



Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



Удосконалена формула^{1,2,3}



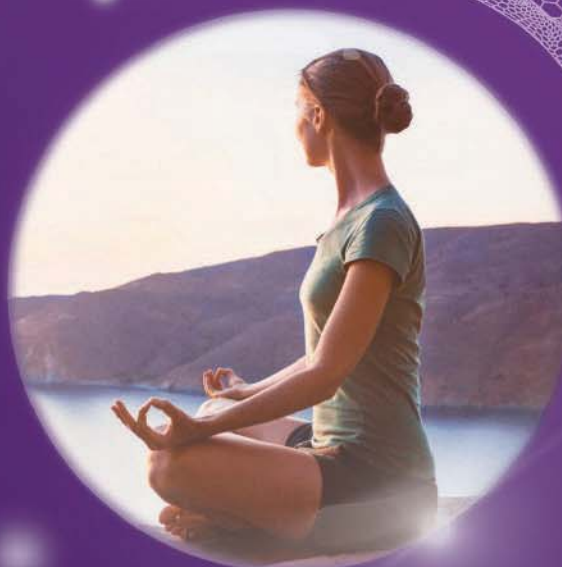
Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴



Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵



ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

Скорочена інструкція
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію крохмалемелоза; кислота лимонна безводна, магію стеврат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. 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 H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах. І як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 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 щитоподібною залозою. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистоля), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.л. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелскае КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concorde D., Gandia P., Montastruc J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan; 35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.

UA-EUTH-IMI-082021-032

UA-EUT-00008

Субклінічний гіпотиреоз і предіабет

Під час чергової сесії науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», що відбулася 9-12 червня, учасники заходу мали змогу спостерігати за діалогом експертів, присвяченим питанню сполучення і взаємовпливу субклінічного гіпотиреозу та предіабету. В обговоренні взяли участь завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Скрипник і завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Пасечко.



Н.В. Скрипник



Н.В. Пасечко

При лікуванні пацієнтів з поєднанням цих станів важливо визначити, яка саме патологія є первинною, а яка – опосередкованим наслідком. Незважаючи на наявність чітких рекомендацій та алгоритмів дій, для оптимальної лікарської тактики (особливо в складних ситуаціях) необхідні досконале клінічне мислення і детальний розбір кожного індивідуального пацієнта.

За даними Колорадського епідеміологічного дослідження, з віком кількість осіб з підвищеним показником тиреотропного гормону (ТТГ) прогресивно зростає (особливо серед жінок). У віці 35-55 років частка жінок з гіпотиреозом практично вдвічі перевищує чисельність чоловіків з аналогічним станом. Загалом за останні 20 років поширеність патологічних станів щитоподібної залози (ЩЗ) зросла в 2,5 рази. Під спостереженням ендокринологів України перебувають 4,7 млн хворих з різноманітними тиреоїдними захворюваннями (це лише офіційна статистика): на думку експертів, у реальному житті ті чи інші порушення роботи ЩЗ спостерігаються в 44-76% населення України (Вернигородський В.С.).

Відповідно до ретроспективного аналізу даних Національного обстеження здоров'я та харчування (NHANES, США), серед осіб із субклінічним гіпотиреозом порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет (ЦД) і предіабет) зустрічаються значно частіше, ніж у пацієнтів з нормальним станом ЩЗ (у кожного третього хворого). Серед пацієнтів з еутиреоїдним станом гіперглікемія супроводжує лише 17,9% випадків.

Оскільки значна частина регіонів України є йододефіцитною, питання гіпотиреозу має надзвичайно високу актуальність. Доведено, що гормони ЩЗ здатні впливати на утилізацію глюкози. На тлі йодного дефіциту з'являється явний або субклінічний гіпотиреоз, який зумовлює порушення мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, активацію перекисного окиснення ліпідів, ендотеліальну дисфункцію, а також погіршення утилізації глюкози. В таких умовах водночас порушується периферична дейодиназа – відщеплення одного атома йоду від тироксину з утворенням трийодтироніну. На тлі гіпотиреозу перебудовується ліпідний профіль крові (зростає його атерогенність), унаслідок чого розвивається неалкогольний стеатогепатит з подальшою активацією глюконеогенезу та глікогенолізу і, навпаки, зі зниженням активності гліколізу. Важливою мішенню гіпотиреозу є висцеральна жирова тканина, порушення функціонування якої зумовлює лептинорезистентність. Хронічному гіпотиреозу притаманні також ознаки хронічного неспецифічного запалення з підвищенням умісту прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, С-реактивного білка тощо). Вищезазначені ланки патогенезу, зрештою, спричиняють інсулінорезистентність та індукований гіпотиреозом метаболічний синдром (Скрипник Н.В., Ващеба Т.С., 2017).

