

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

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

L-TUPOKCUH 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE

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

L-TUPOKCUH 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE

- таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг

(тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТС НОЗА АО1

рату, Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження (наприклад нелікований тиреотоксикоз). Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність. Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. З боку нервової системи. Тремор, псевдопухлина головного мозку, відчуття внутрішнього неспокою, безсоння, головний біль. З боку серця. Тахікардія, прискорене серцебиття, аритмія, розвиток стенокардії, миготлива аритмія, екстрасистолія, З боку травного тракту. Блювання, понос, З боку шкіри та підшкірної клітковини. Шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк. З боку препродуктивної системи. Порушення менструального циклу. Загальні порушення. Гіпергідроз, відчуття жару, підвищення температури тіла, втрата маси тіла, слабкість і судоми м'язів. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. За рецептом.

# Клінічні характеристики

Назва препарату Показання	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози	так	так	ні	ні	ні
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Гіпотиреоз	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	ні	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	ні
Еутиреоїдний зоб	нi	ні	так	так	так

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препа- Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 ана БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 08.04.2013 № 276 L-TUPOKCUH 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-TUPOKCUH 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 09.04.2013 № 282

> Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG. Місцезнаходження виробника та його адреса місця прова-Пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282.

UA 1-Thyro 01-2018 V1 PRESS. Матеріал затверджено 22.01.2018



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



О.В. Зиныч, д.м.н., П.П. Зиныч, к.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

# Современные представления об особенностях заместительной терапии тиреоидными гормонами в пожилом возрасте и при коморбидных состояниях



О.В. Зины

Препараты левотироксина натрия прочно вошли в мировую практику как золотой стандарт лечения гипотиреоза, однако в некоторых случаях их применение не приводит к должной компенсации заболевания вследствие нарушения всасывания активного вещества или возникших нежелательных явлений.

Среди актуальных вопросов в современной эндокринологической практике значительное место занимает широкая распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в особенности йододефицитных состояний и гипотиреоза. Показатель частоты случаев выявления последнего в общей популяции в среднем составляет 1-2% (5-20% среди женщин и 3-8% у мужчин), увеличиваясь с возрастом до 10% у лиц старше 65 лет [22, 29].

Как известно, основными причинами развития гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит, радиоактивное облучение области шеи, лечение препаратами лития, амиодароном, интерфероном альфа, проведенная ранее резекция ЩЖ, нарушение секреции гипофизарного тиреотропина. Однако нередко такие патологические состояния, как болезнь Аддисона, анорексия или булимия, подагра, миастения, синдром Тернера, поликистоз яичников, также сопровождаются снижением функции ЩЖ. Стоит особо отметить, что одним из факторов риска, увеличивающих вероятность развития гипотиреоза, является возраст старше 50 лет [11]. Субклинический гипотиреоз в пожилом возрасте отмечается у 5-20% женщин и 3-8% мужчин. Заслуживает внимания тот факт, что у этой категории пациентов клинические признаки могут быть атипичными и часто ошибочно расцениваются как проявления процессов старения, болезни Паркинсона и т.п. Нарушение памяти и/или снижение когнитивной функции нередко являются единственными симптомами наличия гипотиреоза [7]. Поэтому измерение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного Т4 в сыворотке крови должно быть частью скрининговой программы для выявления недиагностированных (скрытых) состояний у лиц пожилого возраста; при этом концентрация ТТГ в сыворотке крови – наиболее чувствительный маркер первичного гипотиреоза [11].

Целый ряд публикаций свидетельствует о роли выраженного или субклинического гипотиреоза как независимого фактора риска развития сер дечно-сосудистых нарушений, сахарного диабета, когнитивных расстройств. Это обусловливает важность своевременной диагностики субклинического гипотиреоза у лиц разного возраста. В одном из ретроспективных исследований (n=149) показано, что пациенты с гипотиреозом в несколько раз чаще подвержены риску метаболического синдрома, нежели лица с эутиреозом (51,8 и 28,2% соответственно) [12]. Восстановление гормонального баланса приводит к купированию целого ряда дисметаболических проявлений, таких как дислипидемия, гипергомоцистеинемия и гиперурикемия [8, 33].

