

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ГІПОТИРЕОЗУ: ОНОВЛЕНИЙ VS ЗВИЧАЙНИЙ ЛЕВОТИРОКСИН

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Одним із найпоширеніших ендокринних захворювань є гіпотиреоз. Згідно з останніми епідеміологічними даними 4,7% мешканців Європи страждають на гіпотиреоз, переважно маючи субклінічну (4,11%) форму захворювання [1]. Статистичні звіти підкреслюють зростання поширеності гіпотиреозу: в США цей показник збільшився з 9,5% у 2012 р.

до 11,7% у 2019 р., причому поширеність нелікованого гіпотиреозу за цей період зростає з 11,8 до 14,4% [2].

Консенсусний документ, підготовлений Американською тиреоїдною асоціацією (American Thyroid Association; ATA) спільно з Британською тиреоїдною асоціацією (British Thyroid Association; BTA) та Європейською тиреоїдною асоціацією (European Thyroid Association; ETA), називає левотироксин золотим стандартом терапії гіпотиреозу й наголошує на необхідності щоденного прийому щонайменше 1,2 мкг/кг левотироксину для досягнення належної компенсації [3]. Нині левотироксин є наріжним каменем медикаментозної терапії гіпотиреозу: застосування цього тиреоїдного гормону дає змогу вповільнити клінічне прогресування гіпотиреозу, нівелювати клінічні ознаки захворювання та скорегувати метаболічні порушення [3], але левотироксин не одразу посів центральне місце в стандартах лікування.

ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ: ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ

Історію лікування гіпотиреозу умовно поділяють на декілька етапів; перший із них був найдовшим і полягав у накопиченні величезного масиву даних. Опис маніфестної форми гіпотиреозу знаходять у багатьох історичних документах: близькосхідні й аюрведичні тексти, що датуються I століттям нашої ери, містять перелік типових ознак зоба [4]. Відомі майстри епохи Відродження яскраво зображували на своїх полотнах людей із симптомами гіпотиреозу: його ознаки можна знайти в роботах Леонардо да Вінчі («Гротескна голова»)

та Моретто да Брешіа («Поклоніння пастухів») [5]. Однак перші спроби китайських лікарів лікувати зоб за допомогою екстрактів, отриманих із йодовмісних губок / морських водоростей, були інтуїтивними та не ґрунтувалися на розумінні фізіологічної ролі щитоподібної залози (ЩЗ).

Початок другого етапу в розкритті функції ЩЗ датують серединою XIX століття та пов'язують із публікацією описів поодиноких випадків кретинізму (рис. 1). Розвиток цієї патології пояснювали недорозвиненням/відсутністю ЩЗ та намагалися лікувати її, призначаючи екстракт ЩЗ овець, фактично закладаючи основи замісної гормональної терапії гіпотиреозу. Понад 100 років лікарі-практики використовували препарати, отримані з висушених ЩЗ великої рогатої худоби. Вони містили переважно тиреоглобулін, утворений левотироксином, T_3 та йодом, а їхніми вагомими недоліками були труднощі стандартизації, високий вміст йоду й небезпека наявності вірусу сказу корів. Важливим досягненням цього етапу, яке порівнюють з проливом у розвитку тиреодології, вважають представлення компанії Merck у 1894 р. на фармацевтичному ринку препарату Тироїдин, який містив сухий екстракт ЩЗ вівці.

Ера ефективного лікування гіпотиреозу почалася з виділення природного левотироксину й отримання левотироксину синтетичного, придатного для широкого фармацевтичного застосування; прискорило цей процес отримання натрієвої солі левотироксину з високим рівнем розчинності, що дало змогу використовувати найдоступніший

ЕУТИРОКС®

Оригінальний левотироксин



 Удосконалена формула^{1,2,3}

 Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам

 Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴

 Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵

ТОЧНЕ ДОЗУВАННЯ – ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ!



Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармеллоза; кислота лимонна безводна; магію стеарат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і ексогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залучаючи рівень гормону в післяопераційний період. Як змінна терапія при гіпотиреозі. Супутня терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протиположання. Підвищено індивідуальну чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антиретровірусними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блівання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке). (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Рп. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелскав КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів.

1. Concordet D, Gandia P, Montastruc JL et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Goltwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan; 35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.

UA-EUTH-EIM-012023-059 UA-EUT-00022

деяких харчових продуктів. Систематичний огляд 63 досліджень довів вірогідну взаємодію левотироксину з кавою, клітковиною, харчовими добавками кальцію, заліза: їх одночасний прийом призводить до зниження абсорбції левотироксину, тоді як уживання молока, соків, папаї, алюмініє- та хромовмісних добавок, вітаміну С сприяє посиленню всмоктування гормону [9]. Дотримання належного часового інтервалу між прийомом левотироксину та їжі, особливо кави, кальцію, заліза, є дієвим способом усунення небажаних взаємодій і забезпечення оптимальної ефективності левотироксину [9]. У зв'язку із цим левотироксин рекомендують приймати 1 раз на добу в один і той самий час (зазвичай уранці) за 30-40 хвилин до прийому їжі та щонайменше з 4-годинним інтервалом до/після застосування ліків.

