

Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє
новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Фармак», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX).** Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймати вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.).

УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00

Виробник: АТ «Фармак»,
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 496-87-87
e-mail: info@farmak.ua
www.farmak.ua



Вибір правильного дозування левотироксину в дорослих із гіпотиреоїдизмом: можливості та проблеми вибору сучасних препаратів

Основою лікування осіб з явним гіпотиреозом і деяких пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом є довільна замісна гормональна терапія (ЗГТ) левотироксином (LT4) в адекватних дозах [1, 2]. Звичайна добова доза LT4 залежно від індивідуальних обставин варіює від 12,5 до 150 мг. Більшості пацієнтів літнього віку, із супутніми захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) та інших органів і систем (особливо серцево-судинної), а також особам із низькою масою тіла необхідно стартувати з низьких доз LT4, наприклад 25-50 мг. В огляді проаналізовано практичні аспекти терапії LT4 залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у пацієнтів із гіпотиреозом, особливо в разі необхідності застосування нижчих доз. Акцент зроблено на важливості точного і ретельного підбору початкової дози, подальшого титрування та врахування різних перешкод на шляху до побудови відповідної схеми лікування.

Ключові слова: гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, діагностика гіпотиреозу, левотироксин.

Роль левотироксину в лікуванні гіпотиреозу

У 70-х роках минулого століття відбулося два відкриття. Перше, ТТГ було визначено найбільш чутливим і доступним для тестування маркером гормонального статусу ЩЗ, і після цього стало зрозуміло, що пацієнти, яких лікували екстрактами ЩЗ тваринного походження, отримували надлишкові дози гормонів. По-друге, було виявлено, що Т4 на периферії під дією дейодинази перетворюється на активний Т3. Це стало фізіологічним підґрунтям для рутинного застосування синтетичної форми Т4 в лікуванні гіпотиреозу [5].

Лікування дорослих пацієнтів з явним гіпотиреозом у разі, якщо рівень ТТГ >10 мМО/л, не викликає питань і передбачає ЗГТ LT4 (див. Панель). Тоді як лікування субклінічного гіпотиреозу (підвищений рівень ТТГ і нормальний – Т3/Т4) має деякі нюанси. Як правило, з віком рівень ТТГ зростає, але рандомізовані дослідження не продемонстрували переваг застосування LT4 у літніх пацієнтів із помірно підвищеним рівнем ТТГ [6]. Тяжке ожиріння також супроводжується підвищенням рівня ТТГ [7], однак не всі особи з помірно підвищеним рівнем ТТГ потребуватимуть терапії LT4, особливо за відсутності симптомів гіпотиреозу. Крім цього, рекомендації не охоплюють вагітних і дітей із дисфункцією ЩЗ, їх ведення описано у відповідних посібниках [1, 2]. Однак зазначений підхід ефективний для усунення симптомів явного гіпотиреозу в переважній більшості пацієнтів. А ретельна оптимізація дози дає змогу домогтися хороших результатів, повністю усунути симптоми і виключити ймовірність розвитку ятрогенного гіпертиреозу. Проте, незважаючи на можливості оптимізації, 30-40% пацієнтів, яким призначають LT4, отримують надмірну або недостатню його кількість [9].

Регулюючи органи як у Європі, так і в США класифікували LT4 як препарат із вузьким терапевтичним індексом (ВТІ) у зв'язку з тим, що навіть незначні зміни дози LT4 можуть призводити до клінічно значущих наслідків [10]. Уведення жорсткіших стандартів якості для таблеток LT4 зменшило ймовірність відмінностей у фактичній ефективності одних і тих самих доз LT4 таблеток різних партій і в разі заміни одного препарату LT4 на інший [8]. Однак гіпотиреоз є динамічним процесом, у ході якого тяжкість стану може змінюватися, що потребує періодичного дослідження функції ЩЗ та корегування дози LT4 [15, 16]. Крім того, з віком необхідна доза LT4 може зменшуватися через супутній розвиток саркопенії [16]. Таблетки LT4 випускають у різних дозуваннях, які можуть відрізнятися в різних країнах і в різних постачальників, що ще більше ускладнює отримання пацієнтом точної належної дози.

