

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТТГ НА ФОНЕ ПРИЕМА НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ “L-ТИРОКСИНА-БЕРЛИН-ХЕМИ” ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА

В.В. Фадеев, Ю.А. Мануилова, Т.Б. Моргунова

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Dynamic of TSH Level During Replacement of Hypothyroidism with the new Form of L-thyroxine Berlin-Chemie

V. Fadeev, Yu. Manuilova, T. Morgunova

Department of Endocrinology of Moscow Medical Academy

Введение

“Золотым стандартом” лечения гипотиреоза является заместительная терапия препаратами левотироксина (L-T4) [1]. Терапия L-T4 относительно проста, поскольку подразумевает ежедневный однократный прием препарата в одной и той же дозе, которая меняется относительно редко. Большое значение имеет широкая доступность определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), который является основным маркером адекватности этой терапии. До настоящего времени в отечественной литературе практически не обсуждались проблемы отдельных препаратов L-T4, хотя они достаточно активно дискутируются в США и европейских странах [2, 3, 5, 10–15]. Суть проблемы заключается в следующем.

– На фармацевтическом рынке большинства стран доступно большое количество препаратов L-T4.

– Очевидно, что препараты L-T4, производимые различными фармацевтическими компаниями, имеют те или иные отличия.

– Поскольку L-T4 ничем не отличается от эндогенного гормона, а также в силу ряда исторически сложившихся обстоятельств отсутствует эталонный (оригинальный) препарат L-T4, в связи с чем понятия “оригинальный препарат” и “дженерик” в случае L-T4 не применимы и, соответственно, существенно осложнена оценка преимуществ и недостатков тех или иных препаратов L-T4 по отношению друг к другу.

– Отсутствие отличий препаратов L-T4 от эндогенного гормона создает существенные трудности с оценкой его фармакокинетики и фармакодинамики, а оценка прямых тканевых эффектов L-T4 на современном техническом уровне практически невозможна.

Хорошо известен и неоднократно обсуждался тот факт, что смена одного препарата L-T4 на другой у пациента с гипотиреозом может сопровождаться изменением уровня ТТГ (порой даже выше или ниже нормы) и такая ситуация требует дополнительного контрольного обследования [1, 2]. Это связано с тем, что препараты L-T4 имеют **узкий терапевтический диапазон** [15] и при этом недостаточно **биоэквивалентны** [15]. Последнее во многом связано с различной технологией их изготовления и, соответственно, разной биодоступностью. Аналогичным образом, если компания-производитель меняет технологию производства препарата, новый и старый продукты могут оказаться не биоэквивалентны.

Поднять эту проблему нас заставило то обстоятельство, что компания “Берлин-Хеми”, производящая наиболее распространенный L-T4 в нашей стране, с целью совершенствования фармацевтических свойств сменила состав и лекарственную форму препарата “L-тироксин-Берлин-Хеми”, и эта перемена коснулась не только России, но и других стран, где используется данный препарат. Новый состав таблетки является широко распространенным, оптимальным с точки зрения стабильности

