Застосування левотироксину в рамках оптимізації замісної терапії в пацієнтів із гіпотиреозом і надмірною масою тіла

Вибір оптимальної дози левотироксину в пацієнтів із гіпо- або атиреозом не завжди очевидний, коли йдеться про надмірну масу тіла. Основна метаболічна активність зумовлена активною клітинною масою, а не жировою тканиною, тому вибір дози залежно від фактичної маси тіла в цих пацієнтів може бути асоційований із ризиком передозування, що й було продемонстровано в результатах ретроспективного дослідження, проведеного в період із січня 2013 по квітень 2017 року.

Ключові слова: *індекс маси тіла, розрахунок дозування ліків, ідеальна маса тіла, гіпотиреоз, м'язова маса тіла, ожиріння.*

Для досягнення нормального рівня тиреотропного гормону (ТТГ) пацієнтам з атиреозом необхідна добова доза левотироксину (LT4) 1,6-1,8 мкг/кг із розрахунку на фактичну масу тіла (actual body weight, ABW). Однак розрахунок сухої маси тіла (lean body mass, LBM) надав би можливість вибрати оптимальнішу дозу LT4 у пацієнтів з ожирінням. Наведене дослідження було проведене за участю дорослих тайців із гіпотиреозом (ГТ), зокрема хворих з ожирінням, для визначення оптимальної дози левотироксину. Варто зазначити, що LBM може помітно відрізнятися в різних етнічних групах. Усі пацієнти, включені в дослідження, отримували LT4 (Euthyrox® – Еутирокс®) на постійній основі в дозі ≥75 мкг/добу протягом як мінімум року. LBM розраховували за формулою Х'юма.

Усього в дослідженні взяли участь 200 осіб (80% жінок), їхній середній вік був 48,6±14,8 року, індекс маси тіла (ІМТ) – 24,5±4,6 кг/м². Добова доза LT4 відповідно до ABW на підставі ІМТ 18,5-24,9; 25-29, 9 і ≥30 кг/м² становила 1,67±0,27; 1,51±0,28 і 1,39±0,34 мкг/кг відповідно. Тоді як у разі перерахунку на LBM – 2,31±0,39; 2,35±0,45 і 2,36±0,51 мкг/кг відповідно. Це дало підстави зробити висновок про те, що LBM – кращий показник для розрахунку відповідної замісної дози LT4 проти ABW у пацієнтів з ожирінням і ГТ, а рекомендована добова доза LT4 – 2,3 мкг/кг може бути використана при будь-якому ІМТ.

ГТ – це стан дефіциту гормонів ЩЗ, який легко діагностується в лабораторних умовах і добре лікується, але потенційно небезпечний для життя за відсутності терапії. Замісна терапія гормонами ЩЗ – це терапія першого вибору незалежно від причини ГТ, чи це первинний ГТ, чи центральний, чи рідко спостерігаємий периферичний. Стартова добова доза LT4 залежить від ступеня підвищення рівня ТТГ в сироватці крові, віку пацієнта і супутнього серцево-судинного захворювання [1].

Метою замісної терапії первинного ГТ є відновлення еутиреозу шляхом нормалізації рівня ТТГ в сироватці крові. Пацієнтам з явним ГТ для досягнення еутиреоїдного стану зазвичай потрібна повна замісна доза LT4 1,6-1,8 мкг/кг ABW на добу перорально [1-3]. Як надлишкова, так і недостатня доза LT4, навіть у разі субклінічних станів, може призвести до потенційно небезпечних побічних ефектів. Але виникають певні складнощі з підбором адекватної дози LT4 в осіб з ожирінням [4].

Були наведені переконливі докази того, що ABW, ідеальна маса тіла (ideal body weight, IBW) і LBM можуть впливати на необхідну дозу LT4 [3, 5]. Якщо для розрахунку стартової дози LT4 використовувати ABW, виникає ризик передозування в пацієнтів з ожирінням [3, 5], оскільки дейодування, що перетворює T4 на T3, відбувається переважно в м'язових клітинах, а не в жировій тканині [5, 6]. Крім цього, більшість метаболічних перетворень T4 відбувається саме в м'язах [7]. Таким чином, LBM є кращим предиктором добової дози LT4, якщо порівняти з ABW.

