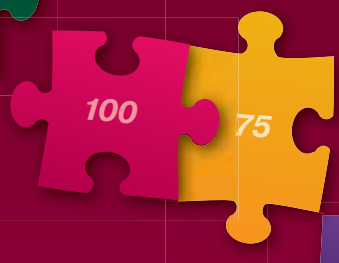


L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 МКГ

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарських засобів

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:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить 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 N03A A01.

Показання.

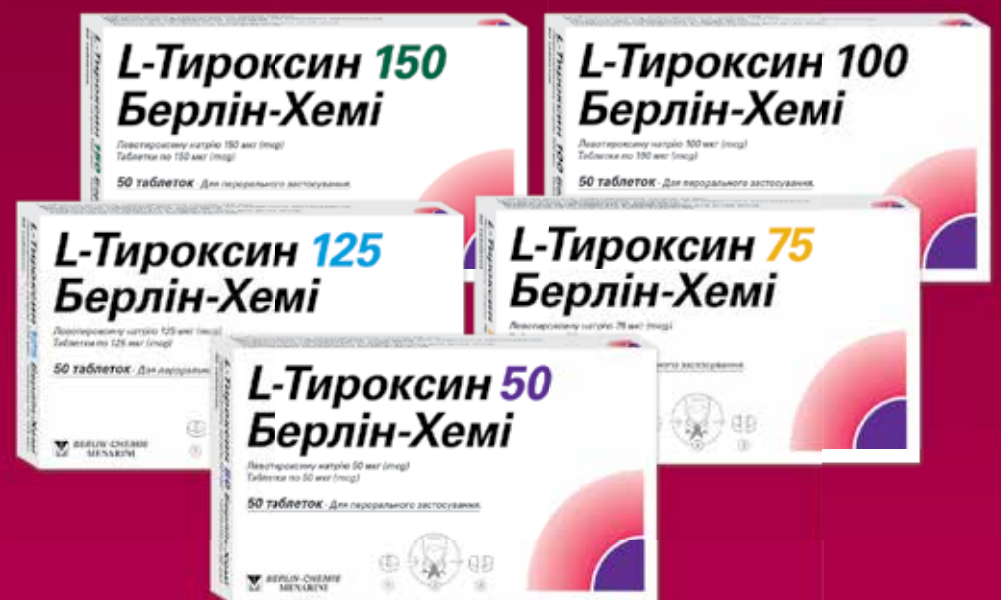
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного 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.

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 (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлен-



ня про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- 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-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Підвищення рівня тиреотропного гормону як драйвер атеросклерозу при субклінічному гіпотиреозі. Можливості терапії L-тироксинам

Атеросклероз – поширене захворювання артерій середнього та великого калібрів, що характеризується відкладенням ліпідів у внутрішній оболонці та утворенням бляшок. Ускладнення атеросклерозу, як-от захворювання периферичних судин, мозковий інсульт, інфаркт міокарда, є основними причинами смерті. Інформація, надана в численних публікаціях, пов'язує первинну гіпофункцію щитоподібної залози (ЩЗ) зі збільшенням ризику атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Вважається, що це здебільшого зумовлено зниженням рівня гормонів ЩЗ і підвищенням показників тиреотропного гормону (ТТГ). У цьому огляді узагальнено дані щодо взаємозв'язків між гіпотиреозом, ТТГ і атеросклерозом, а також ролі замісної терапії L-тироксинам.

Первинний гіпотиреоз і його кардіометаболічні наслідки

Первинний гіпотиреоз (ПГТ) – ендокринний розлад, спричинений нездатністю ЩЗ продукувати достатню кількість гормонів для підтримки швидкості метаболізму в організмі. Явний ПГТ спричиняє непереносимість холоду, поганий апетит, збільшення маси тіла, брадикардію, закрепи, депресію. Субклінічний ПГТ характеризується нормальним рівнем тиреоїдних гормонів і підвищенням ТТГ; зазвичай має безсимптомний перебіг. Субклінічний ПГТ – компенсований стан, за якого підвищення ТТГ підтримує нормальну функцію ЩЗ. Найпоширенішою причиною ПГТ є тиреоїдит Хашимото, котрий також називають аутоімунним тиреоїдитом. Інші причини: дефіцит йоду, терапія радіоактивним йодом, тиреоїдектомія, прийом деяких ліків, наприклад інтерферону, аміодарону [1].