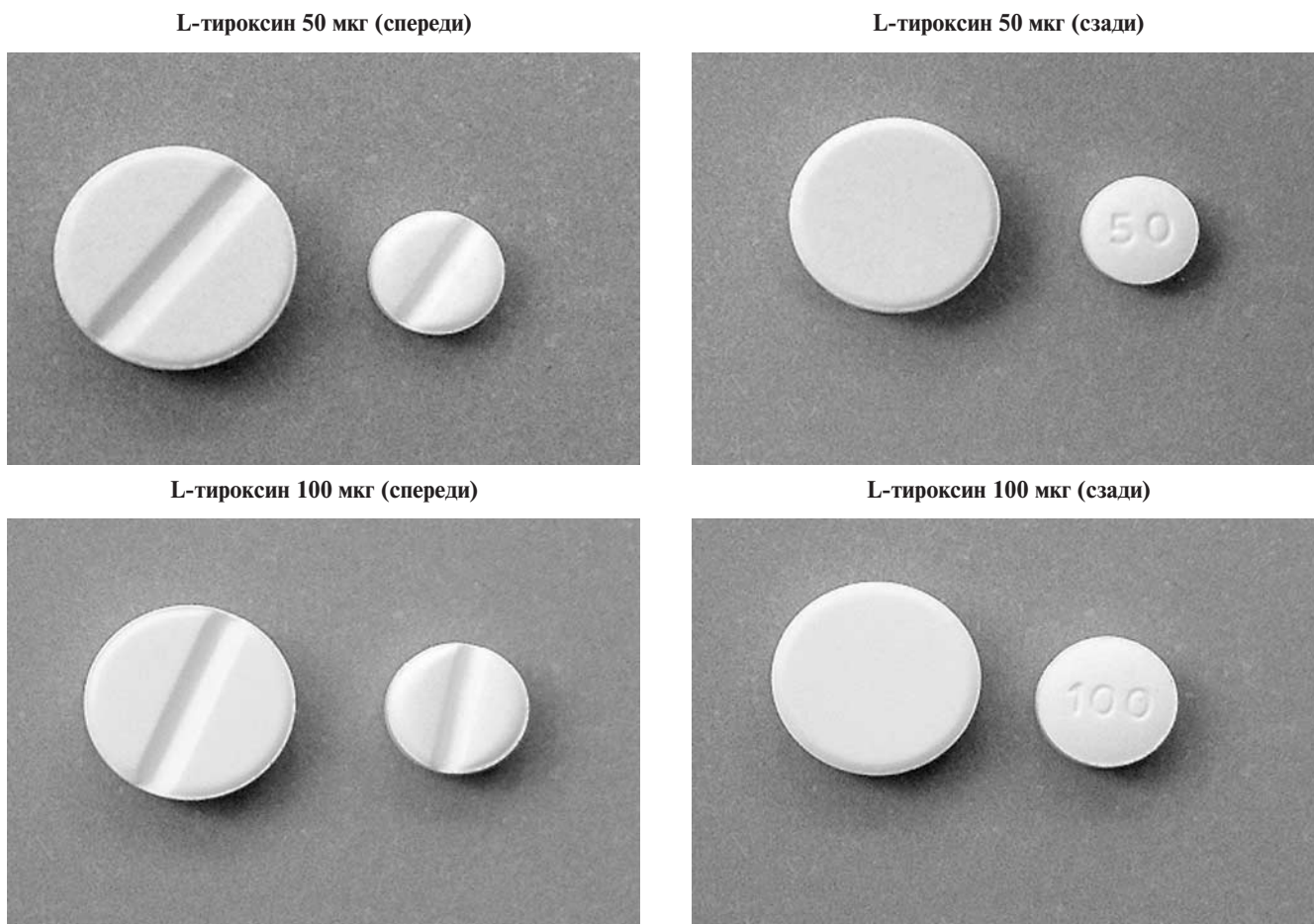


Рис. 1. L-тироксин-Берлин-Хеми: слева — старая форма, справа — новая.

и физических свойств (растворимость, плотность и др.).

Целью этого небольшого исследования явилась оценка компенсации гипотиреоза после перевода пациентов на новую форму “L-тироксина-Берлин-Хеми”.

Материал и методы

В исследование были включены 12 женщин в возрасте 59,5 года [54,0; 65,3 года] (от 33 до 69 лет), получающих заместительную терапию препаратом “L-тироксин-Берлин-Хеми” (L-T4) по поводу первичного манифестного гипотиреоза на протяжении 9,5 года [7,50; 10,25] (от 4 до 19 лет). У 5 пациенток гипотиреоз развился в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), у 7 — после оперативного лечения многоузлового эутиреоидного зоба.