Незважаючи на те що пацієнтам із ГТ і ожирінням для досягнення еутиреоїдного стану потрібні вищі абсолютні дози LT4, ніж людям із нормальною масою тіла, ця доза нижче тієї, яка була б розрахована за ABW [3, 4, 8, 9]. Потреба у вищих дозах LT4 в осіб із тяжким ступенем ожиріння може бути пов'язана зі збільшенням LBM, вищим об'ємом розподілу, уповільненим всмоктуванням LT4 у шлунково-кишковому тракті (через порушення моторики, супутній гастрит і хелікобактерну інфекцію) зміненої конверсії T4 в T3 [5, 10-14].

Однак рекомендацій щодо вибору оптимальної дози LT4 у пацієнтів з ожирінням поки немає. Наявні дослідження проводилися за участю пацієнтів європеоїдної раси [15, 16, 3-5]. Хоча показано, що етнічні відмінності в LBM дійсно є [17-19]. Проведене в Сінгапурі клінічне випробування продемонструвало, що необхідна добова доза LT4 для місцевого населення була нижчою, ніж для західного [20].

Таким чином, **основною метою цього дослідження** було визначення оптимальної дози замісної терапії LT4 у тайських пацієнтів з ожирінням і ГТ. Також ця робота була спрямована на оцінку інших факторів, здатних вплинути на замісну дозу LT4 у цих пацієнтів.

Матеріали і методи

Досліджувана популяція: ретроспективний огляд карт пацієнтів із первинним ГТ, які отримували замісну терапію LT4, проводився в клініці щитоподібної залози в лікарні Раматібоді (м. Бангкок, Таїланд) у період із січня 2013 по квітень 2017 року.

Критерії включення: пацієнти віком >18 років зі встановленим діагнозом первинного ГТ на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту (тиреоїдит Хашимото), після субтотальної/тотальної тиреоїдектомії і/або лікування радіойодом. Вони отримували мінімальну добову дозу LT4 – 75 мкг протягом як мінімум року і впродовж останніх 6 міс постійно перебували в еутиреоїдному стані на стабільній дозі LT4. Стабільний еутиреоїдний стан визначали як стабільний рівень ТТГ у сироватці крові в межах референсного діапазону (0,35-4,94 мМО/л).

Не долучалися до дослідження вагітні та жінки, які годували груддю; хворі з гострим захворюванням за останні 3 міс; пацієнти із супутніми захворюваннями серця, печінки й нирок, синдромом мальабсорбції; із коливаннями ваги понад 15% протягом останнього року; із гіпоталамо-гіпофізарним захворюванням. Також були виключені хворі на рак щитоподібної залози (РЩЗ), оскільки їм була потрібна вища доза LT4 через пригнічення рівня ТТГ в сироватці [21].

У досліджуваних ураховувалися вік, стать, ABW, зріст, етіологія ГТ, концентрація ТТГ в сироватці крові, добова доза LT4 та інші лікарські препарати, призначені пацієнтам. ABW і зріст визначали в клініці щитоподібної залози, ІМТ розраховували шляхом ділення маси тіла в кг на зріст у квадратних метрах. IBW розраховували на основі зросту учасника за формулою Девайна [22]. LBM розраховували на основі ABW, росту і статі з використанням формули Х'юма [23].

Розрахунки для кожної формули

Формула IBW Девайна:

чоловіки = 50 кг + 0,9 кг × (зріст, см – 152);

жінки = 45,5 кг + 0,9 кг × (зріст, см – 152).

Формула Х'юма для розрахунку LBM:

чоловіки = (0,32810 × ABW, кг) + (0,33929 × зріст, см) – 29,5336;

жінки = (0,29569 × ABW, кг) + (0,41813 × зріст, см) – 43,2933.

