієнтів із гіпотиреозом	[135]

Продовження на стор. 28.

Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Продовження. Початок на стор. 25.

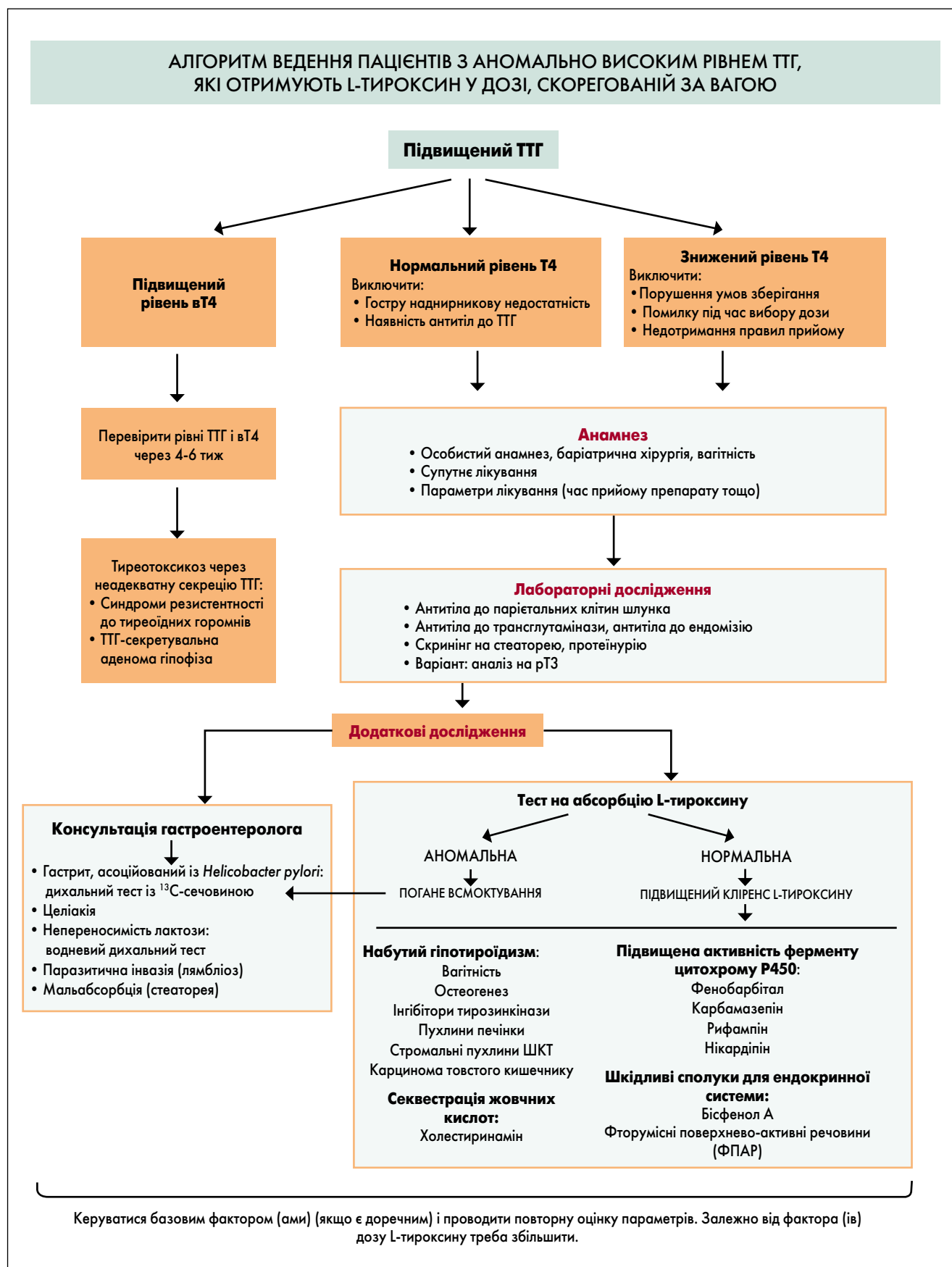


Рис. 4. Алгоритм ведення пацієнтів з аномально високим рівнем ТТГ, які отримують L-тироксин у дозі, скорегованій за вагою

вранці через щонайменше 8 год після останнього прийому їжі. Зразки венозної крові беруть через 1; 2; 3; 4; 5 і 6 год після прийому L-тироксину і аналізують рівень Т4. Проте відсутність стандартизації означає, що параметри LAT в різних центрах відрізняються: гостра пероральна доза L-тироксину (фіксована доза 1000 мкг проти звичайної добової дози пацієнта), визначення рівня загального Т4 або вТ4, рівнів, що використовують для розрахунку абсорбції, порогу нормального результату (зазвичай 60% або 65% введеної дози через 3 год) і перелік протипоказань (переважно ішемічна хвороба серця) [24, 149-152].