Практичні питання LT4-терапії при гіпотиреозі

Стартова і підтримувальна LT4-терапія

Пацієнти з гіпотиреозом дуже неоднорідні, тому початкові дози LT4 широко варіюють. Основним чинником, що визначає початкову дозу, є залишковий рівень функції ЩЗ: у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, незначним порушенням функції ЩЗ потрібна лише незначна корекція препаратами LT4. Навпаки, пацієнтам із незначною залишковою функцією ЩЗ або взагалі без неї потрібна повна замісна терапія вже на першому етапі терапії [1, 2].

Для пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом початкова доза LT4 зазвичай коливається в діапазоні 25-50 мг, а середньодобова доза, необхідна для нормалізації рівня ТТГ, становить 50-100 мг [2]. У пацієнтів з явним гіпотиреозом, але відносно помірним підвищенням рівня ТТГ також можна починати з дози 25-50 мг. Додатковими факторами, що впливають на рівень ТТГ, а відповідно, і на початкову дозу LT4, є вага/ожиріння, вагітність, вік і наявність супутніх захворювань (наприклад, хворим з ішемічною хворобою серця (ІХС) або пацієнтам літнього віку рекомендована початкова доза становить 25 мг або менше) [2]. Особи середнього віку або молодші, а також здорові пацієнти можуть розпочати прийом LT4 у дозі, яка, за оцінками, забезпечує повне заміщення гормону (приблизно 160-200 мг для пацієнта вагою 100 кг) [1].

Можливості таблетованих форм і точність дозування LT4

Як описано вище, переважна більшість пацієнтів починають терапію з низьких доз, поступово титруючи їх до досягнення цільового рівня ТТГ. Сьогодні є величезне різноманіття лікарських форм і дозувань LT4: капсули, таблетки, розчини для перорального застосування по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150-200 мг, 63 мг, 88 мг, 112 мг, 137 мг [22, 23]. Але найбільш універсальними і часто вживаними є саме таблетки по 50 і 75 мг.

У ході титрування дози LT4 наявність форм із невеликим кроком дозування може бути корисною, оскільки навіть незначне підвищення дози LT4 може призвести до клінічно значущої зміни рівня ТТГ. Але крок дозування зменшується зі збільшенням дози. Тому на етапі підбору і титрації важлива наявність різних проміжних дозувань саме серед низькодозових форм випуску. Тут важливо зазначити, що існують жорсткі нормативні вимоги до виробництва LT4 (стабільна концентрація діючої речовини в різних препаратах і в різних партіях), тому навіть незначне підвищення дозування (наприклад, з 25 мг до 38 мг), імовірно, матиме клінічний ефект. Крім того, оптимальна доза препарату для пацієнта може перебувати в діапазоні між двома доступними дозуваннями, що може потребувати прийому більш ніж однієї таблетки. У цих випадках

наявність форм із проміжними дозами підвищує комплаєнс, поліпшуючи довгострокові перспективи лікування і знижуючи ймовірність розвитку ускладнень і супутніх захворювань.

Взаємозамінність різних препаратів LT4

Генеричні препарати LT4 перед уведенням у терапевтичну практику перевіряють на біоеквівалентність з еталонним препаратом, що продається на ринку, тому загалом, підбираючи оптимальну дозу для підтримувального лікування певного пацієнта, можна замінювати один препарат на інший. Дійсно, в оглядовій заяві Британської тиреоїдологічної асоціації від 2016 року зазначено, що в більшості пацієнтів не потрібно обмежуватися призначенням якогось одного препарату LT4 (слабка рекомендація, заснована на доказах низької якості) [36]. Було висловлено занепокоєння щодо взаємозамінності препаратів із ВТІ (зокрема, LT4) різних виробників (або лікарських форм) через спостереження щодо втрати контролю функції ЩЗ або побічних ефектів із боку ЩЗ після такої заміни [37-40]. Однак для початку замісної терапії гормонами ЩЗ оригінальний і генеричні препарати LT4 однаково ефективні [42].

Дві експертні групи, Європейська тиреоїдологічна Асоціація щитоподібної залози і Міжнародна федерація щитоподібної залози, у 2018 р. представили свіжшу консенсусну заяву щодо застосування LT4, зазначивши, що навіть тестування на біоеквівалентність не завжди дає можливість ефективно усувати симптоми в пацієнтів після зміни лікарської форми [40]. Вони рекомендували застосовувати препарат LT4 того самого виробника або в тій самій лікарській формі [40], якщо це можливо.

У рекомендаціях експертів також зазначено, що склад і біоеквівалентність препарату LT4 мають бути заявлені «недвозначним чином» [40]. І поява оновлених рецептур LT4 дає можливість зробити це. Так, у двох фармакокінетичних дослідженнях, проведених серед здорових добровольців, було продемонстровано, що одна рецептура, що відповідає останнім нормативним вимогам, біоеквівалентна стандартному продукту, наявному на ринку [43]. Таким чином, виходячи із зазначеного на етикетці складу таблеток, можна отримати будь-яку сумарну дозу цієї лікарської форми за допомогою будь-якої комбінації, при цьому її ефективність буде передбачуваною.

Інші практичні питання застосування оптимізованої терапії левотироксином

В огляді акцентовано увагу на тому, який потенційний вплив мали зміни регуляторної бази фармацевтичної галузі на точне призначення оптимізованої терапії гіпотиреозу за допомогою препаратів LT4. На шляху до цієї мети існують і інші перешкоди. Наприклад, у 10-15% пацієнтів симптоми гіпотиреозу залишаються, незважаючи на нормалізацію рівня ТТГ після титрованої терапії за допомогою LT4 [7, 44, 45]. У більшості випадків (але не в усіх) за допомогою ретельної клінічної оцінки виявляють інші причини цих симптомів, які не потребують збільшення дози LT4 [46]. Відомо, що деякі лікарські засоби, харчові продукти та ендogenous речовини можуть спотворювати результати визначення рівня ТТГ. Більше того, було висловлено припущення, що кожен пацієнт має свій власний ідеальний рівень ТТГ, який може виходити за нормальний діапазон значень [47, 48]. Активною сферою досліджень наразі є можлива роль поліморфізмів дейодинази, зміни їх активності внаслідок ятрогенних впливів або вікових особливостей у визначенні гормонального статусу ЩЗ [49]. Виявлення та усунення подібних проблем оптимізує інтерпретацію результатів визначення рівня ТТГ і полегшить визначення оптимальної дози LT4 для кожного конкретного пацієнта.

Висновки і перспективи на майбутнє

Багатьом пацієнтам із гіпотиреозом, особливо літнього віку із супутніми захворюваннями (передусім серцево-судинними), потрібна низька стартова доза LT4 (25-50 мг) із подальшим титруванням до досягнення підтримувальної дози на підставі рівня ТТГ і симптомів захворювання. Ураховуючи те що LT4 має вузький терапевтичний діапазон, наявність таблеток із низьким кроком дозування в діапазоні низьких доз може оптимізувати тривалу підтримувальну терапію гіпотиреозу за допомогою LT4. Клінічна ефективність такого підходу має бути доведена. Наразі ми стикаємося з парадоксом, що клінічна ефективність менших кроків титрування на етапі менших доз LT4 не була оцінена через відсутність таких таблеток. Дослідження в реальних умовах допомагають краще зрозуміти, як працюють ліки у звичайній клінічній практиці. Будуть потрібні обсерваційні дослідження у великих групах населення, щоб оцінити вплив невеликих кроків титрування LT4 на контроль рівня ТТГ, якість життя, економічну ефективність, прихильність до лікування і зручність для пацієнтів і лікарів.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд Ulrike Gottwald-Hostalek et al. Getting the levothyroxine (LT4) dose right for adults with hypothyroidism: opportunities and challenges in the use of modern LT4 preparations, Current Medical Research And Opinion, 2022, VOL. 38, NO. 11, 1865-1870.

