



## L-тироксин в лечении гипотиреоза: форма имеет значение

**Заместительная терапия препаратами L-тироксина – золотой стандарт в лечении гипотиреоза любой этиологии. Этот метод применяется в клинической практике уже многие десятилетия, всесторонне изучен, доказал свою эффективность и безопасность, достаточно прост в применении, так как предусматривает прием таблетированных препаратов всего один раз в сутки. Однако, несмотря на все это, у многих пациентов так и не удается достичь контроля заболевания, который подразумевает отсутствие не только симптомов гипотиреоза, но и нежелательных явлений терапии, включая ятрогенный тиреотоксикоз. По данным различных исследований, от трети до половины пациентов, получающих заместительную терапию тиреоидными гормонами, находятся в состоянии декомпенсации. В чем же причина? Эти неутешительные данные объясняются не только низкой приверженностью пациентов к лечению или неумением врачей титровать дозу L-тироксина, но и особенностями применяемых препаратов.**

### Немного истории

История заместительной терапии гипотиреоза берет свое начало в 1891 г., когда американский патолог G.R. Murray впервые использовал экстракт щитовидной железы животных для лечения больных микседемой. Уже в следующем веке, в конце 1914 г., сотрудник клиники Мейо E.C. Kendall выделил из ткани щитовидной железы кристаллическое вещество, содержащее 65,3% йода, которое позже было названо тироксином. Интересно, что удача пришла к нему случайно. Приготовив спиртовую вытяжку щитовидной железы, исследователь забыл ее в лаборатории, а через несколько часов, когда спирт испарился, остался, как он потом выяснил, чистый гормон щитовидной железы в кристаллическом виде. Повторная попытка получить кристаллы оказалась безуспешной, и Kendall потратил долгих 15 месяцев на то, чтобы правильно воспроизвести опыт.

Первая мировая война прервала изучение полученной субстанции, и лишь в 1927 г. тироксин был идентифицирован C. Harrington и S. Barger химически.

В клиническую практику тироксин был внедрен в 1930-х годах, хотя из-за его дороговизны врачи еще долго отдавали предпочтение препаратам из экстракта щитовидной железы животных, несмотря на то что непостоянный количественный состав тироксина и трийодтиронина не позволял достичь стойкого эутиреоза и ассоциировался со значительным количеством побочных эффектов.

Ситуация изменилась лишь в 1950-60-х гг., когда сначала была открыта физиологическая L-форма тироксина (J.R. Chalmers et al., 1949), а затем синтезирован и внедрен в клиническую практику синтетический аналог эндогенного гормона L-тироксин.

По состоянию на 1993 г. в США ежегодно выписывалось не менее 15 млн рецептов на L-тироксин (K. Liewendahl et al.), а в Великобритании, по данным P. Saravanan et al., в 2002 г. заместительную терапию препаратами L-тироксина получали более 500 тыс. человек. Сегодня L-тироксин считается наиболее часто принимаемым гормональным препаратом в мире (В.В. Фадеев, 2009).

### Современные препараты L-тироксина: есть ли различия?

Современные препараты тироксина представляют собой синтетический левовращающий изомер тироксина (L-тироксин) в виде натриевой соли. По биологической активности L-тироксин полностью идентичен эндогенному гормону, однако несколько отличается от него по фармакокинетике, в частности большей биодоступностью.

Идентичны ли препараты L-тироксина, доступные сегодня в Украине? Нет, причем различия, которые могут показаться на первый взгляд малозначительными, в действительности очень важны. Это обусловлено узким терапевтическим диапазоном L-тироксина. У таких препаратов даже небольшое изменение дозы или биодоступности может привести либо к передозировке, либо к ослаблению эффекта. И хотя все препараты L-тироксина содержат одно и то же действующее вещество, они существенно отличаются

вспомогательными компонентами и некоторыми другими характеристиками, что может оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии.

Актуальна ли дискуссия «бренды или генерики» в отношении L-тироксина? По крайней мере в нашей стране – нет. Во-первых, в Украине не доступен препарат, который де-юре в мире считается оригинальным левотиоксином (Synthroid). Во-вторых, по мнению некоторых экспертов (Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев и др.), понятия «оригинальный препарат» и «генерик» в случае L-тироксина не применимы в силу ряда исторически сложившихся обстоятельств, и поэтому осложнена оценка преимуществ и недостатков тех или иных препаратов по отношению друг к другу. Следовательно, выбор среди доступных сегодня на украинском фармацевтическом рынке препаратов L-тироксина каждый врач должен делать самостоятельно, проанализировав их особенности и взвесив все «за» и «против».

### Лактоза в составе препарата и переносимость терапии

В последние годы все большее беспокойство вызывает применение лактозы в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах. Эта обеспокоенность связана с высокой распространенностью непереносимости лактозы среди населения.

Дефицит фермента лактазы, принимающего участие в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (снижение активности лактазы при морфологически не измененном энтероците) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника).

Выделяют несколько подвидов первичной лактазной недостаточности: врожденную (генетически обусловленную), транзитную (у недоношенных и незрелых новорожденных) и конституциональную. Следует отметить, что активность лактазы при переходе на взрослый тип питания снижается, что способствует формированию непереносимости лактозы взрослого типа, или конституциональной лактазной недостаточности, частота которой достигает 16-18% (G.J. Kahaly, M. Dietlein, 2002).

Не меньшая распространенность характерна для вторичной лактазной недостаточности, наблюдающейся на фоне различных заболеваний кишечника (кишечных инфекций, синдрома мальдигестии и мальабсорбции, воспалительных и атрофических процессов и пр.).