Результати

Були проаналізовані медичні записи 1104 пацієнтів із ГТ, які отримували LT4. Із них 200 осіб відповідали критеріям включення. Середній вік когорти становив 48,6±14,8 року, 80% із них були жінки. Середня ABW, IBW і LBM становили 62,8±13,1 кг, 55,5±8,7 кг і 42,7±6,9 кг відповідно. Середній ІМТ був 24,5±4,6 кг/м². 42% учасників були класифіковані як ті, що страждають на ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²), згідно з класифікацією ожиріння Азіатсько-Тихоокеанського регіону [24]. Етіологія первинного ГТ охоплювала стани після лікування радіоактивним йодом (53,5%), хронічного аутоімунного тиреоїдиту (31%) і посттиреоїдектомії (15,5%). Карбонат кальцію отримували 10,5% учасників.

Середня стабільна добова доза LT4 становила 1,6±0,3 мкг/кг фактичної маси тіла/кг. Добова потреба в LT4 залежно від етіології була такою: хронічний аутоімунний тиреоїдит – 1,69±0,32; посттиреоїдектомія – 1,67±0,29; після лікування радіоактивним йодом – 1,56±0,37 мкг/кг. Добова доза LT4/кг за ABW відповідно до ІМТ <18,5; 18,5-24,9; 25-29,9 і ≥30 кг/м² становила 2,27±0,55; 1,67±0,27; 1,51±0,28 і 1,39±0,34 мкг/кг відповідно. Добова доза LT4/кг залежно від IBW становила 1,75±0,29; 1,70±0,31; 1,90±0,39 і 2,10±0,45 мкг/кг відповідно. Суттєвої різниці в середніх рівнях ТТГ зазначено не було (2,04±1,26 мМО/л). Взаємозв'язок між добовою дозою LT4/кг і ІМТ проаналізували за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. Була зазначена значуща негативна кореляція між добовими дозами LT4 в розрахунку на ABW і ІМТ (r= -0,50; p<0,0001), тоді як кореляція між добовою дозою LT4 у розрахунку на IBW та ІМТ була достовірно позитивною (r=0,41; p<0,0001). Мінімальний, але значний зв'язок був продемонстрований, коли добова доза LT4 залежно від LBM корелювала з ІМТ (r= -0,03; p<0,0001).

Через дуже високу колінеарність між ABW, ІМТ і LBM надлишкові змінні (ІМТ і LBM) були видалені з аналізу. Одновимірний аналіз декількох змінних і добової дози LT4 в розрахунку на ABW показав, що ABW (p<0,001) і вік (p=0,02) значно корелювали з добовою дозою LT4 у розрахунку на ABW. Багатовимірний аналіз добової дози LT4 в розрахунку на ABW показав, що ABW була значуще негативно пов'язана з добовою дозою LT4 в розрахунку на ABW (β= -0,54; p<0,001) і вік (β= -0,20; p=0,001). Також чоловіча стать (β=0,14; p=0,03) позитивно асоціювалася з добовою дозою LT4 в розрахунку на ABW.

ТТГ у сироватці вимірювали за допомогою автоматичного аналізатора з імунохемілюмінесцентним аналізом (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) з референсним діапазоном значень 0,35-4,94 мМО/л.

Обговорення

Результати дослідження продемонстрували, що BW, ABW, IBW і LBM впливають на вибір дози LT4. Проти ABW та IBW добова доза LT4/кг LBM була порівняно постійною величиною для різних ІМТ. Це найпростіший підхід для розрахунку оптимальної дози LT4 з використанням одного коефіцієнта дозування. Рекомендована розрахункова добова доза LT4 за підсумками наведеного дослідження становить 2,3 мкг/кг LBM, яка може бути використана при будь-якому ІМТ, особливо в пацієнтів із ГТ і ожирінням.