Доказано, что в большинстве случаев лечение гипотиреоза эффективно проводится с помощью заместительной терапии пероральными препаратами гормонов ЩЖ, чаще всего левотироксином натрия (L-T4) [17, 38, 44]. Однако при наличии

коморбидных состояний (сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной патологии), а также у лиц пожилого возраста заместительная терапия L-T4 имеет свои особенности, касающиеся как начальных этапов лечения, так и дальнейшего мониторинга пациентов.

Согласно данным литературы, основной риск возникновения побочных эффектов при использовании L-T4 у лиц пожилого и старческого возраста связан с назначением его чрезмерной дозы. В Рекомендациях Американской тиреоидной ассоциации (АТА) по лечению гипотиреоза 2014 года (раздел 6а) указывается, что такие пациенты в наибольшей степени подвержены неблагоприятным последствиям избытка гормонов ЩЖ, особенно в отношении риска развития фибрилляции предсердий и переломов, ввиду чего рекомендуется постепенная и тщательная титрация дозы препарата, в том числе чтобы избежать ятрогенного тиреотоксикоза [16, 25]. Особо следует отметить, что у больных старше 70-80 лет целевой показатель ТТГ в сыворотке крови необходимо поддерживать в пределах 4-6 мМЕ/л [25]. Данная рекомендация основана на результатах многочисленных исследований, проведенных начиная с 1980-х гг., в которых установлено, что нормальный уровень ТТГ у пожилых лиц без заболеваний ЩЖ более высок, чем у здоровых молодых людей (в среднем 7,5 мМЕ/л). Также ряд доказательств подтверждает снижение показателей смертности и улучшение общего состояния здоровья у этой категории пациентов на фоне уровня ТТГ, который превышает традиционный контрольный диапазон [2, 21, 42].

В то же время опубликованы данные, свидетельствующие, что субклинический гипотиреоз может быть связан с увеличением смертности, особенно среди лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [37]. Недавно обнародованы результаты проведенного в Финляндии проспективного исследования, целью которого было определить наличие ассоциативных связей между уровнем ТТГ в различных диапазонах его значений (низком — <0,4 мЕд/л, контрольном — 0,4-3,4 мЕд/л, высоком ->3,4 мЕд/л) и общей смерт ностью, ССЗ и внезапной кардиальной смертью. Проанализированы данные участников (n=5211), представлявших финское население в возрасте ≥30 лет, которых наблюдали в течение 13,2 года. Регрессионный анализ полученных результатов продемонстрировал, что высокий уровень ТТГ (>3,4 мЕд/л) был связан с наибольшим риском общей и внезапной кардиальной смерти по сравнению с таковым в диапазоне референтных значений вне зависимости от возраста, пола, наличия/ отсутствия диабета, курения, уровней систолического артериального давления, холестерина (как общего, так и липопротеинов высокой плотности). Не выявлено статистически значимой ассоциации уровня ТТГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, ССЗ или фибрилляцией предсердий, а также с длительностью интервала QT, ввиду чего авторы затруднились предположить,

какие же механизмы лежат в основе увеличения риска смерти. Результаты этой работы подтверждают, что гипотиреоз (включая субклиническую форму) является важным фактором риска сердечно-сосудистой смерти [27]. Кроме того, известно, что гормоны ЩЖ проявляют инотропное и хронотропное действие на сердце, являясь потенциальной причиной стенокардии у пациентов с тяжелыми ССЗ. Параллельное назначение β-адреноблокаторов в большинстве случаев помогает инициировать терапию L-Т4 у таких пациентов без каких-либо затруднений.