На момент включения в исследование все пациентки получали “L-тироксин-Берлин-Хеми” в **форме 1**, которая до последнего времени широко использовалась на территории Российской Федерации. У всех пациенток гипотиреоз был компенсирован,

о чем свидетельствовал нормальный уровень ТТГ. В дальнейшем все 12 пациенток были переведены на **ту же самую дозу** “L-тироксина-Берлин-Хеми” в **форме 2** (табл. 1, рис. 1), в которой он стал распространяться в РФ на протяжении последнего полугодия. Через **8 нед** после перевода на L-T4 в форме 2 у всех пациенток оценивался уровень ТТГ. Его определение, как в начале исследования, так и после перевода на прием нового препарата, проводилось иммунохемилюминесцентным методом наборами Immulite на автоматическом анализаторе (Diagnostic Products Corporation, Лос-Анджелес, США) в одной и той же лаборатории (Независимая лаборатория ИНВИТРО, Москва). Референтный интервал для уровня ТТГ — 0,4–4 мЕд/л). Никто из пациенток не принимал лекарственных препаратов, влияющих на функцию ЩЖ и/или обмен тиреоидных гормонов.

Статистический анализ проводился при помощи пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы Primer of Biostatistic 4.03 (S.A. Glantz, McGraw Hill: Пер. на русский язык, “Практика”, 1998). Использовались критерий тест Уилкоксона (**показатель W**),

Таблица 1. Состав двух форм одной таблетки "L-тироксина-Берлин-Хеми-50"

Форма 1 (старая)	мг	Форма 2 (новая)	мг
Левотироксин натрия	0,050	Левотироксин натрия	0,050
Лактоза моногидрата	154,933	Кальция гидрофосфат 2-водный	15,95
Крахмал кукурузного	84,00	Целлюлозы микрокристаллическая	16,00
Желатин	5,000	Карбоксиметилкрахмала натриевая соль, тип декстрин	12,00
Магний стеарата	1,000	Длинноцепочечные парциальные глицериды	6,80
Натрия гидроокись	0,010	Масса таблетки	1,20
Краситель индокармин	0,007		52,0
Масса таблетки	245		

Таблица 2. Динамика уровня ТТГ на фоне приема разных форм L-T4

Пациент №	Доза L-T4, мкг	ТТГ (форма 1), мЕд/л	ТТГ (форма 2), мЕд/л	ТТГ-2 – ТТГ-1, мЕд/л
1	75	3,48	4,50	1,02
2	100	1,07	1,99	0,92
3	125	1,45	1,80	0,35
4	75	0,87	1,23	0,36
5	100	0,91	0,84	–0,08
6	125	1,13	3,60	2,47
7	100	2,93	7,00	4,07
8	75	2,24	2,30	0,06
9	75	2,47	3,48	1,01
10	75	1,75	4,50	2,75
11	75	1,07	4,50	3,43
12	125	1,13	0,64	–0,50
Me [25; 75]	87,5 [75,0; 106,25]	1,29 [1,07; 2,30]*	2,89 [1,66; 4,50]*	0,97 [0,28; 2,54]
M ± δ	93,8 ± 21,7	1,71 ± 0,87**	3,03 ± 1,90**	1,3 ± 1,5

* W = -64,0; p < 0,02

** T = -3,1; число степеней свободы 11; p = 0,01; ДИ 95% -2,27 – -0,38.

парный критерий Стьюдента (T) и расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Данные в тексте и в таблицах представлены в виде Me [25; 75] (Me – медиана; 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) или M ± m (среднее ± стандартное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Данные о динамике уровня ТТГ на фоне приема различных форм L-T4 в одной и той же дозе представлены в табл. 2, а также на рис. 2, 3.

У большинства пациентов произошло некоторое повышение уровня ТТГ, которое в группах оказалось статистически значимым. У двух пациентов уровень ТТГ снизился, у одного – практически не изменился. После перехода на прием новой формы L-T4 у четырех пациентов уровень ТТГ несколько

превысил верхний референтный предел (у 3 – 4,5 мЕд/л, у 1 – 7,0 мЕд/л).

Динамика уровня ТТГ после перехода с одной формы L-T4 на другую составила +0,97 [0,28; 2,54] мЕд/л (1,3 ± 1,5 мЕд/л). При корреляционном анализе не было выявлено значимой зависимости дозы препарата и уровня ТТГ (**форма 1**: r = -0,27, p = 0,4; **форма 2**: r = -0,09; p = 0,74). Никто из пациентов не указал на какие-либо изменения самочувствия после перехода на новую форму L-T4.