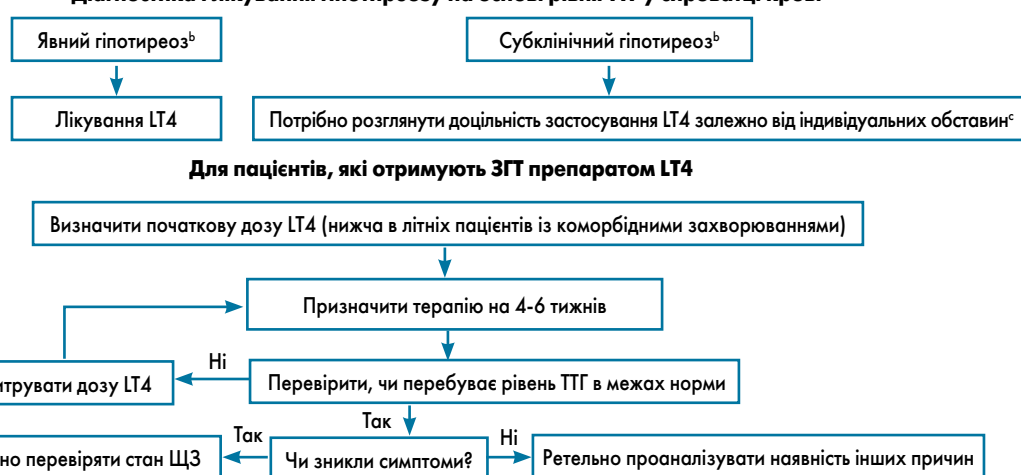
Підготувала Ірина Чумак

Короткий огляд методів лікування первинного гіпотиреозу в невагітних дорослих^a

- Незначна зміна рівня Т4 у сироватці крові призводить до суттєвої зміни рівня ТТГ через логарифмічну залежність між ними та механізмами зворотного зв'язку між ЩЗ і клітинами, що секретують ТТГ у гіпофізі.
- Тому для проведення замісної терапії тиреоїдними гормонами використовують рівень ТТГ (а не Т4) у сироватці крові.
- Основні цілі лікування:
 1. Усунути симптоми гіпотиреозу.
 2. Нормалізувати рівень ТТГ у сироватці крові і поліпшити рівні інших гормонів ЩЗ.
 3. Уникнути ятрогенного тиреотоксикозу (за тривалого лікування).

За підозри на первинний гіпотиреоз

Діагностика і лікування гіпотиреозу на основі рівня ТТГ у сироватці крові



Примітки. a – у різних тестах і регіонах цей показник різний, але типовий еталонний діапазон становить від 0,45 до 4,0 або 4,5 мМО/л.
b – зверніть увагу, що цей огляд стосується лікування первинного гіпотиреозу в невагітних дорослих, діагностованого відповідно до сучасних рекомендацій [1, 2].
c – вагітні або жінки, які планують вагітність, а також діти мають інший протокол лікування [1, 2]. Вважають, що помірно підвищений рівень ТТГ не є патологічним у певних груп пацієнтів, зокрема в дуже літніх людей, в осіб із патологічним ожирінням та ін. У такому разі застосування LT4 може бути небажаним (див. текст).
Складено на основі інформації, наведеної в роботах Pearce та співавт. і Jonklaas та співавт. [2].