ПГТ через зниження рівня циркулювальних тиреоїдних гормонів і підвищення рівня ТТГ зумовлює несприятливі системні метаболічні наслідки, включаючи порушення ліпідного гомеостазу, стеатогенний ефект, індукцію хронічного запалення [2]. За даними досліджень типу «випадок – контроль», субклінічний ПГТ часто асоціюється із серцево-судинними захворюваннями, системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією [3, 4]. Систематичний огляд і метааналіз показали, що запальні й окислювальні біомаркери, як-от С-реактивний білок і малоновий діальдегід, підвищуються в пацієнтів із субклінічним ПГТ [4]. Крім того, субклінічний ПГТ збільшує ризик розвитку ожиріння та метаболічного синдрому за рахунок підвищення показників відкладання вісцерального жиру [1].

ПГТ індукує прогресування атеросклерозу шляхом підвищення продукції ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), індукції інсулінорезистентності та діастолічної гіпертензії [5]. Товщина внутрішньої оболонки сонної артерії позитивно корелює з рівнем ТТГ у сироватці крові та співвідношенням лімфоцитів до моноцитів у пацієнтів із субклінічним ПГТ [6]. Отже, кардіометаболічні порушення при ПГТ асоціюються з розвитком і прогресуванням атеросклерозу, гіпертонії, ішемічної хвороби серця [5].

Тиреотропний гормон

ТТГ (також відомий як тиреотропін) – глікопротеїновий гормон, який виділяється з передньої частки гіпофіза під впливом тиреотропін-релізінг-гормона (ТРГ) із гіпоталамуса. ТТГ стимулює ЩЗ синтезувати та вивільняти тиреоїдні гормони. Своєю чергою, гормони ЩЗ за принципом негативного зворотного зв'язку пригнічують вивільнення ТТГ і ТРГ (гіпофізом, гіпоталамусом) [7]. Гіпофункція ЩЗ супроводжується підвищенням рівня ТТГ.

У більшості лабораторій референтні значення ТТГ становлять $\approx 0,4-4,5$ мкМО/мл, однак, за даними досліджень, навіть менший граничний рівень ТТГ $>2,5$ мкМО/мл асоціюється з підвищеним ризиком розвитку метаболічного синдрому [8]. У когортному дослідженні у жінок із нормальною функцією ЩЗ ТТГ був у межах референтних значень ($0,3-4,9$ мкМО/мл), але жінки з рівнями ТТГ $>2,1$ мкМО/мл мали вищий ризик розвитку серцево-судинних розладів унаслідок атеросклерозу [9]. Високий рівень ТТГ асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань через зниження чутливості тканин до інсуліну та порушення ліпідного обміну [10]. Рівень ТТГ підвищується з віком (навіть у літніх людей без захворювань ЩЗ). Більшість досліджень показали підвищений ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та смертності в групах літніх осіб із субклінічним гіпотиреозом [11].

ТТГ, автофагія та стабільність бляшок

Автофагія – це специфічний субклітинний процес, який бере участь у деградації та переробці ушкоджених органел і білків для підтримки клітинного гомеостазу. Порушення регуляції автофагії пов'язано з розвитком багатьох серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз [12]. При ПГТ автофагічний процес серйозно порушується через IL-1-опосередкований шлях [13]. ТТГ-індукована надмірна автофагія може посилити прогресування атеросклерозу та пов'язані з цим ускладнення, зумовлюючи дестабілізацію,

розрив атеросклеротичної бляшки. ТТГ активує експресію матриксних металопротеїназ, що сприяє деградації колагену бляшки. Ці зміни провокують ерозію та розрив атеросклеротичної бляшки з подальшими ускладненнями атеротромбозу – інфарктом міокарда, мозковим інсультом [14].