Позитивний результат тесту на абсорбцію L-тироксину (тобто нормальне поглинання) свідчить про вищезгадані проблеми: неправильний вибір дози, порушення зберігання і/або недотримання режиму прийому препарату. Однак є й інші можливі пояснення

нормального результату тесту на абсорбцію L-тироксину:

- збільшення екскреції Т4 ШКТ унаслідок стимуляції кишково-печінкового циклу (наприклад, холестираміном);
- підвищення активності дейодинази типу 3;
- вплив ліків (таких як фенітоїн, фенобарбітал, рифампін і нікардіпін).

Можливі наслідки впливу на роботу ендокринної системи хімічних сполук (бісфенол А і пер/поліфторалкільні сполуки) [153]. До того ж хімічні сполуки, що негативно впливають на ендокринну систему, такі як бісфенол А та інші біосфеноли (наприклад, бісфенол В), схожі за структурою із Т4 і Т3 та призводять до серйозних наслідків у роботі ендокринної залози [154, 155]. На додачу до антагонізму ядерних рецепторів ЩЗ, а отже, і втручання в стимульовану гормонами транскрипційну активність,

бісфеноли безпосередньо впливають на експресію генів у ЩЗ та гіпофізі [156].

Більше того, da Silva та співавт. з'ясували, що бісфенол А інгібує активність у лабораторних умовах дейодинази типу 1 і типу 2 і (призначався перорально дорослим щурам Wistar чоловічої статі) це пов'язано з вираженим зниженням активності дейодинази типу 2 коричневої жирової тканини [157]. Рівні Т4 в сироватці крові щурів, яким призначали бісфенол А, були аномально високими, тоді як рівні Т3 залишалися незмінними [157].

Хоча гідроксильовані і галогенізовані бісфеноли конкурентно зв'язуються з білками-переносниками ТГ, такими як ТЗГ і транстиретин, слабкі контакти (подібні до Т3 і Т4) і низькі концентрації бісфенолу в живому організмі не чинять значного впливу на транспорт у пацієнтів, що лікуються L-тироксином [158, 159].

Аномально повільне або недостатнє підвищення рівнів Т4 у тесті на абсорбцію є приводом для консультації в гастроентеролога, який у зазначених випадках зазвичай проводить скринінг на гастрит, спричинений *H. pylori* (за допомогою дихального тесту з ¹³С-сечовиною), аутоімунний гастрит (тест на антитіла проти парієтальних клітин і гастроскопію для виявлення атрофії слизової оболонки шлунка), целиакію, непереносимість лактози (за допомогою водневого дихального тесту), паразитарні інфекції (лямбліоз) і стеаторею (підвищення виведення L-тироксину з калом).

Виключаючи справжню мальабсорбцію L-тироксину, лікар має припустити наявність псевдомальабсорбції. Її першопричиною вважають радше недотримання режиму прийому препарату або фізіологічні причини, аніж неналежне зберігання L-тироксину або неправильний вибір дозування.

Проте низький комплаєнс може не одразу визнаватися пацієнтом. Lips та співавт. запропонували чіткий і неконфронтаційний підхід до усунення такої проблеми, як псевдомальабсорбція [160]. Лікар має пояснити пацієнтові процес лікування гіпотиреозу, підкреслити переваги хорошого комплаєнсу і, навпаки, висвітлити несприятливі наслідки хронічного гіпотиреозу за низького комплаєнсу. Якщо такий підхід не вирішує проблему, варто вдатися до інших, зокрема до зміни лікарської форми для перорального прийому препарату, щотижневого прийому L-тироксину під наглядом медичного персоналу або, у виняткових випадках (бажано в спеціальному центрі), – до парентерального введення L-тироксину.

Літературний пошук не виявив публікацій щодо зв'язку між бактеріальними або вірусними інфекціями й ефективністю L-тироксину.

Початкові дані, зібрані впродовж пандемії коронавірусної хвороби 2019 року, свідчать, що вилікований гіпотиреоз не є чинником ризику розвитку чи тяжкого перебігу інфекції, спричиненої коронавірусом-2 (SARS-CoV-2) [161].

Проте потрібно брати до уваги той факт, що тиреоїдний статус необхідно оцінювати повторно в першому триместрі вагітності у вагітних жінок з еутиреозом, інфікованих SARS-CoV-2, особливо якщо вони мають високий ризик розвитку дисфункції ЩЗ або аутоімунні захворювання в анамнезі [162, 163].

Реферативний огляд статті Caron Ph. et al.
Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults.
Endocrine and Metabolic Disorders, 2022:23.

Підготувала Дарина Павленко

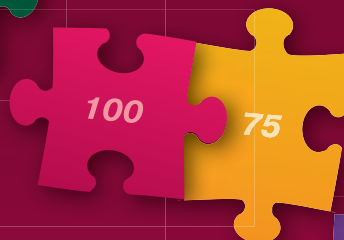
Повну версію дивіться:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-021-09691-9>

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)



Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