Накопление нерасщепленной лактозы в просвете кишечника сопровождается повышенным ростом условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к образованию большого количества органических кислот, снижению pH интестинального содержимого, усилению газообразования и перистальтики. В результате основными клиническими проявлениями лактазной недостаточности являются диарея, метеоризм, абдоминальный болевой синдром.

Поступление лактозы с лекарственными средствами обычно не очень значительное и у многих пациентов с лактазной недостаточностью, особенно конституциональной, может не вызывать выраженных симптомов. Однако при приеме

сразу нескольких лактозосодержащих препаратов, а также у лиц с сопутствующими нарушениями микробиоценоза кишечника, повышенной чувствительностью кишечника к раздражителям и пр., проблема может приобретать достаточно серьезный характер. В таких случаях диспептические явления могут заставить пациента отказаться от лечения или без согласования с врачом уменьшить дозу принимаемого препарата. Наверное, не стоит уточнять, к каким клиническим последствиям это может привести.

Поэтому лицам с непереносимостью молочного сахара необходимо, по возможности, назначать препараты, не содержащие лактозу. Если на фоне терапии каким-либо препаратом появились желудочно-кишечные расстройства, следует рассмотреть вероятность лактазной недостаточности в качестве их причины и целесообразность замены препарата. Применение безлактозной формы L-тироксина позволяет минимизировать риск его непереносимости и, соответственно, повышает приверженность пациентов к лечению.

С целью улучшения переносимости и повышения безопасности своего препарата компания «Берлин-Хеми» исключила лактозу из состава препарата L-тироксин Берлин-Хеми. Другие препараты L-тироксина на украинском рынке содержат лактозу.

### Лактоза и стабильность препарата

Другим важным преимуществом безлактозной формы L-тироксина является более длительное сохранение активности действующего вещества, так как стабильность L-тироксина натрия легко нарушается в присутствии лактозы.

Так, Н. Patel и соавт. (2003) сравнили влияние двух наполнителей (двухосновный фосфат кальция и лактоза) на стабильность L-тироксина в условиях искусственного старения. Было установлено, что препарат L-тироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижает свою активность (на 30% за 6 мес) по сравнению с препаратом, изготовленным с использованием двухосновного фосфата кальция (15% за 6 мес). Таблетированные формы с содержанием лактозы перестали соответствовать требованиям USP (United States Pharmacopoeia) уже через 3 месяца хранения при температуре 40 °C и относительной влажности 75%.

### Лактазная недостаточность и компенсация гипотиреоза

Перечисленные выше последствия включения лактозы в препараты L-тироксина отражаются не только на переносимости терапии, но и на ее эффективности. Ряд авторов отмечают, что гастроинтестинальные расстройства, сопровождающие лактазную недостаточность, могут способствовать нарушению всасывания L-тироксина и тем самым негативно сказываться на контроле гипотиреоза и требовать применения более высоких доз (M. Ruchala et al., 2012; M. Munoz-Torres et al., 2006; S.M. Ferrari et al. 2015).

M. Munoz-Torres и соавт. (2006) подчеркивают, что у тех пациентов, у которых для достижения эутиреоза требуются очень высокие дозы L-тироксина, обязательно следует заподозрить нарушение

его всасывания, в том числе вследствие лактазной недостаточности.

M. Ruchala et al. делают вывод, что для достижения стабильного эутиреоза пациентам с гипотиреозом и лактазной недостаточностью необходимо назначать безлактозную диету и безлактозные препараты L-тироксина.

### Другие характеристики препаратов L-тироксина, влияющие на удобство и безопасность терапии

Некоторые препараты левотироксина имеют в своем составе красители, что увеличивает число вспомогательных веществ и повышает риск непереносимости и аллергических реакций. L-тироксин Берлин-Хеми не содержит красителей.

Заместительная терапия при первичном гипотиреозе носит, как правило, пожизненный характер, поэтому очень важным фактором является ее удобство, которое в случае приема пероральных препаратов определяется в том числе размерами таблеток или капсул. Большие таблетки пациенту неудобно глотать, что может негативно сказываться на приверженности к лечению. С учетом этого несколько лет назад компания «Берлин-Хеми» значительно уменьшила размер таблеток L-тироксина, и в настоящее время они не вызывают трудностей при глотании даже у ослабленных пациентов, пожилых лиц и детей.

Узкий терапевтический диапазон L-тироксина диктует необходимость скрупулезного подбора его дозы, поскольку она может существенно варьировать в зависимости от причины гипотиреоза, наличия сопутствующих заболеваний, беременности и лактации, приема других лекарственных средств и т.п. Как передозировка, так и постоянный прием недостаточной дозы L-тироксина могут сопровождаться серьезными побочными эффектами. Передозировка с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий и остеопороза у женщин постменопаузального возраста. Недостаточность дозы L-тироксина сопровождается симптомами и признаками гипотиреоза. L-тироксин Берлин-Хеми представлен в широкой линейке доз (50, 75, 100, 125, 150 мкг), а его таблетки имеют насечку для деления, что позволяет точно подбирать дозу для каждого пациента. В свою очередь, упаковки с разным количеством таблеток (№ 25, № 50, № 100) дают возможность пациентам индивидуально планировать свои расходы на терапию.

### Проблемы взаимозаменяемости препаратов L-тироксина

Узкий терапевтический интервал и отличия препаратов L-тироксина создают проблему взаимозаменяемости этих лекарственных средств. При смене препарата может возникнуть передозировка или недостаток тироксина. Поэтому при обучении пациентов с гипотиреозом следует обратить внимание на необходимость постоянного приема одного и того же препарата, а если это невозможно – обратиться к врачу, поскольку при смене препарата L-тироксина обязателен контроль уровня тиреотропного гормона через 6-8 нед и, при необходимости, соответствующая коррекция дозы.

Подготовила Наталья Мищенко