LBM – це різниця між ABW і часткою жиру. Вона складається з клітинної маси тіла, позаклітинної води, а також нежирної міжклітинної сполучної тканини, і відіграє важливу роль у метаболічних функціях. Споріднений показник, але не ідентичний LBM, це IBW. Проте антропометричний розрахунок IBW відрізняється від розрахунку LBM тим, що IBW заснована тільки на зрості, а не на ABW [22].

Використовуючи IBW, усі пацієнти однієї статі і однакового зросту отримають однакову дозу, що не зовсім вірно. А розрахунок добової дози за ABW в осіб з ожирінням наражає на ризик передозування. Тому показник LBM у цьому випадку особливо актуальний через його велику розбіжність із ABW. І це доведено результатами фармакокінетичних досліджень, які свідчать про те, що LBM є кращим предиктором дози препарату, ніж ABW у пацієнтів з ожирінням [5, 25, 26] через ризик передозування.

Результати поточного дослідження корелюють із попередніми даними і узгоджуються з тим, що вищий ІМТ потребує нижчої дози LT4/кг у порівнянні з ABW [15] і вищої дози LT4/кг, ніж у розрахунку на IBW [4, 15]. Навпаки, доза LT4/кг у розрахунку на LBM стабільніша за різних ІМТ [15]. Однак ці рекомендації не стосуються деяких випадків, зокрема якщо йдеться про пацієнтів із дефіцитом маси тіла (ІМТ <18,5 кг/м²) або патологічним ожирінням (ІМТ ≥40 кг/м²).

Також треба врахувати, що є вікові й гендерні відмінності у виборі дози LT4, засновані на ABW. Чоловікам і особам молодого віку потрібна вища доза LT4 через більшу масу тіла [5, 27]. Тому рекомендується індивідуальне дозування LT4 на основі LBM пацієнта.

Наведене дослідження обмежується його ретроспективним характером і необхідністю перспективної валідації. У цій роботі неможливо було ретроспективно оцінити дотримання режиму дозування, менопаузальний статус жінок і терапію естрогеном. А жінкам у пременопаузі можуть знадобитися вищі дози LT4, ніж жінкам у постменопаузі або чоловікам [3, 28, 29]. Крім того, терапія естрогеном також потребує збільшення дози LT4 для підтримання рівня ТТГ в сироватці крові [30]. Пацієнти з тяжким ступенем ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) становили всього 12% когорти, і LBM у них розраховували за формулами, а не за прямою оцінкою складу тіла, що також могло вплинути на результати.

Кількість залишкової функціональної тканини ЩЗ також може впливати на дозування LT4. Вищі дози зазвичай потрібні пацієнтам з атиреозом (тотальна тиреоїдектомія та абляція залишків радіоактивним йодом при диференційованому РЩЗ), якщо порівнювати з пацієнтами з функціональною залишковою тканиною (наприклад, при хронічному аутоімунному тиреоїдиті або після радіойодабляції при хворобі Грейвса) [31, 32].

Висновок

LBM вважають кращим показником для розрахунку оптимальної замісної дози LT4, ніж ABW та IBW, особливо в пацієнтів із ГТ і ожирінням. Рекомендована добова доза LT4 становить 2,3 мкг/кг LBM, що може бути застосовано до всіх діапазонів ІМТ. Оцінка LBM може допомогти скоротити час, необхідний для досягнення стабільної дози LT4.

За матеріалами Ratanapornsompong G. et al. Appropriate dose of levothyroxine replacement therapy for hypothyroid obese patients. Journal of Clinical & Translational Endocrinology, 2021.

Підготувала ***Ірина Чумак***

Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW

- Удосконалена формула[1,2,3]
- Відповідність сучасним[1,2,3] специфікаційним вимогам
- Унікальна лінійка з 6 дозувань[4]
- Інноваційна система захисту від фальсифікації[5]

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, симпозіумах з медичної тематики

Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (Е421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармелоза; кислота лимонна безводна, магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксину 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 щитоподібної залози. 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 панкардит. 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, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судоми; 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.п. 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 Хелскеа КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, JL. 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