В целях выяснения рисков и преимуществ заместительной терапии тиреоидными гормонами у лиц пожилого возраста с субклиническим гипотиреозом с 2012 г. по настоящее время проводится европейское многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TRUST (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism) [45]. В исследование включено 737 пациентов в возрасте ≥65 лет, у которых диагноз субклинического гипотиреоза установлен на основании определения уровня ТТГ в диапазоне 4,6-19,9 мМЕ/л (измеренного в ≥2 случаях в течение 3 мес) при нормальных уровнях свободного Т4. Участники рандомизированы на две группы для приема плацебо либо левотироксина в дозе 50 мкг/день (25 мкг/день у пациентов с массой тела <50 кг или с ИБС в анамнезе) с последующей коррекцией дозы в соответствии с уровнем ТТГ в сыворотке. Длительность периода наблюдения составляет не менее 1 года, в течение этого времени будет проведена оценка показателей качества жизни, связанного с заболеванием (первичная конечная точка), а также частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, будут определены показатели мышечной силы, артериального давления, изменения антропометрических параметров, когнитивной функции, функциональных способностей, общего качества жизни и смертности (вторичная конечная точка). Данное масштабное клиническое исследование, по заявлению его авторов, должно окончательно прояснить, оказывает ли лечение левотироксином какое-либо протекторное действие, предоставить убедительные доказательства по улучшению клинических рекомендаций, что в целом будет способствовать сохранению здоровья пожилых людей, сократит расходы на здравоохранение.

Согласно современным представлениям, пациентам пожилого и старческого возраста (особенно ≥80 лет) для купирования симптомов гипотиреоза требуются более низкие конечные дозы L-T4 в расчете на единицу массы тела [48], что связывают с замедлением процессов обмена тироксина, снижением безжировой массы тела и/или гормональными изменениями, например, обусловленными наступлением менопаузы у женщин [11, 19]. Однако другие факторы, такие как снижение абсорбции гормонов ЩЖ, а также различные сопутствующие заболевания и употребление ряда лекарственных средств, могут нивелировать эффекты возрастного снижения метаболизма L-T4, приводя к увеличению дозы последнего.

Продолжение на стр. 10.

О.В. Зиныч, д.м.н., П.П. Зиныч, к.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

# Современные представления об особенностях заместительной терапии тиреоидными гормонами в пожилом возрасте и при коморбидных состояниях

Продолжение. Начало на стр. 3.

На сегодняшний день доказанным является тот факт, что в большинстве случаев терапевтический ответ на прием левотироксина остается удовлетворительным. В то же время, по данным различных исследований, часть пациентов, получающих заместительную терапию, находится в состоянии декомпенсации [35]. С чем это может быть связано, учитывая, что современные препараты L-Т4 содержат синтетический L-изомер натриевой соли тироксина, полностью идентичный эндогенному гормону по своей биологической активности? Как известно, лекарственные средства, содержащие тироксин, относятся к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, при этом их эффект проявляется в небольших дозах, измеряемых в микрограммах, что обусловливает клиническую значимость возможных взаимодействий в фазе абсорбции [3, 5, 13, 28].

Согласно Рекомендациям по лечению гипотиреоза ATA 2014 года (раздел 3а), «...у пациентов, которым требуется гораздо более высокая доза L-тироксина, чем предполагалось, необходимо исключить такие желудочно-кишечные заболевания, как гастрит, ассоциированный с инфекцией Helicobacter pylori, атрофический гастрит и целиакия. Если они обнаружены и эффективно пролечены, рекомендуется провести переоценку функции ЩЖ и адекватности дозы L-тироксина (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств)» [25].

Данная рекомендация основана на анализе результатов 18 исследований, посвященных изучению влияния патологических процессов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на абсорбцию L-Т4 или уровни ТТГ в сыворотке крови. Так, в одном нерандомизированном проспективном исследовании установлено, что у пациентов с ранее отсутствовавшим терапевтическим ответом на высокие дозы L-T4 эрадикация *H. pylori* способствовала снижению содержания ТТГ в сыворотке крови с 30,5 до 4,2 мМЕд/л [4]. Согласно другому наблюдению, у пациентов с гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, или атрофическим гастритом суточная потребность в L-Т4 была выше на 34% по сравнению с таковой в контрольной группе лиц без заболеваний ЖКТ (2,05 против 1,5 мкг/кг/сут соответственно). Некоторые исследователи сообщают, что у 45% пациентов в возрасте ≥60 лет с тиреоидитом Хашимото выявляется хронический атрофический гастрит [6]. Также установлена повышенная потребность в L-T4 у пациентов с диагностированным высоким титром антител к париетальным клеткам в сыворотке крови [9]. В 2 ретроспективных исследованиях продемонстрирована более высокая потребность в L-T4 у пациентов с целиакией, снижавшаяся при переходе на безглютеновую диету [10, 33]. Аналогичные изменения в потребности L-Т4 наблюдались у пациентов с непереносимостью лактозы [29] и лямблиозом кишечника [36].

Кроме желудочно-кишечных нарушений, стоит упомянуть и другие факторы, способные повлиять на дозу L-T4, такие как ожирение (индекс массы тела >40 кг/м²) [31] и состояния после проведенных бариатрических операций [18, 39].

В ходе наблюдательного исследования CONTROL по данным опроса 925 пациентов (81,6% женщин и 18,2% мужчин, средний возраст — 60,4 года), получавших левотироксин в связи с диагностированным гипотиреозом, осуществлен анализ факторов, влияющих на эффективность и переносимость препарата [30]. Участники были отобраны из запатентованной базы данных Research Now® (США) в соответствии с критериями включения/исключения. Респонденты

заполняли онлайн анкеты, содержащие 21 вопрос. Установлено, что 435 (47,0%) пациентов имели в анамнезе одно или сочетание двух и более заболеваний, которые могли отрицательно сказаться на всасывании L-T4. Среди наиболее частых патологий регистрировались гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (33,8%), синдром раздраженной толстой кишки (9,7%), непереносимость лактозы (7,8%); также у 3,0% опрошенных было проведено шунтирование желудка или резекция кишечника. Участники использовали рецептурные и нерецептурные препараты (20,6 и 34,3% соответственно) для лечения сопутствующих желудочно-кишечных заболеваний; пищевые добавки, содержащие кальций и железо (51,8%); употребляли пищевые продукты / напитки с высоким содержанием клетчатки, йода или сои (68,0%), что также потенциально могло отразиться на терапевтическом эффекте L-Т4. Из 13,4% пациентов, указавших на трудности с контролем симптомов гипотиреоза, у 7,8% имелись сопутствующие заболевания ЖКТ (против 5,6%; p<0,01). Более 80% анкетированных пациентов проводили изменение дозы назначенных тиреоидных гормонов с начала терапии единожды, 16,0% имели 5-10 коррекций дозы, 6,1% - >10. Наиболее частые изменения дозы в течение последнего года (≥2) были зарегистрированы у 8,0% участников опроса (против 3,0%; p<0,01), из них 5% страдали сопутствующими заболеваниями ЖКТ.

Таким образом, результаты исследования CONTROL продемонстрировали высокую распространенность факторов, отрицательно влияющих на эффективность терапии левотироксином, что может приводить к снижению качества жизни пациентов, увеличению расходов на лечение, связанных с необходимостью коррекции дозы препарата, проведением дополнительных лабораторных анализов [30].

Не менее значимым фактором, влияющим на абсорбцию и эффективность левотироксина, является его взаимодействие с другими лекарственными средствами [8, 30, 34, 35, 62]. Так, в последних рекомендациях АТА (2014, раздел 3е) уделено немало внимания информации о том, какие препараты могут изменять потребность в L-тироксине путем воздействия на его метаболизм или связывание с транспортными белками: «Инициирование или окончание приема эстрогенов и андрогенов должно сопровождаться переоценкой уровня ТТГ в сыворотке, поскольку последние могут изменять потребность в L-тироксине. Сывороточный уровень ТТГ также должен быть повторно определен у пациентов, начавших применять ингибиторы тирозинкиназы, которые влияют на обмен тироксина и дейодирование тироксина и трийодтиронина. Определение уровня ТТГ целесообразно проводить перед назначением терапии фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, рифампицином и сертралином (сильная рекомендация, низкое качество доказательств)» [25]. Также к веществам, способным повлиять на абсорбцию L-T4, отнесены карбонат кальция, ингибиторы протонной помпы, секвестранты желчных кислот (холестирамин), фосфатсвязывающие препараты, содержащие алюминий, антациды и сукральфат [24, 41, 49, 50]. В случае одновременного применения L-T4 с указанными средствами рекомендовано соблюдать 4-часовой перерыв между их приемом.

В последние годы особое внимание уделяется и вспомогательным веществам, входящим в состав таблетированных препаратов. Доказано, что некоторые из них, ранее считавшиеся индифферентными, могут существенно изменять профили резорбции лекарственных средств,

влияя на их фармакодинамику. Так, одним из вспомогательных компонентов в составе таблетированной формы левотироксина является олигосахарид лактоза. По разным оценкам, у 7-20% лиц в общей популяции встречается непереносимость лактозы, что обусловлено снижением активности фермента, расщепляющего ее в тонком кишечнике, – лактазы (галактозидазы) [1]. Темпы снижения активности последней с возрастом генетически предопределены и зависят от этнической принадлежности человека. Дефицит лактазы может быть первичным (снижение активности лактазы при отсутствии морфологических изменений энтероцитов) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника). Выделяют несколько подвидов первичной лактазной недостаточности: врожденную (генетически обусловленную), транзиторную (у недоношенных и незрелых новорожденных) и конституциональную. Вторичная лактазная недостаточность наблюдается на фоне различных заболеваний кишечника (кишечных инфекций, синдрома мальдигестии и мальабсорбции, воспалительных и атрофических процессов и др.) [12, 32, 34].

Несмотря на то что незначительное поступление лактозы с препаратами L-тироксина не всегда вызывает выраженные симптомы у пациентов с конституциональной лактазной недостаточностью, ее длительное употребление может отражаться как на переносимости, так и на эффективности проводимой терапии. Отмечено, что диспепсические расстройства, сопровождающие гиполактазию, могут способствовать нарушению резорбции L-тироксина, негативно сказываясь на контроле гипотиреоза. Поэтому у тех пациентов, которым для достижения эутиреоза требуются очень высокие дозы L-тироксина, следует заподозрить нарушение его всасывания, в том числе вследствие лактазной недостаточности [40]. Нивелировать риск непереносимости левотироксина возможно при использовании его безлактозной формы, производимой компанией «Берлин-Хеми/А. Менарини» (Германия). Другие препараты L-тироксина, представленные на украинском рынке, содержат лактозу. Преимуществом безлактозной формы L-T4 является также более длительное сохранение активности действующего вещества, так как его стабильность снижается в присутствии лактозы.

Представляют интерес недавние сообщения о жидкой форме L-T4, альтернативной таблетированной. Согласно полученным результатам исследований, жидкая форма оказалась более эффективной в отношении контроля уровней ТТГ у пациентов с гипотиреозом, у которых отсутствуют желудочные расстройства или взаимодействия с лекарственными средствами [15]. Также продемонстрировано, что использование жидкой формы препарата позволило улучшить его всасывание и нормализовать уровень ТТГ даже на фоне приема пациентами антацидов [47]. В других работах показано, что применение жидкой формы L-T4 помогает преодолеть отрицательное воздействие на усвоение препарата таких факторов, как прием пищи или кофе; повышение рН желудка при атрофическом гастрите или использование ингибиторов протонной помпы; состояние мальабсорбции после бариатрической хирургии. Использование жидкого L-T4 у беременных, новорожденных и младенцев показало его лучшую биоэквивалентность по сравнению с таблетками. В нескольких исследованиях получены обнадеживающие результаты применения мягких гелевых капсул L-T4 у пациентов с мальабсорбцией, связанной с употреблением кофе или гастритом [15].

Таким образом, при назначении пероральной заместительной терапии препаратами левотироксина следует учитывать, что у определенного количества пациентов имеется ряд особенностей абсорбции и усвоения последнего, что может быть обусловлено наличием желудочно-кишечных заболеваний, первичного или вторичного дефицита лактазы либо необходимостью одновременного применения некоторых лекарственных средств, биодобавок. Соблюдение рекомендаций, основанных на результатах соответствующих клинических исследований, позволит назначить адекватную терапию препаратами тиреоидных гормонов с учетом как возраста пациента, так и диагностированных у него сопутствующих заболеваний.

Список литературы находится в редакции



10 № 6 (427) • Березень 2018 р.