Обсуждение

Левотироксин натрия (L-T4) отвечает всем критериям препарата с узким терапевтическим диапазоном действия [15]. В качестве иллюстрации можно привести результаты одного из исследований, в которое вошли пациенты с компенсированным гипотиреозом. После того как им уменьшили на 25 мкг

дозу L-T4, у 7 (89%) из 9 пациентов произошла декомпенсация гипотиреоза, а после того как доз L-T4 на 25 мкг увеличили — у 11 (55%) из 20 пациентов стал выявляться медикаментозный тиреотоксикоз. В связи с этим авторы сделали вывод о том, что 25 мкг — это слишком большой инкремент в процессе подбора дозы L-T4 и более оптимально использовать “шаг” в 12,5 мкг [7].

Узкий терапевтический диапазон L-T4 диктует необходимость скрупулезного подбора его дозы, поскольку она может существенно варьировать в зависимости от причины гипотиреоза, а также от таких факторов, как сопутствующие заболевания и прием ряда лекарственных препаратов. Как передозировка, так и хронический прием недостаточной дозы L-T4 может сопровождаться серьезными побочными эффектами. Передозировка с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий [4, 12] и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [14]. Недостаточность дозы L-T4 сопровождается симптомами и проявлениями гипотиреоза. Недостаточность дозы L-T4 может неблагоприятно сказываться на прогнозе пациентов с дифференцированным раком ЩЖ, получающих супрессивную терапию [6].

Подбор дозы L-T4 осуществляется на основании определения уровня ТТГ. В последнее время высказывается мнение о том, что целевой уровень ТТГ для пациентов с гипотиреозом желательно снизить

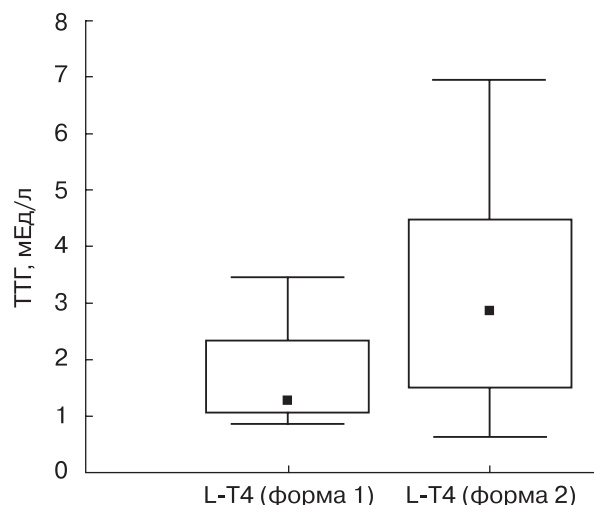


Рис. 2. Динамика уровня ТТГ исходно (при приеме формы 1) и через 2 мес после перехода на прием формы 2 L-T4 в той же дозе (Me, 1-й, 3-й квартили; мин., макс.).

до интервала 0,5–2,0 мЕд/л [9]. Узость этого целевого диапазона ТТГ в сочетании с опять же низким терапевтическим диапазоном L-T4, *то есть интервалом между недостаточной дозой и дозой, вызывающей передозировку*, может создать определенные проблемы с подбором заместительной терапии — *в узкий интервал сложнее “попасть”*. В этой ситуации даже минимальное изменение биодоступности препарата может привести к тому, что ТТГ выйдет за пределы

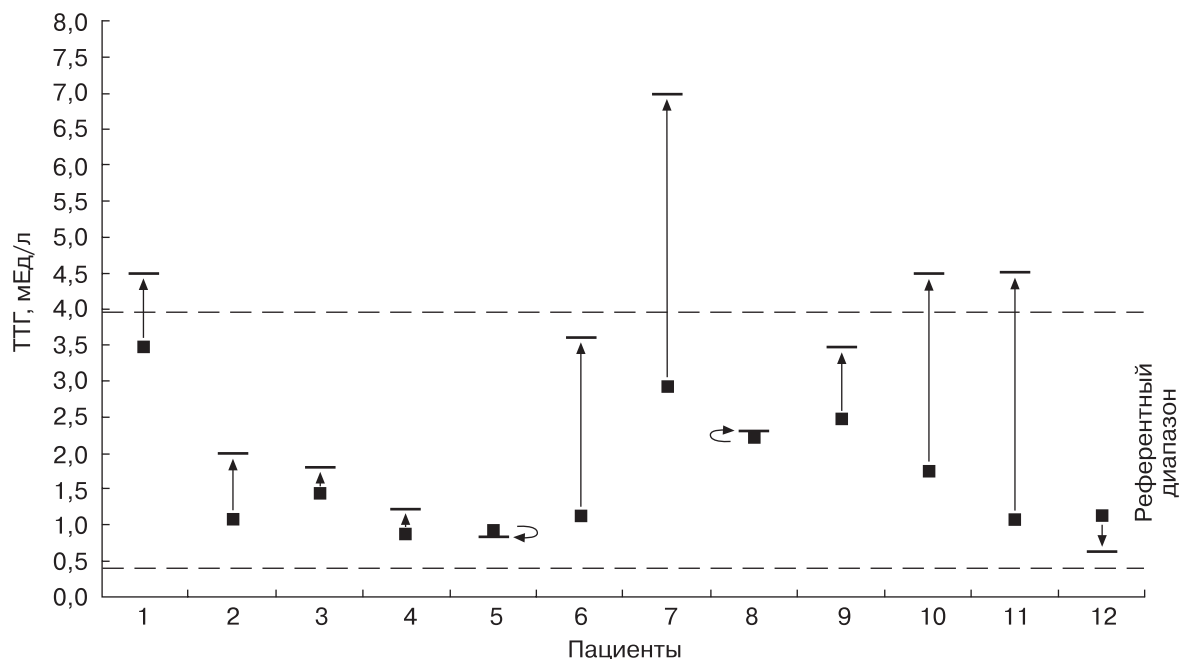


Рис. 3. Динамика уровня ТТГ у отдельных пациентов исходно (при приеме формы 1) и через 2 мес после перехода на прием формы 2 L-T4 в той же дозе.

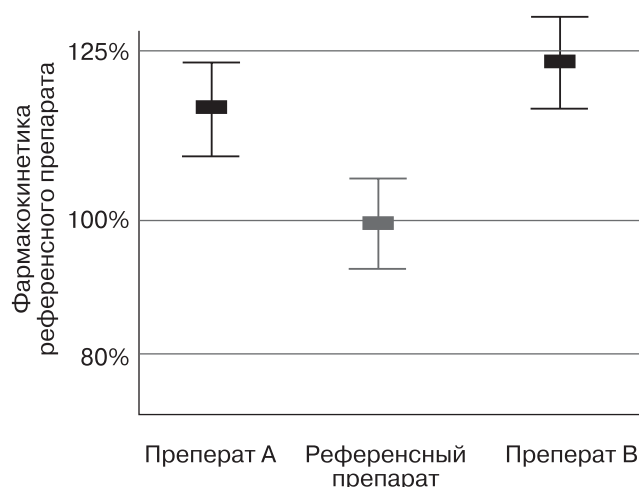


Рис. 4. Оценка биоэквивалентности по протоколу FDA. Препарат А — биоэквивалентен референсному, поскольку 90% доверительный интервал его AUC попадает между 80 и 125% доверительным интервалом для AUC референсного препарата.

Препарат В — не биоэквивалентен референсному.

целевого или даже принятого референсного диапазона.

Чтобы более полно представить эту проблематику, в отношении которой до сих пор нет единого мнения [5, 13], разберемся в определениях. Понятие **“биоэквивалентность”** введено Администрацией по питанию и лекарственным препаратам США (Food and Drug Administration — **FDA**) для описания двух и более лекарственных препаратов с одним и тем же активным веществом, которые достигают основного места действия в организме в одинаковом количестве и оказывают на него одинаковый эффект с одинаковой силой. Официальным определением биоэквивалентности является “отсутствие значимых отличий количества и эффектов активных ингредиентов или активных компонентов фармацевтических препаратов, в которых они оказываются доступными в месте их действия при условии назначения в одних и тех же молярных дозах и при одних и тех же условиях”.

Биоэквивалентность следует отличать от фармацевтической и терапевтической эквивалентности. **Фармацевтически эквивалентными** считаются препараты, содержащие одни и те же активные ингредиенты, одну и ту же форму дозировки и путь введения. При этом они могут иметь различную форму, механизм высвобождения ингредиентов и упаковку. (Изученные в нашем исследовании старая и новая формы L-T4 фармацевтически эквивалентны). **Терапевтическая эквивалентность** — это комплексное понятие, которое объединяет фармацевтическую эквивалент-

ность, биоэквивалентность, доказанную эффективность и безопасность (одинаковый клинический эффект и профиль безопасности), соответствие Good Manufacturing Practice (GMP) [3]. Рейтинг терапевтической эквивалентности публикуется FDA [16].

С определением биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности препаратов L-T4 проблем очень много, как технических, так и идеологических. Во-первых, как указывалось, **отсутствует эталонный препарат**, в том числе и потому, что L-T4 идентичен эндогенному гормону. В связи с этим, даже если два препарата будут иметь разную фармакокинетику и соответственно они не будут эквивалентными, возникает вопрос: какой из них лучше? Очевидно, что каждый сохранит за собой право претендовать на это. Во-вторых, технические сложности, которые связаны с тем, что оценить эффект препарата, идентичного эндогенному гормону на тканевом уровне (в какой именно ткани?), на сегодняшний день невозможно. Относительно недавно FDA опубликовала специальный протокол оценки биоэквивалентности препаратов L-T4 [15]. Фактически она подразумевала оценку фармакокинетики препарата. Протокол заключался в следующем.

- Включенные в исследование добровольцы должны иметь нормальную функцию ЩЖ.

- L-T4 назначается в дозе 600 мкг (меньшая доза не приводит к достаточному для оценки фармакокинетики повышению уровня T4 в крови).

- В исследовании с перекрестным дизайном за периодом назначения одного препарата должен следовать “отмывочный” период минимальной продолжительностью 35 дней (5 периодов полужизни L-T4).

- В исследовании оценивается суточная площадь под кривой (AUC) для общего T4 и общего T3. Данные подвергаются лог-трансформации).

- Уровень ТТГ не может использоваться показателем для оценки биоэквивалентности препаратов левотироксина, поскольку этот параметр сильно варьирует и зависит от многих дополнительных факторов, **то есть в нашем исследовании биоэквивалентность не оценивалась.**

- Препараты оцениваются как биоэквивалентные, если 90% доверительный интервал средних геометрических AUC и максимальных концентраций (C_{max}) изучаемых показателей находится между 0,8 и 1,25, что свидетельствует о том, что они не отличаются друг от друга более чем на 20% в обе стороны (рис. 4).

Спустя некоторое время оказалось, что этот протокол не лишен существенных недостатков [11]. Так, его использование не позволило отличить биодоступность двух доз **одного и того же препарата**, отличающихся на 12,5–33% (400 и 450 мкг; 400

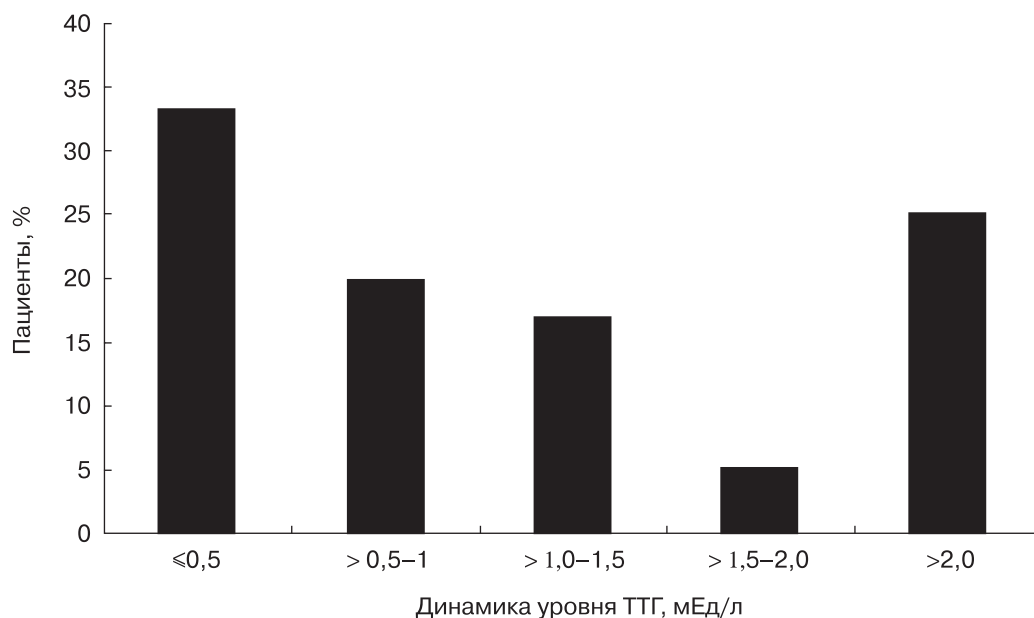


Рис. 5. Динамика уровня ТТГ у пациентов после смены препарата L-T4.

и 600 мкг). В связи с этим был сделан вывод о том, что у препаратов L-T4, которые с успехом использовались до 2002 г., отличия биоэквивалентности могли достигать 33%. После проведения дополнительных расчетов отличия биоэквивалентности одного и того же препарата в разных дозах все равно достигали 12,5% [11]. В настоящее время основными экспертами и в последних обзорах по этому вопросу делается вывод о том, что предложенные на сегодняшний день протоколы и методы оценки биоэквивалентности препаратов L-T4 несовершенны, поскольку не могут дифференцировать продукты, отличающиеся по биодоступности на 12,5% и более, что в случае препаратов с **узким терапевтическим диапазоном** расценивается неудовлетворительно [5, 13].

Но не хотелось бы сгущать краски как минимум потому, что современные препараты L-T4 позволяют прекрасно компенсировать гипотиреоз у подавляющего большинства пациентов, несмотря на некоторые отличия в биодоступности, преодолеть которые в ближайшее время вряд ли удастся. Так, по данным FDA, при сравнении препаратов L-T4, которые распространены в США, биодоступность L-T4 компании Sandoz на 12,5% больше, чем у Synthroid (Abbott Laboratories), но на 2,3% меньше, чем у Levoxyl (King Pharmaceuticals). В то же время Synthroid на 9% менее биодоступен, чем L-T4 компании Mylan Laboratories и на 3% менее биодоступен, чем L-T4 компании Lannett [10]. Позволяют ли эти данные рассуждать о качестве того или иного из перечисленных препаратов? Очевидно, нет. Как минимум в связи с отсутствием общепринятого референсного пре-

парата, не говоря уже об упоминавшихся технических сложностях.

Возвращаясь к нашему исследованию, его результаты были вполне предсказуемы: столь значительное изменение состава таблетки L-T4 отразилось на его биодоступности. **Фактически перед нами новый препарат L-T4.** Свидетельствует ли тот факт, что при переводе со старого препарата на новый у части пациентов декомпенсировался гипотиреоз о худшем качестве нового препарата, — совершенно нет. Это закономерно и неизбежно происходит у некоторых больных при переводе с одного препарата на другой. Так, на рис. 5 представлен анализ изменений уровня ТТГ, который произошел при смене препарата L-T4, использовавшегося для заместительной терапии гипотиреоза. В ретроспективный анализ вошли 196 пациентов с гипотиреозом, который был стабильно компенсирован на фоне приема одного из препаратов L-T4 (ТТГ в пределах 0,5–5,1 мЕд/л). В дальнейшем они были переведены на другой препарат L-T4 в той же дозе (**дизайн аналогичен нашему исследованию**). Уровень ТТГ исследовался через 90 дней после смены препарата. В результате у 25% пациентов динамика уровня ТТГ превысила 2 мЕд/л, а у 67% пациентов — 0,5 мЕд/л [8, 11]. В нашем исследовании мы отметили сходную среднюю динамику уровня ТТГ (см. табл. 2, *крайний правый столбец*).

Следует отметить, что при сравнении уровня ТТГ до и после перехода на прием новой дозировки в целом отмечена тенденция к его повышению. Говорит ли это о том, что новый препарат менее качест-

венный? Безусловно, нет. Это опять же говорит только о том, что мы имеем другой препарат. Кроме того, в клинической практике будет немало пациентов, у которых при переходе на новую дозировку уровень ТТГ снизится. Такие пациенты были и у нас (№№ 5 и 12). Хотелось бы указать еще на одну деталь. В широкой клинической практике новая форма “L-тироксина-Берлин-Хеми” используется уже более полугода. При этом если не большинство, то существенная часть клиницистов не заметила этой замены, продолжая рутинный подбор дозы препарата, который, можно не сомневаться, как правило, достигал цели.

В итоге мы можем сделать один практически важный вывод, который хорошо известен эндокринологам. Недавно вышедшие совместные рекомендации Американской ассоциации клинической эндокринологии и Американской тиреоидологической ассоциации содержат следующее положение: “При обучении пациентов с гипотиреозом следует обсудить проблему смены препарата L-T4. Пациента следует предупредить, чтобы он обращал внимание на форму таблетки, ее цвет и инструкцию по применению для того, чтобы избежать неожиданной смены препарата. При переводе пациента с одного препарата L-T4 на другой необходимы контроль уровня ТТГ через 6–8 нед и при необходимости соответствующая коррекция дозы” [2].

Вывод

После перевода пациента с гипотиреозом со старой формы препарата “L-тироксин-Берлин-Хеми” на новую возможно некоторое изменение качества компенсации заболевания, которое может потребовать изменения дозы препарата, как в сторону увеличения, так и уменьшения. В связи с этим через 6–8 нед, как и при замене любого препарата L-T4 на другой, рекомендуется дополнительное контрольное исследование уровня ТТГ.

Список литературы

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. М.: РКИ Северо-пресс, 2002. (2-е изд., 2004).
2. American Association of Clinical Endocrinologists, the Endocrine Society and the American Thyroid Association (2005) Joint position statement on the use and interchangeability of thyroxine products (http://www.thyroid.org/professionais/advocacy/04_12_08_thyroxine.html и <http://www.thyroid.org/professionais/education/bioequivalence.html>).
3. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 23rd ed. 2003. FDA/CDER (<http://www.fda.gov/cder/ob/docs/preface/ecpreface.htm>)
4. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart // Ann. Intern. Med. 2002. V. 137 P. 904–914.
5. Blakesley V.A. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate // AAPS J. 2005. V. 30. P. 42–46.
6. Braverman L.E., Utiger R.D. /Eds. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins: 2000.
7. Carr D., McLeod D.T., Parry G., Thornes H.M. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment // Clin. Endocrinol. 1988. V. 28. P. 325–333.
8. Data on file. Abbott Laboratories, 2003.
9. Demers L.M., Spencer C.A. NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines – Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. P. 1–126.
10. FDA (2006). DrugsFDA (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm).
11. FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science. Briefing Document- Levothyroxine Bioequivalence. Advisory Committee Meeting. March 12–13, 2003 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3926B1_02_AAbbott%20.doc
12. Helfand M., Redfern C.C. Screening for thyroid disease: an update // Ann. Intern. Med. 1998. V. 129. P. 144–158.
13. Hennessey J.V. Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards // Nature Clinical Practice Endocrinol. Metab. 2006. V. 2. P. 474–475.
14. Paul T.L., Kerrigan J., Kelly A.M. et al. Long-term thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women // JAMA. 1988. V. 259. P. 3137–3141.
15. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Levothyroxine sodium tablets-in vivo pharmacokinetic and bioavailability studies and in vitro dissolution testing. Dec. 2000 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/3645fnl.pdf>).
16. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Office of Pharmaceutical Science, Office of Generic Drugs. Electronic Orange Book. (<http://www.fda.gov/cder/ob>), 2003.