ТТГ і гіпергомоцистеїнемія

Гомоцистеїн – це сірковмісна амінокислота, яка бере участь у метаболізмі метіоніну та цистеїну. Рівень гомоцистеїну в плазмі >15 мкмоль/л називається гіпергомоцистеїнемією, яка пов'язана зі старінням, дефіцитом фолієвої кислоти, вітамінів B_6 і B_{12} [1]. Повідомлялося, що рівень ТТГ позитивно корелює з рівнем гомоцистеїну в сироватці крові в пацієнтів із ПГТ [15, 16]. Гіпергомоцистеїнемія при ПГТ сприяє розвитку інсулінорезистентності та серцево-судинних ускладнень [17]. Гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику атеросклерозу через індукцію ендотеліальної дисфункції, запалення судин і вивільнення прозапальних цитокінів [18]. Отже, ТТГ-індукована гіпергомоцистеїнемія може бути механізмом розвитку та прогресування атеросклерозу.

ТТГ-опосередкований атеросклероз може пов'язуватися з розвитком судинного запалення, окисного стресу, індукцією автофагії, гіпергомоцистеїнемією та прискоренням кардіометаболічної дисфункції, включаючи інсулінорезистентність і гіпертензію [1]. Субклінічний ПГТ із високим рівнем ТТГ зумовлює гіпертензію, інсулінорезистентність, гіперхолестеринемію, гіпергомоцистеїнемію та судинні ускладнення (рис.).

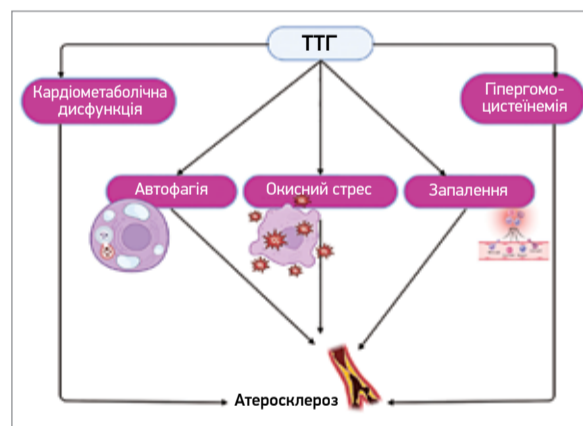


Рис. Механізми прогресування атеросклерозу при гіпотиреозі та підвищеному ТТГ (адаптовано за Alomair et al.) [1]

L-тироксин і атеросклероз

L-тироксин переважно признається як замісна терапія під час лікування ПГТ. Однак відповідне застосування L-тироксину може бути показано за субклінічного ПГТ для відновлення нормального рівня тиреоїдних гормонів і зниження рівня ТТГ за механізмом негативного зворотного зв'язку. За даними численних досліджень, L-тироксин

позитивно впливає на кардіометаболічні порушення, пов'язані з високим рівнем ТТГ. Основний механізм захисного ефекту L-тироксину проти розвитку атеросклерозу в пацієнтів із субклінічним ПГТ пов'язаний із прямим впливом L-тироксину на метаболічний профіль або опосередкованим впливом шляхом відновлення нормального рівня ТТГ [1].

Продемонстровано, що 6-місячне лікування L-тироксинам хворих із субклінічним ПГТ покращує ендотеліальну функцію та запобігає атерогенезу [19]. Аналогічно в різних клінічних дослідженнях виявлено, що лікування L-тироксинам поліпшує ліпідний профіль і зменшує товщину внутрішньої оболонки артерій у пацієнтів із субклінічним ПГТ [20, 21].

У когортному дослідженні взяли участь 100 жінок із субклінічним ПГТ, 45 жінок з явним ПГТ і 42 здорові жінки як контрольна група. В цьому випробуванні виявлено, що субклінічний ПГТ і пов'язана з ним дисліпідемія підвищували ризик розвитку атеросклерозу, а лікування L-тироксинам протягом 6 міс знижувало цей ризик. Концентрації загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів, а також співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ виявилися вищими в групі субклінічного ПГТ, ніж у контрольній, а після замісної терапії L-тироксинам усі показники знизилися. Також у групі ПГТ спостерігалось значуще зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску після лікування L-тироксинам [22].

Систематичний огляд і метааналіз, що включав 26 клінічних досліджень за участю 36434 пацієнтів із дисфункцією ЩЗ, показали, що замісна терапія L-тироксинам у хворих із ПГТ суттєво знижувала показник товщини внутрішньої оболонки сонної артерії через 1 рік. Окрім того, на тлі прийому L-тироксину спостерігалось зниження ранніх біомаркерів атеросклерозу, зокрема зменшувалася гіпергомоцистеїнемія через покращення метаболізму гомоцистеїну [23].

Ці результати підкреслюють, що лікування L-тироксинам може бути ефективним профілактичним заходом проти розвитку та прогресування атеросклерозу через модуляцію ліпідного профілю, коагуляції, запальних біомаркерів. Важливо, що серцево-судинні розлади (включно з атеросклерозом) є зворотними за досягнення еутиреоїдного статусу, а рання діагностика субклінічного ПГТ і лікування L-тироксинам можуть запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень [180].

Висновки

- Субклінічний ПГТ пов'язаний зі збільшенням частоти серцево-судинних факторів ризику, включаючи атеросклероз.
- Підвищений рівень ТТГ розглядається як незалежний фактор ризику розвитку та прогресування атеросклерозу внаслідок розвитку судинного запалення, окислювального стресу, індукції автофагії, гіпергомоцистеїнемії та прискорення кардіометаболічної дисфункції, як-от інсулінорезистентність, гіпертензія.
- Лікування L-тироксинам може бути ефективним профілактичним заходом проти розвитку атеросклерозу та його ускладнень через модуляцію ліпідного профілю, коагуляції, запальних біомаркерів.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Alomair B.M., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. Increased thyroid stimulating hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res.* 2024 Jun 17; 17 (1): 13. doi: 10.1186/s13044-024-00199-3. PMID: 38880884; PMCID: PMC11181570.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

Лінійка лікарських засобів L-Тироксин Берлін-Хемі включає дозування по 50, 75, 100, 125 або 150 мг левотироксину в 1 таблетці, що покривають широкий спектр показань, як-от: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції ЩЗ; профілактика рецидиву зоба після його резекції з еутиреоїдним станом функції ЩЗ; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; як допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку ЩЗ (здебільшого після тиреоїдектомії).

Дозування L-Тироксину Берлін-Хемі 100 і 150 мг додатково мають показання як діагностичний засіб під час проведення тесту тиреоїдної супресії.

Індивідуальну добову дозу препарату визначають на підставі результатів лабораторних аналізів і клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози та поступово збільшувати (кожні 2-4 тиж) до необхідної терапевтичної. Наприклад, для замісної терапії за гіпотиреозу початкова доза становить 25-50 мг/добу, підтримувальна – 100-200 мг/добу. Супресивна та замісна терапія раку ЩЗ потребує вищих доз: 150-300 мг/добу. У хворих літнього віку, пацієнтів з ІХС, осіб із тяжким або хронічним гіпотиреозом лікування тиреоїдними гормонами слід розпочинати з особливою обережністю; наприклад, рекомендується розпочинати лікування з низької дози, збільшувати її повільно (зі значними інтервалами), часто перевіряючи рівень тиреоїдних гормонів. Оскільки рівень Т4 або вільного тироксину в деяких пацієнтів може бути підвищеним, для спостереження за режимом лікування краще підходить визначення концентрації ТТГ у сироватці крові.