ТАБЛИЦЯ. Фармакокінетичні характеристики левотироксину [7, 8]

Фармакокінетичні властивості левотироксину	Характеристика
Місце всмоктування	Тонкий кишечник
Ступінь абсорбції	70-80%
Максимальна концентрація в плазмі крові	Через 3 години після перорального прийому
Період напіввиведення	6-7 діб
Латентний період (час від моменту прийому препарату до початку дії)	3-5 діб
Максимальна тривалість дії	10-12 діб

Левотироксин є нестабільною речовиною, він дуже чутливий до світла, кисню та змін вологості [10], тому вплив цих чинників зовнішнього середовища при зберіганні левотироксину в домашніх умовах може негативно позначитися на ефективності терапії [10]. Не знаючи про це, велика кількість пацієнтів зберігає ліки в добре освітлених і вологих місцях, наприклад на кухні або у ванній кімнаті [11]. Велике практичне значення має не тільки місце, де тримають левотироксин, а також його упаковка. Доведено, що фізико-хімічні характеристики таблеток левотироксину, які зберігаються у флаконах і скляних пляшечках, значно змінюються з часом, тоді як уміст вологи, твердість і час розпадання таблеток левотироксину в блистерній упаковці залишаються відносно незмінними [10]. Це дає змогу забезпечити відносну стабільність левотироксину й однакову ефективність таблеток у блистерній упаковці (100,8% – на початку дослідження, 99,6% – на 105-ту добу) порівняно з таблетками, які тримали у флаконах (прогресивне зниження зі 101,4% на початку дослідження до 93,9% на 105-ту добу) [10].

Ретельний аналіз властивостей левотироксину виявив ще одну важливу характеристику: препарат належить до засобів із вузьким терапевтичним індексом. Цей факт означає, що будь-який мінімальний вплив на левотироксин, зміна послідовності прийому, вибірково/непостійне застосування, неправильне дозування або вживання таблеток, які піддавалися руйнівальному впливу зовнішнього середовища, можуть призвести до зниження ефективності лікування [10, 11].

ОНОВЛЕНИЙ ЕУТИРОКС: ВІДПОВІДНІСТЬ МІЖНАРОДНИМ ВИМОГАМ

Намагаючись збільшити результативність замісної терапії, регуляторні органи в галузі охорони здоров'я та контролю виробництва фармакопрепаратів США, Франції, Великої Британії, Китаю встановили суворіші критерії щодо виробництва таблеток левотироксину: відтепер можливі коливання вмісту активної речовини в препаратах левотироксину повинні становити 95-105% замість старої норми 90-110%. Посилення вимог пояснюють тим, що навіть незначні коливання (10-20%) добової дози левотироксину здатні змінити ефективність лікування, а збільшення стабільності препарату забезпечить результативність терапії.

Згідно з вимогами регуляторних органів щодо підвищення якості таблеток левотироксину компанія Merck оновила склад оригінального левотироксину (Еутирокс) із метою досягнення вузького діапазону коливань активної речовини та збільшення стабільності препарату впродовж терміну зберігання. Зазначена мета була досягнута завдяки корекції складу допоміжних речовин: лактоза, яка містилася в старих формах випуску, замінена манітолом, додатково введена безводна лимонна кислота, тоді як основний компонент пігулки залишився незмінним і представлений натрієвою сіллю левотироксину [12]. Новий склад допоміжних речовин препарату Еутирокс, представлений кукурудзяним крохмалем, кроскармелозою натрію, желатином, магнієм стеаратом, лимонною кислотою та манітолом, захищено патентом. Саме завдяки таким змінам компанії-виробнику вдалося забезпечити стабільність молекули левотироксину протягом тривалого часу: серед великої кількості генеричних препаратів левотироксину тільки оригінальний Еутирокс має термін придатності 3 роки.

Клінічні дослідження довели, що оновлення допоміжного складу Еутироксу не чинить значущого впливу на якість активної субстанції та її фармакодинамічні характеристики: порівняння кривих «концентрація – час» таблеток зі старою й оновленою

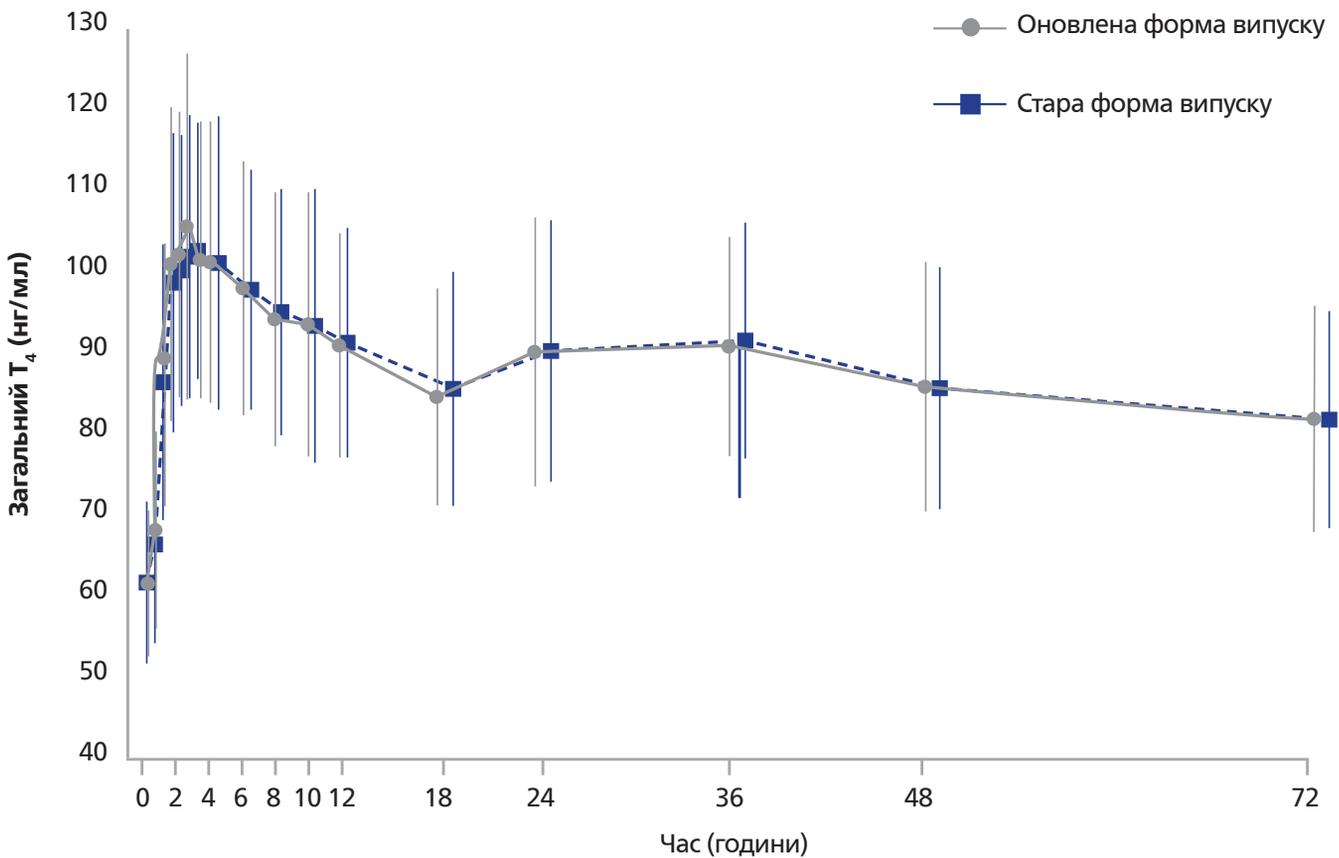


Рис. 2. Порівняння кривих «концентрація - час» таблеток левотироксину зі старою й оновленою рецептурами, яке свідчить про їх тотожність щодо вмісту активної речовини [7]

рецептурами довело їх тотожність щодо вмісту левотироксину (рис. 2) [7].

Доведено, що профіль безпеки оновленого препарату відповідає встановленому профілю старого левотироксину, а профіль користь/ризик залишається незмінним, тобто користь від застосування оновленого препарату Еутирокс переважає ризику, пов'язані з лікуванням [13]. Оновлена формула левотироксину (Еутирокс) відповідає сучасним суровим вимогам щодо специфікації ефективності, а також визнана біоеквівалентною формулі препарату, що існує здавна [14]. Біоеквівалентність оновленого складу старому означає, що при переході на оновлену форму випуску не потрібне визначення ТТГ. «Прийом оновленого препарату Еутирокс дасть пацієнтам можливість отримувати необхідну дозу активної речовини, що сприятиме підвищенню безпеки й ефективності лікування протягом тривалого часу», – вважають дослідники [14]. Щоденний прийом стабільної дози левотироксину створює умови для максимально швидкого досягнення та підтримання еутиреоїдного стану. Використання оновленої форми випуску левотироксину у 18 країнах не супроводжувалося виникненням жодної проблеми, пов'язаної з безпекою оновленої форми препарату [15].

Компанія Merck, виробник оригінального левотироксину, розробила спеціальну блістерну упаковку, яка максимально ефективно захищає Еутирокс від негативного впливу чинників зовнішнього середовища (світла, вологи та кисню) під час відкриття/закривання контейнера та/або розміщення його в спекотних/вологих приміщеннях порівняно з пластмасовими контейнерами / скляними флаконами [11]. Крім цього, таблетки Еутирокс не містять синтетичних барвників, лактози та глютену [12], що дає змогу призначати його хворим із прихованою/діагностованою непереносимістю цих поживних речовин, знизити ймовірність алергічних реакцій і покращити переносимість препарату, значно зменшити ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних із підвищеною чутливістю [12, 16]. На коробці та блістері оновленого Еутироксу з'явився новий напис – «модифіковані допоміжні речовини», який нагадує про відсутність лактози та наявність манітолу, лимонної кислоти у складі пігулок.

До додаткових переваг оновленого Еутироксу можна віднести прийнятну вартість: оптово-відпускна та рекомендована оптово-відпускна ціна оригінального левотироксину відповідають таким генеричних засобів [17], що дає пацієнтам змогу значно знизити власні витрати при придбанні

якісного й ефективного засобу для лікування гіпотиреозу [18]. Нанесення шрифту Брайля на упаковку полегшує застосування препарату Еутирокс хворим із низькою гостротою зору. Слід зауважити, що протягом усього періоду використання в США Еутирокс не мав жодного відкликання з фармацевтичного ринку [16].

ВИСНОВКИ

Зростання поширеності гіпотиреозу зумовлює подальше вдосконалення стандарту терапії, рекомендованого АТА, ЕТА, ВТА, – замісної гормональної терапії синтетичним левотироксином. Найпопулярнішим у світі оригінальним препаратом левотироксину є Еутирокс, який щорічно приймають 53 млн пацієнтів у всьому світі [16]. Згідно з вимогами регуляторних органів оновлено допоміжний склад Еутироксу, що забезпечує стабільність і постійність концентрації активної речовини в сироватці крові, тривалий термін зберігання, високу ефективність і безпеку лікування. Блістерна упаковка, невеликий розмір пігулок, тривалий період напіввиведення роблять прийом Еутироксу (левотироксину) максимально зручним для пацієнтів, сприяючи підвищенню прихильності до лікування. Оновлений безлактозний Еутирокс (левотироксин) можна рекомендувати хворим із непереносимістю лактози, галактози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією. Широкий спектр дозування забезпечує індивідуальний підбір потрібної дози Еутироксу залежно від ступеня тяжкості гіпотиреозу та супутньої патології. Сучасна терапія гіпотиреозу ґрунтується на призначенні оновленого левотироксину (Еутирокс).

UA-EUTH-PUB-072023-066

Література

1. Mendes D., Alves C., Silverio N., et al. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Thyroid. J.* 2019; 8 (3): 130-143. doi: 10.1159/000499751.
2. Wyne K.L., Nair L., Schneiderman C., et al. Hypothyroidism prevalence in the United States: a retrospective study combining national health and nutrition examination survey and claims data, 2009-2019. *J. Endocr. Soc.* 2022; 7 (1): bvac172. doi: 10.1210/jendso/bvac172.
3. Jonklaas J., Bianco A.C., Cappola A., et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid.* 2021; 31 (2): 156-182. doi: 10.1089/thy.2020.0720.
4. Niazi A.K., Kalra S., Irfan A., et al. Thyroidology over the ages. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 (Suppl. 2): S121-6. doi: 10.4103/2230-8210.83347.
5. Trinca F., Riva M.A. The representation of a goiter by Renaissance painter Moretto da Brescia. *J. Endocrinol. Invest.* 2019; 42 (9): 1133-1134. doi: 10.1007/s40618-019-01023-8.
6. Kahaly G.J., Gottwald-Hostalek U. Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: a historical perspective. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 2: 13: 1054983. doi: 10.3389/fendo.2022.1054983.
7. Lipp H.P. Administration and pharmacokinetics of levothyroxine. 2021 Mar 12. In: Kahaly G.J., editor. 70 years of levothyroxine [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021.
8. Colucci P., Yue C.S., Ducharme M., et al. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. *Eur. Endocrinol.* 2013; 9 (1): 40-47. doi: 10.17925/EE.2013.09.01.40.
9. Wiesner A., Gajewska D., Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements – a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14 (3): 206. doi: 10.3390/ph14030206.
10. Chun J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. *AAPS.* 2022; 8: 15. doi: 10.1186/s41120-022-00062-5.
11. Benvenga S., