

Взаимозаменяемость препаратов левотироксина

Г. И. Городецкая, Е. А. Сокова, О. В. Муслимова, Т. В. Александрова,
И. А. Мазеркина, С. Г. Руднев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 11.07.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Подготовлен обзор данных литературы и нормативных документов по безопасному и эффективному использованию препаратов левотироксина, который имеет менее чем двукратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови. Рассмотрена проблема замены препаратов левотироксина, которые могут проявлять терапевтическую неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности. Представлены результаты исследований взаимозаменяемости препаратов левотироксина в различных странах. Сформулирована необходимость совершенствования системы координации производства и клинического использования препаратов левотироксина, что в перспективе позволит достичь соответствия воспроизведенных препаратов референтным.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; воспроизведенные препараты; препараты левотироксина натрия.

Библиографическое описание: Городецкая ГИ, Сокова ЕА, Муслимова ОВ, Александрова ТВ, Мазеркина ИА, Руднев СГ. Взаимозаменяемость препаратов левотироксина. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 33–40.

Левотироксин натрия (Levothyroxine sodium) является действующим веществом препаратов, входящих в пятерку самых продаваемых в мире. Это лекарственное средство имеет менее чем двукратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови, поэтому его безопасное использование требует индивидуального дозирования.

Проблема взаимозаменяемости препаратов левотироксина реально существует, и связана она во многом со сложностью организации и функционирования системы поддержания эутиреоидного статуса организма, с производством препаратов (как с основными действующими веществами, так и со вспомогательными веществами), с определением биоэквивалентности (ширина приемлемого диапазона различий, при котором препараты считаются эквивалентными).

ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ЭУТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

Эндогенные тиреоидные гормоны Т4 (3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин) и Т3 (3,5,3'-трийодтиронин) являются единственными биологически активными веществами в организме человека, содержащими йод. Основная масса йода поступает из пищевых продуктов, всасывается в тонком кишечнике и попадает в кровь в виде йодида. Обычно концентрация йодида в крови очень мала (15–30 нмоль/л), но щитовидная железа активно захватывает его с помощью специфического мембранного белка переносчика Na^+/I^- , благодаря чему концентрация йодида в тироцитах в десятки раз больше, чем в плазме [1]. Котранспорт Na^+/I^- характерен для слюнных желез, слизистой желудка, средней части тонкой кишки, сосудистых сплетений желудочков мозга, молочных

желез, кожи, плаценты, что приводит к накоплению йодида в этих тканях [2]. В щитовидной железе происходит окисление йодида и йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина (семейство сериновых гидролаз), составляющего основу коллоида фолликулов щитовидной железы. Процесс происходит с участием тиреопероксидазы (ТПО), трансмембранного гликопротеина, фермента класса оксидоредуктаз, использующего перекись водорода в качестве окислителя, при этом увеличивается концентрация внутриклеточного кальция [3]. Помимо тиреоглобулина ТПО может йодировать и другие белки. Т4 образуется в основном в N-концевой области тиреоглобулина, Т3 — в C-концевой области. Скорость синтеза на разных концах молекулы тиреоглобулина зависит от количества доступного йодида и уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) [4]. ТТГ секретируется импульсно, достигая максимума в вечерние и ночные часы, действуя на рецепторы ТТГ на мембране тироцитов. Если йода не хватает, синтез тиреоидных гормонов снижается, возрастает (по механизму отрицательной обратной связи) секреция ТТГ, и происходит гиперплазия щитовидной железы. В этих условиях трансмембранный градиент йодида в тироцитах может увеличиться в десять раз. При низком уровне йодида образуется больше монойодтирозина [5]. Образование монойодтирозина способствует повышению продукции Т3, дефицит дийодтирозина может привести к нарушению синтеза обоих гормонов. Т3 в щитовидной железе образуется не только путем синтеза, но и за счет дейодирования Т4 в положении 5' [6]. Превращение Т4 в Т3 осуществляет фермент 5'-дейодиназа типа I, находящийся в печени, почках и щитовидной железе; с ее помощью образуется Т3, работающий в большинстве периферических тканей. При гипотиреозе активность 5'-дейодиназы типа I снижается. 5'-дейодиназа типа II присутствует в головном

мозге, гипофизе, миокарде и скелетных мышцах. Она обеспечивает внутриклеточное образование ТЗ в этих тканях. Сродство 5'-дейодиназы типа II к субстрату на несколько порядков выше, чем у 5'-дейодиназы типа I. При гипотиреозе активность фермента возрастает, за счет чего регулируется выработка ТЗ в головном мозге, гипофизе, сердце [7]. Это становится критичным для пациентов с полиморфизмом гена, кодирующего синтез дейодиназы типа II СС-аллель rs225014, что ассоциируется со снижением уровня ТЗ. Для полиморфизма С-аллель rs2235544 характерно усиление активности фермента дейодиназы типа I и увеличение образования ТЗ [8, 9]. Клиническая эффективность тиреоидных гормонов определяется, помимо структурных различий ТЗ и Т4, скорости превращения Т4 в ТЗ, высоким сродством к белкам. Тироксинсвязывающий глобулин, основной переносчик тиреоидных гормонов, прочно связывается с Т4, намного слабее с ТЗ. Другой переносчик, транстиретин (тироксинсвязывающий преальбумин) связывается только с Т4. Концентрация транстиретина в крови выше, чем концентрация тироксинсвязывающего глобулина. При насыщении переносчиков Т4 может связываться с альбумином, но с меньшим сродством. Т4 связывается с апопротеинами ЛПВП2 и ЛПВП3. Из-за различия в константах ассоциации с белками Т4 и Т3 периоды полувыведения ($T_{1/2}$) этих гормонов отличаются в 10–100 раз. Свободные гормоны, способные вступать во взаимодействие со специфическими рецепторами, составляют малую часть от общего количества тиреоидных гормонов — около 0,03 % для Т4 и 0,3 % для ТЗ [10]. $T_{1/2}$ Т4 составляет 6–8 суток, сокращаясь при тиреотоксикозе до 3–4 суток, при гипотиреозе возрастая до 9–10 суток, что является отражением способности к метаболизму и высвобождению из связи с белками-переносчиками. ТЗ имеет меньшее сродство к белкам, поэтому его $T_{1/2}$ составляет всего около 1 суток. Т4 и ТЗ связываются в печени с глюкуроновой кислотой или сульфатом и выводятся с желчью, участвуя в кишечно-печеночном кругообороте (циркуляции): в кишечнике конъюгированные гормоны гидролизуются и вновь всасываются. Часть конъюгированных гормонов достигает толстой кишки, после гидролиза они выделяются с калом в свободном виде. У здорового человека в сутки образуется 70–90 мкг Т4 и 15–30 мкг ТЗ, при этом около 20 % ТЗ секретируется щитовидной железой, а более 80 % является результатом дейодирования Т4 в периферических тканях. При дейодировании Т4 в положении 5 образуется метаболически неактивный реверсивный ТЗ (3,3',5'-трийодтиронин).

В норме около 41 % Т4 превращается в ТЗ, около 38 % — в реверсивный ТЗ (неактивный), а оставшиеся 21 % конъюгируются в печени и выводятся с желчью. Концентрация Т4 в плазме составляет 4,5–11 мкг%, ТЗ — 60–180 нг%.

Свободные тиреоидные гормоны, в основном ТЗ, взаимодействуют с высокоаффинными внутриклеточными рецепторами, изменяя их сродство к ТЗ-чувствительным регуляторным элементам, влияя на экспрессию тех или иных генов. От уровня ТЗ зависит секреция тиролиберина гипоталамусом и плотность рецепторов тиролиберина на тиреотропных клетках аденогипофиза [11]. Активная форма ТЗ напрямую усиливает синтез кардиоспецифических белков и тем самым обеспечивает усиление сократительной функции сердца. Также имеются сведения и о внеядерном действии гормонов непосредственно на цитоплазматическую мембрану и органеллы клетки. Установлено, что ТЗ и в меньшей степени Т4 способны увеличивать плотность бета-адренорецепторов на поверхности клеток сердечной мышцы [12]. Рецепторы к Т4 расположены в основном в передней доле гипофиза и ядрах гипоталамуса. Через их активизацию реализуется механизм отрицательной обратной связи щитовидной железы. Аффинность рецепторов к Т4 в периферических тканях в 6–10 раз ниже, чем к ТЗ, поэтому активация этих рецепторов осуществляется только в случаях очень низкого уровня ТЗ и/или очень высокого уровня Т4 в крови [13].

Таким образом, в условиях тиреоидного дефицита активизируются все механизмы получения ТЗ, обеспечивая оптимальный синтез белка при повышенной чувствительности тканей к тиреоидным гормонам и катехоламинам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА

Основным показанием к применению тиреоидных гормонов является гипотиреоз.

Диагноз гипотиреоза устанавливается на основании соотношения уровней ТТГ и Т4 свободного, что определяет клинический вариант течения (табл. 1).

Показатель ТТГ представляется особенно важным в отношении кардиоваскулярных рисков: частота ишемической болезни сердца при субклиническом гипотиреозе (СГ) растет пропорционально увеличению ТТГ ($p < 0,001$) вне зависимости от возраста, пола, имеющейся сердечно-сосудистой патологии [14].

Успешному лечению СГ препятствует то, что доказана обратная связь между ТТГ и риском возник-

Таблица 1

ДИАГНОСТИКА ВАРИАНТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Лабораторные показатели		Субклинический вариант	Манифестный вариант		Осложнения
Гормоны	Норма		Декомпенсированный	Компенсированный	
ТТГ (МЕ/л)	0,4–4,0	>4,0 и <10,0	≥10,0	медикаментозная клиничко-лабораторная ремиссия	на фоне декомпенсации возникают тяжелые и угрожающие жизни синдромы*
Т4	по нормам лаборатории	в пределах нормы	ниже нормы		

* Осложнения гипотиреоза — выпот в плевральную, перикардальную и брюшную полости, сердечная недостаточность, вторичная аденома гипофиза, гипотиреоидная кома, кретинизм

новения фибрилляции предсердий [15]. Коррекция тиреоидного дефицита в группе людей старше 55 лет проводится крайне осторожно, так как дополнительное введение в организм йода, свободного Т3 или большого количества Т4 может вызвать аритмию. При заместительной терапии уровень ТТГ изменяется в ответ на интегральное действие экзо- и эндогенного левотироксина через 6–8 недель после изменения дозы. По стандартам при гипотиреозе контроль проводится 1 раз в 3 месяца при подборе дозы, для наблюдения — раз в 6 месяцев. У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью с малых доз — с 12,5 мкг/сутки, дозу увеличивают до поддерживающей на 12,5 мкг/сутки каждые 2 недели.

Чувствительность системы тиреоидной адаптации демонстрирует работа по выявлению нарушения ритма секреции гормонов при сохранении их нормальных значений в единицу времени. Даже небольшой сдвиг параметров суточной активности щитовидной железы может оказывать существенное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлено, что в группе пациентов с аритмией диапазон колебаний ТТГ меньше, чем в группе сравнения. Оказалось, что чем меньше длительность заболевания гипертирозом у пациентов, тем у них наблюдается значимо более узкий интервал колебаний ТТГ. У пациентов с наименьшим стажем гипертириоза отмечались относительно низкие утренние и вечерние концентрации ТТГ [16].

По сравнению с контролем, женщины фертильного возраста с СГ, не имеющие кардиального анамнеза, в большей степени предрасположены к развитию дислипидемий, окислительного стресса, диастолической и эндотелиальной дисфункций, анемий и нарушений обмена железа. Начальные проявления этих нарушений чаще возникают при значениях ТТГ в диапазоне 4,4–5,85 мЕд/л. Уровень ТТГ более 5,25 мЕд/л может рассматриваться как предиктор развития ассоциированных с СГ кардиоваскулярных изменений [17]. Со снижением тиреоидного статуса у женщин связаны проблемы фертильности, невынашиваемости беременности [18] и врожденного гипотиреоза [19]. Целью заместительной терапии при этом является создание условий оптимального снабжения тканей организма Т3.

Кроме заместительной терапии, препараты левотироксина в высоких дозах (максимально переносимых концентраций) используются с целью достижения супрессивного действия на ТТГ у больных, получавших лечение по поводу раковых заболеваний щитовидной железы. Применение тиреоидных гормонов в каждой нозологической и возрастной группе имеет свои особенности, что находит отражение в постоянно уточняющихся и изменяющихся рекомендациях [20].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА И ЛИОТИРОНИНА

Попытки лечения пациентов только препаратами лиотиронина, синтетического аналога Т3, на практике оказались менее удачными, чем результаты использования левотироксина. После подкожного введения большой дозы лиотиронина изменения мета-

болизма могут быть зарегистрированы уже через 4–6 ч, при этом для достижения терапевтического эффекта необходимо вводить препарат несколько раз в сутки, а пики концентраций обычно выходят в диапазон токсического действия. Схожие проблемы возникают и при использовании таблетированных форм. При исходном снижении на 40 % основной обмен может нормализоваться уже через сутки. Эффект достигает максимума в течение 2 суток, затем постепенно снижается, уменьшаясь наполовину за 8 суток. Для получения сопоставимого результата доза левотироксина должна быть в 4 раза больше, с максимумом примерно через 9 суток, уменьшаясь наполовину к концу второй недели. В обоих случаях действие гормонов продолжается значительно дольше, чем их можно обнаружить в крови (Т_{1/2} лиотиронина составляет примерно сутки, а левотироксина — 7 дней).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АБСОРБЦИЮ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА

Левотироксин натрия является, по сути, пролекарством. Его активность в таблетированной форме хорошо изучена. При приеме внутрь левотироксин всасывается в тонкой и подвздошной кишке в течение 3 часов; его биодоступность не всегда одинакова и составляет 50–80 % (по некоторым данным до 90 %) [21]. Максимум всасывания происходит натощак и зависит от кислотности желудочного сока, что имеет значение для растворения таблетки, удаления ионов натрия и превращения левотироксина в липофильную молекулу [22]. На фармакокинетику препаратов левотироксина влияют заболевания ЖКТ (гастрит, атрофический гастрит), ассоциированные с увеличением pH содержимого желудка и присутствием *Helicobacter pylori*. Это приводит к изменению ионизации и пространственной конфигурации молекулы левотироксина, ухудшает всасывание и в результате требует введения большей дозы левотироксина (от 22 до 34 %) [23]. К настоящему времени получены данные в результате клинических исследований в группах больных с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом и сопутствующим заболеванием — целиакией. Пациенты, не соблюдающие аглютеновую диету, требуют увеличения дозы Т4 в 2 раза [24]. При ферментопатиях (дефицит лактазы) непереносимость лактозы также может привести к повышению потребности в препарате Т4 [25]. Нарушение переваривания лактозы приводит к бактериальной ферментации, влияет на осмос и ускоряет перистальтику, что, в свою очередь, сокращает время контакта между лактозой и ферментами и далее уменьшает гидролиз лактозы [26]. Конституциональная лактазная недостаточность населения России составляет 16–18 % [27], с максимумом проявления у детей младшего возраста.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ВХОДЯЩИЕ В ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОТИРОКСИНА, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АБСОРБЦИЮ

Проблема использования лактозосодержащих компонентов в качестве вспомогательных веществ в производстве лекарственных средств пристально изучается. Так, по результатам исследования, проведенного в Великобритании на препаратах, применяе-

мых в гастроэнтерологии, сделан вывод о том, что присутствие лактозы в таблетке может быть значимо для абсорбции и носит дозозависимый характер [28]. Многие препараты левотироксина содержат лактозу. В России это Эутирокс, Баготирокс, L-Тироксин-Фармак, L-Тироксин-Акри. Интересны результаты исследования препаратов левотироксина в условиях ускоренного искусственного старения: содержание лактозы приводило к накоплению влаги на 0,8–5,0 % и потере активности левотироксина на 30 %. Таблетки с лактозой безводной, крахмалом или микрокристаллической целлюлозой не соответствовали требованиям Фармакопеи США при проведении испытаний для 3 месяцев хранения при температуре 40 °C и 75 % относительной влажности [29, 30]. Таблетки, изготовленные с двухосновным фосфатом кальция или с маннитом, отвечали требованиям испытаний для 3 месяцев хранения, но не для 6 месяцев. Таблетки, изготовленные с двухосновным фосфатом кальция и основным модификатором pH (карбонат натрия, бикарбонат натрия или оксид магния), отвечали требованиям Фармакопеи США как для 3, так и для 6 месяцев хранения. Был сделан вывод, что использование основных модификаторов pH является потенциальным методом для улучшения стабильности таблеток левотироксина натрия [29]. Для улучшения стабильности таблеток левотироксина натрия не все производители исключают лактозу из состава таблеток. Разработчики таблеток L-Тироксин-Акри выбрали в качестве референтного препарата L-Тироксин 100 фирмы «Берлин-Хеми». В таблетках препарата сравнения L-Тироксин 100 фирмы «Берлин-Хеми» в качестве концентрата использовался Лактоксин — специальным способом приготовленная смесь натрия левотироксина и лактозы моногидрата. Была разработана технология получения таблеток L-Тироксин-Акри 100 мкг методом прямого прессования, включающая три стадии: приготовление смеси натрия левотироксина с лактозы моногидратом 200 мешков (по сравнению с 80 мешками), получение из нее массы для таблетирования путем добавления Лудипресса LCE и магния стеарата, таблетирование. Таблетная масса, приготовленная с Лудипрессом LCE, имела лучшую сыпучесть, чем с лактозы моногидратом за счет меньшей электризуемости его

частиц, которые по размеру были больше (100–350 мкм), чем у используемых видов лактозы моногидрата (80–200 мкм), что обеспечило более равномерное распределение субстанции в массе. Кроме того, таблетки с Лудипрессом имели высокие значения прочности и растворения. После хранения в течение 2 лет в естественных условиях таблетки с лактозой «zeraгох» приобрели интенсивный кремовый оттенок, в то время как таблетки с лактозой «flow las» и Лудипрессом не изменили внешнего вида. На основании результатов Лудипресс LCE был выбран для получения таблеток левотироксина натрия в качестве формообразующего компонента. В промышленных условиях было изучено влияние на качество таблеток основных параметров таблетирования: давления прессования и скорости вращения ротора. На основании полученных результатов исследований был предложен состав таблеток L-Тироксин-Акри 100 мкг: натрия левотироксин — 0,0001 г, лактозы моногидрат — 0,0099 г, Лудипресс — 0,0890 г, магния стеарат — 0,001 г. Масса таблетки — 0,1 г. По результатам изучения стабильности препарата в естественных условиях был увеличен срок его годности с 2 до 3 лет. С целью унификации методов стандартизации препарата использовали ВЭЖХ. Было предложено нормировать содержание примеси лиотиронина на уровне 2,0 %, что соответствует требованиям Фармакопеи США [29, 31, 32]. Работа завершилась регистрацией препарата 07.08.2007 г. [33]. Параллельно компания «Берлин-Хеми/А. Менарини», проводившая работу по усовершенствованию препарата, исключила лактозу из вспомогательных веществ, используемых в производстве левотироксина, заменив ее на двухосновный фосфат кальция [33]. Результаты сравнения препаратов, содержащих лактозу или фосфат кальция, были опубликованы в 2007 году [34].

СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА

В связи с тем, что первый синтетический препарат и первые воспроизведенные препараты левотироксина появились в США, эта страна к настоящему времени выработала систему мер по подтверждению взаимозаменяемости. Оригинальным препаратом является Синтроид («Boots/Knoll Pharmaceuticals»

Таблица 2

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЕ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ

Торговое название препарата левотироксина натрия	Производитель	Состав вспомогательных веществ в одной таблетке левотироксина натрия
Эутирокс	«Мерк КГаА»	крахмал кукурузный — 25 мг желатин — 5 мг кроскармеллоза натрия — 3,5 мг магния стеарат — 0,5 мг лактозы моногидрат
L-Тироксин Берлин-Хеми	«Берлин-Хеми/А. Менарини»	кальция гидрофосфат водный МКЦ карбоксиметилкрахмала натриевая соль (тип А) декстрин глицериды длинноцепочечные парциальные
L-Тироксин-Акри	ХФК ОАО «Акрихин»	сахар молочный лудипресс магния стеарат

(Knoll), в настоящее время «Abbott Laboratories» (Abbott)). Кроме него на рынке США присутствуют как минимум 5 препаратов левотироксина.

В «Оранжевой книге» лекарственных препаратов, для которых имеется наличие теоретических или доказанных в клинических исследованиях проблем биоэквивалентности, препараты левотироксина разделены на подгруппы, имеющие порядковый номер. Внутри подгруппы взаимозаменяемость доказана, препараты из разных подгрупп не взаимозаменяемы. При этом внутри подгруппы референтным становится не обязательно оригинальный препарат, а тот, с которым можно сравнивать наибольшее количество препаратов [35]. Американские тиреологидологи считают, что параметры биоэквивалентности левотироксина меняются в зависимости от внутрисубъектной вариабельности референтного продукта («reference-scaled ABE»). Если референтная вариабельность составляет 10 % и менее, тогда пределы биоэквивалентности масштабируются по референтному препарату и составляют 90–111,11 % [36], в настоящее время этот диапазон уменьшен до 95–105 % [37].

В России оригинальный препарат левотироксина не зарегистрирован. Первым в стране был зарегистрирован (01.11.1990 г.) L-Тироксин Берлин-Хеми («Берлин-Хеми АГ», Германия), затем Эутирокс («Merck KGaA») (24.04.1992 г.) [38]. По объемам продаж на 2012 год L-Тироксин Берлин-Хеми занимал 59 % доли рынка, Эутирокс — 29,9 %, объемы продаж препаратов других производителей были существенно ниже [39]. Оба эти препарата позволяют получать малый шаг изменения дозы, но эти шаги не всегда сопоставимы, например, Эутирокс выпускается в форме таблеток, содержащих 88 мкг левотироксина, L-Тироксин Берлин-Хеми доступен в дозировке 75 мкг. При этом все препараты левотироксина имеют следующие общие характеристики:

- микродозирование;
- широкий диапазон доз (от 25 мкг до 200 мкг);
- технология производства препаратов позволяет сохранить точность дозировки при делении таблетки.

Суточная доза определяется индивидуально, в зависимости от показаний.

При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин назначают в дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сутки; у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 0,9 мкг/кг/сутки. Существуют рекомендации по дозированию у детей в зависимости от возраста, беременных, пациентов на супрессивной терапии.

Особенностью является прием утром натощак, минимум за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая таблетку половиной стакана воды. Строгой является рекомендация при смене препарата левотироксина проводить дополнительный контроль уровня ТТГ. Это универсальный на данном этапе способ оптимизации применения левотироксина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в статье данные свидетельствуют о невозможности на современном этапе безопасного и эффективного использования препаратов левотирок-

сина разных производителей без контроля ТТГ. Так как этот контроль помогает оценить результат не сразу, а спустя несколько недель, рекомендуется не менять принимаемый препарат конкретного производителя. Помимо уровня ТТГ, опытные эндокринологи при выборе препарата для лечения гипотиреоза учитывают показатели качества жизни пациентов [40]. Это создает определенные сложности для поликлиник и аптек, но это самый логичный способ помочь пациенту. Необходимо усовершенствовать и унифицировать процесс производства, обращая особое внимание на присутствие йодсодержащих примесей, а также усилить систему контроля за качеством препарата при приближении окончания срока его хранения. При проведении клинических исследований по определению биоэквивалентности надо учитывать актуальные рекомендации [37]. Клинические исследования препаратов левотироксина рекомендуется проводить в соответствии с методическими рекомендациями «Руководства по проведению клинических исследований лекарственных средств», изданного ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [41].

Таким образом, для получения максимально приближенных результатов при переходе с препарата на препарат, выпускаемый другой компанией, необходимы совместные действия производителей левотироксина, исследователей биоэквивалентности, практикующих врачей, преподавателей медицинских и фармацевтических учебных заведений, работников аптек. Особое внимание необходимо уделять информированию пациентов по вопросам надлежащего использования лекарственного средства.

Вопрос взаимозаменяемости препаратов левотироксина в России пока остается открытым.

Необходимо совершенствовать систему координации производства и клинического использования препаратов левотироксина, что в перспективе позволит добиться соответствия воспроизведенных препаратов референтным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na^+/I^- symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem.* 1997; 272: 27230–8.
2. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological Reviews* 2000; 80(3): 1083–105.
3. Boron WF. *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2003.
4. Dunn JT, Ray SC. Changes in the structure of thyroglobulin following the administration of thyroid-stimulating hormone. *J Biol Chem.* 1975; 250: 5801–7.
5. Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* 1968; 83: 1193–8.
6. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metab Clin Exp.* 1984; 33: 379–92.
7. Leonard JL, Kohrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid*. 8th ed. Lippincott, Philadelphia; 2000.
8. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the *DIO2* gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1623–9.
9. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JR, et al. A common variation in *deiodinase 1* gene *DIO1* is associated

- with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3075–81.
10. Mendel CM. The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model. *Endocrine reviews* 1989; 10(3): 232–74.
 11. Wilber JF, Xu AH. The thyrotropin-releasing hormone gene: cloning, characterization, and transcriptional regulation in the central nervous system, heart, and testis. *Thyroid* 1998; (8): 897–901.
 12. Захаренко ПВ. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Дальневосточный медицинский журнал* 2010; (3): 18–22.
 13. Вейнтрауб БВ, ред. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. М.: Медицина; 2003.
 14. Pearce SHS, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2(4): 215–28.
 15. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345.
 16. Царева ЮО. Особенности дневных колебаний тиреоидных гормонов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2014; 4(3): 232. Available from: <https://goo.gl/783enU>.
 17. Некрасова ТА, Стронгин ЛГ, Леденцова ОВ, Казакова ЛВ. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2014; (2): 16–22.
 18. Bartáková J, Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schöndorfova D, Tešlivcka Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 217.
 19. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 81(1): 50–4.
 20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6): 988–1028.
 21. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid* 2013; 23: 414–9.
 22. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1–8.
 23. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.
 24. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1715–22.
 25. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006; 16: 1171–3.
 26. Ladas S, Papanikos J, Arapakis G. Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. *Gut* 1982; 23: 968–73.
 27. Бельмер СВ, Мухина ЮГ, Чубарова АИ, и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых. *Вопросы детской диетологии* 2004; 2(1): 101–3.
 28. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campell AK. Quantifying the «hidden» lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 677–87.
 29. United States Pharmacopoeia. Available from: <http://www.usp.org>.
 30. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int J Pharm.* 2003; 264(1–2): 35–43.
 31. Emshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. Drug particle shape and size control: A necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2007; 41(1): 40–9.
 32. Емшанова СВ. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. М.; 2007.
 33. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
 34. Фадеев ВВ, Моргунова ТБ. Актуальные вопросы заместительной терапии гипотиреоза. *Фарматека* 2007; (11): 36–40.
 35. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th ed. 2017. Available from: <https://goo.gl/YDrmMM>.
 36. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U. S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004; 14: 486.
 37. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: *Endotext.* 2014.
 38. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
 39. Демидова МА. Проблема взаимозаменяемости препаратов L-тироксина. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 2(22): 8–12. Available from: <https://goo.gl/B1gJxy>.
 40. Мадиярова МШ, Моргунова ТБ, Фадеев ВВ. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2015; 11(1): 22–34.
 41. Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Проскурина ИА, Богданов АН, Городецкая ВВ, Городецкая ГИ. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств, применяемых при патологии щитовидной железы. В кн.: Миронов АН, ред. *Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств.* М.: Гриф и К; 2012. С. 163–76.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Александрова Татьяна Владимировна. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Руднев Станислав Григорьевич. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Городецкая Галина Ивановна: gorodetskaya@expmed.ru

INTERCHANGEABILITY OF LEVOTHYROXINE SODIUM TABLETS

G. I. Gorodetskaya, E. A. Sokova, O. V. Muslimova, T. V. Aleksandrova, I. A. Mazerkina, S. G. Rudnev

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article reviews scientific literature and regulatory documents on safe and efficacious use of levothyroxine medicines. Levothyroxine has less than a twofold difference between the minimal toxic concentration and minimal effective concentration. The article discusses the issue of switching between levothyroxine medicines that can be therapeutically nonequivalent while having proven bioequivalence. The article reviews results of levothyroxine medicines interchangeability studies in different countries. The authors assert the need for improving the coordination of manufacturing and the clinical use of levothyroxine medicines, which will help achieve the equivalence of generic and innovator medicines in the future.

Key words: interchangeability; bioequivalence; therapeutic equivalence; generic medicines; levothyroxine sodium medicines.

For citation: Gorodetskaya GI, Sokova EA, Muslimova OV, Aleksandrova TV, Mazerkina IA, Rudnev SG. Interchangeability of levothyroxine sodium tablets. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 33–40.

REFERENCES

1. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na^+/I^- symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem.* 1997; 272: 27230–8.
2. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological Reviews* 2000; 80(3): 1083–105.
3. Boron WF. *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach.* Elsevier/Saunders; 2003.
4. Dunn JT, Ray SC. Changes in the structure of thyroglobulin following the administration of thyroid-stimulating hormone. *J Biol Chem.* 1975; 250: 5801–7.
5. Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* 1968; 83: 1193–8.
6. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metab Clin Exp.* 1984; 33: 379–92.
7. Leonard JL, Kohrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid.* 8th ed. Lippincott, Philadelphia; 2000.
8. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the *DIO2* gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1623–9.
9. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JR, et al. A common variation in *deiodinase 1* gene *DIO1* is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3075–81.
10. Mendel CM. The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model. *Endocrine reviews* 1989; 10(3): 232–74.
11. Wilber JF, Xu AH. The thyrotropin-releasing hormone gene: cloning, characterization, and transcriptional regulation in the central nervous system, heart, and testis. *Thyroid* 1998; 8(8): 897–901.
12. Zakharenko RV. Clinical aspects of thyroid disease in patients with cardiac pathology. *Dalnevostochny meditsinskiy zhurnal* 2010; (3): 18–22 (in Russian).
13. Veintraub BV, ed. *Molecular endocrinology. Fundamental study and its reflection in the clinic.* Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
14. Pearce SHS, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wehmeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2(4): 215–28.
15. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345.
16. Tsareva YuO. Features of daily fluctuations of thyroid hormones in patients with cardiovascular disease. *Bulleten meditsinskih Internet-konferentsiy* 2014; 4(3): 232. Available from: <https://goo.gl/783enU> (in Russian).
17. Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV, Kazakova LV. The relationship between TTT levels and some of the factors of cardiovascular risk in patients with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya* 2014; (2): 16–22 (in Russian).
18. Bartáková J, Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schöndorfova D, Teplivka Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 217.
19. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 81(1): 50–4.
20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6): 988–1028.
21. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellariopoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid* 2013; 23: 414–9.
22. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1–8.
23. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.
24. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1715–22.
25. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006; 16: 1171–3.
26. Ladas S, Papanikos J, Arapakis G. Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. *Gut* 1982; 23: 968–73.
27. Belmer SV, Mukhina YuG, Chubarova AI, et al. Lactose intolerance in children and adults. *Voprosy detskoy dietologii* 2004; 2(1): 101–3 (in Russian).
28. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the «hidden» lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 677–87.
29. United States Pharmacopoeia. Available from: <http://www.usp.org>.
30. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int J Pharm.* 2003; 264(1–2): 35–43.
31. Emshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. Drug particle shape and size control: A necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2007; 41(1): 40–9.
32. Emshanova SV. Ensuring the quality of domestic medical products (technology optimization and improvement of tablet dosage forms standardization). *Dr. Pharm. Sci [thesis].* Moscow; 2007 (in Russian).
33. State Register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
34. Fadeev VV, Morgunova TB. Topical issues of substitution treatment of hypothyroidism. *Farmateka* 2007; (11): 36–40 (in Russian).
35. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th ed. 2017. Available from: <https://goo.gl/YDrmMM>.

36. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U. S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004; 14: 486.
37. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: *Endotext*. 2014.
38. State Register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
39. Demidova MA. The problem of interchangeability of L-thyroxine medicines. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 2(22): 8–12 (in Russian). Available from: <https://goo.gl/B1gJxy>.
40. Madiyarova MSh, Morgunova TB, Fadeyev VV. Treatment of primary hypothyroidism: unresolved issues. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya* 2015; 11(1): 22–34 (in Russian).
41. Melnichenko GA, Fadeev VV, Proskurina IA, Bogdanov AN, Gorodetsky VV, Gorodetskaya GI. Guidelines for conducting clinical trials of medicinal products used in the thyroid gland pathology. In: Mironov AN, ed. *Guide for conducting clinical trials of medicinal products*. Moscow: Grif i K; 2012. P. 163–76 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Gorodetskaya GI. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre.

Sokova EA. Leading research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Muslimova OV. Senior research associate of the Department of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Aleksandrova TV. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Mazerkina IA. Senior research associate of the Department of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Rudnev SG. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.