Навіть субклінічний гіпотиреоз підвищує серцево-судинний ризик за рахунок дисліпідемії, потовщення комплексу інтима-медіа, ендотеліальної дисфункції, розвитку діастолічної дисфункції міокарда. В метааналізі N. Rodondi та співавт. (2006) продемонстровано, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця. Водночас автори виявили, що збільшення рівня ТТГ асоціюється з підвищенням рівня

Таблиця 1. Рекомендації зі скринінгу гіпотиреозу в дорослих без ознак захворювань ЩЗ	
Організація	Рекомендації зі скринінгу
American Thyroid Association	Кожні 5 років для жінок і чоловіків віком >35 років
American Association of Clinical Endocrinologists	У пацієнтів літнього віку (особливо в жінок)
American Academy of Family Physicians	У пацієнтів віком ≥ 60 років
American College of Physicians	У жінок віком ≥ 50 років з випадково виявленими ознаками/симптомами, що дозволяють запідозрити захворювання ЩЗ

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну в нормі за наявності ЦД і предіабету (Американська діабетологічна асоціація, 2019)			
Стан	HbA _{1c} , %	ГПН, ммоль/л	ПГТ, ммоль/л
ЦД	$\geq 6,5\%$	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$
Предіабет	5,7-6,4	5,6-6,9	7,8-11,0
Норма	$< 5,7$	$< 5,6$	$< 7,8$

Примітки: ГПН – глікемія плазми натще, ПГТ – пероральний глюкозотолерантний тест.

ліпідів у сироватці крові та зростанням імовірності розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також, навпаки, компенсація гіпотиреозу сприяє нормалізації ліпідного профілю та, ймовірно, зменшенню ризику асоційованих з дисліпідемією ССЗ.

Рекомендації щодо скринінгу гіпотиреозу, надані різними фаховими організаціями, значно відрізняються (табл. 1), що ще раз підкреслює важливість індивідуальної оцінки кожного клінічного випадку.

Щодо гіпотиреозу повинні бути обізнані не лише ендокринологи, а й лікарі інших спеціальностей. Наразі значну увагу цій проблемі приділяють гінекологи, які проводять визначення гормонів ЩЗ усім жінкам, котрі планують вагітність.

Що стосується лікування первинного гіпотиреозу, то на сьогодні воно є однозначно зрозумілим: препарат вибору – синтетичний левотироксин. Мета гормонозамісної терапії – відновлення фізичного стану та психологічної рівноваги, а також підтримка рівня ТТГ у межах референтних значень. Після призначення замісної терапії рівень ТТГ слід проконтролювати через 6-8 тиж і відкоригувати дозу для досягнення стабільного рівня ТТГ. Згодом рівень ТТГ можна контролювати 1 раз на 4-6 міс, надалі – щороку (Okosieme O. et al., 2016).

Частка пацієнтів з гіпотиреозом залишаються незадоволеними терапією левотироксином і, незважаючи на нормальний рівень ТТГ, у них спостерігаються стійкі симптоми зниження функції ЩЗ; цими симптомами не слід нехтувати (необхідно призначити додаткові обстеження). В деяких випадках може знадобитися повторна перевірка факту наявності в пацієнта гіпотиреозу.

Оптимальним кроком для збільшення дози при титруванні є 12,5 мкг, тому зручним у користуванні препаратом є оригінальний левотироксин Еутирокс® (Merck, Німеччина), представлений у широкій дозовій лінійці (25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг) (Рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (ATA), 2017).

Для полегшення сприйняття питання доповідки навели учасникам клінічний випадок пацієнтки віком 42 роки, яка скаржиться на підвищену стомлюваність, погіршення пам'яті, схильність до закрепів і лабільність артеріального тиску.

Об'єктивно: шкірні покриви без особливостей, визначається пастозність нижніх кінцівок, ЩЗ без пальпаторних змін. Індекс маси тіла – 26 кг/м², окружність талії – 90 см, артеріальний тиск – 145/105 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 67 уд./хв. Лабораторні показники: ТТГ –

6,2 мОд/мл, тироксин (Т4) вільний – 19 пмоль/л, антитіла до тиреопероксидази – 43 Од/мл, глікемія натще – 6,2 ммоль/л, глікований гемоглобін – 6,1%.

Цій пацієнтці необхідно прагнути до зниження ТТГ до цільового рівня <2,5 мОд/л за допомогою замісної терапії левотироксином. Дотримання таких меж є особливо важливим у випадках, коли жінка планує вагітність. Призначаючи левотироксин, у даному випадку слід розпочинати з дози 12,5 мкг/добу, в подальшому титруючи дозу до досягнення необхідного показника ТТГ. Згодом під час вагітності слід контролювати ТТГ відповідно до триместр-специфічних норм (ATA, 2017).

Окрім підвищення рівня ТТГ, отже, й гіпотиреозу, в цієї пацієнтки спостерігається порушення вуглеводного обміну. Відповідно до сучасного визначення, предіабет – порушення обміну вуглеводів, яке асоціюється з високим ризиком розвитку ЦД і характеризується рівнями глюкози плазми крові, недостатніми для встановлення діагнозу діабету (табл. 2).

Цьому стану притаманна підвищена глікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози. Предіабет є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. У випадку предіабету від початку метаболічних змін до клінічної маніфестації ЦД минає у середньому 5 років. Небезпечною цю проблему робить те, що на момент установлення діагнозу ЦД 2 типу в 20% пацієнтів уже наявні мікро- та макросудинні ускладнення (Standards of Medical Care of Diabetes, 2020). Саме тому стан пацієнтки з наведеного клінічного випадку слід ретельно моніторувати та 1 раз на півроку проводити тест толерантності до глюкози.

Ризик прогресування предіабету до ЦД 2 типу асоціюється з підвищенням ТТГ і зниженням вільного Т4 (навіть у межах нормальних значень). Що вищим є ТТГ і що нижчим – Т4, то більша ймовірність переходу предіабету в маніфестний діабет (Chaker L. et al., 2016).

Вітчизняне скринінгове дослідження, проведене в м. Харкові, виявило, що осіб з гіпотиреозом та ожирінням слід обов'язково обстежувати

щодо предіабету. За гіпотиреозу знижується кровоток у м'язовій та жировій тканинах, на тлі чого зменшується поглинання глюкози, отже, розвивається інсулінорезистентність, яка, своєю чергою, знижує ефективність впливу гормонів ЩЗ на метаболізм. Останнє пов'язано з тим, що дія трийодтироніну залежить не лише від його вмісту в плазмі крові, а й від активності дейодинази, а на тлі інсулінорезистентності експресія та активність йодтироніндейодинази 2 типу знижуються (Brenta G., 2010).

Частою причиною гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит. У такому випадку хронічне запалення низької інтенсивності запускає каскад метаболічних змін (у т. ч. порушення толерантності до глюкози). Слід зауважити, що прозапальні медіатори спричиняють також епігенетичні розлади, збільшуючи ймовірність розвитку новоутворень (Fernandes J.V. et al., 2015).

Під час оцінки ризику розвитку діабету та предіабету слід урахувати такі чинники, як вік >45 років, надлишкова маса тіла або ожиріння, сімейний анамнез ЦД чи анамнез гестаційного ЦД, артеріальна гіпертензія, низька фізична активність, наявність синдрому полікістозних яєчників і ССЗ. У діагностиці застосовується також шкала FINDRISK. При оцінці <12 балів за цією шкалою 10-річний ризик розвитку ЦД становить 1 зі 100, при оцінці 12-14 балів – 1 із 6, а при оцінці 15-20 балів – 1 із 2.

На жаль, корекція факторів ризику не гарантує переходу предіабету в нормоглікемію. За даними дослідження ACOORN, близько 70% випадків предіабету є незворотними, тому однієї модифікації способу життя для запобігання розвитку маніфестного ЦД недостатньо; може знадобитися фармакотерапія.

Метформін довів свою здатність запобігати розвитку діабету чи відтермінувати його. За даними відомого дослідження DPP/PPOS, за 2,8 року спостереження метформін знижував частоту розвитку ЦД на 31% (порівняно із плацебо), причому більший ефект спостерігався в осіб з ожирінням, а також у пацієнтів з вищим показником глікемії натще (Aroda V.R. et al., 2017).

Інтервенційне дослідження впливу метформіну пролонгованої дії (Глюкофаж® XR, Merck, Німеччина) на глікемію виявило, що в 50% пацієнтів із предіабетом, які приймали Глюкофаж® XR у дозі 1000-1500 мг/добу впродовж 12 тиж, вдалося досягти цільових показників HbA_{1c}. Слід зауважити, що Глюкофаж® XR є єдиним в Україні препаратом метформіну, в якого серед показань до застосування – профілактика ЦД.

У наш час важливим є також те, що терапія метформіном асоціюється з достовірним зменшенням смертності в пацієнтів із ЦД і коронавірусною хворобою (COVID-19). На тлі прийому метформіну смертність на 74% менша за показники в хворих, які не приймають цього препарату (Шестакова М.В. і співавт., 2020).

Отже, гіпотиреоз (у т. ч. субклінічний) та предіабет мають спільні патогенетичні ланки, а коморбідний перебіг цих захворювань підвищує ризик розвитку ускладнень. Вчасна діагностика дисфункції ЩЗ і розладів толерантності до глюкози в поєднанні з активною їх корекцією за допомогою гормонозамісної терапії (Еутирокс®) та метформіну (Глюкофаж® XR) дозволяє покращити стан пацієнтів, а також запобігти прогресуванню ендокринно-метаболічних розладів у майбутньому.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-GLUC-PUB-082021-083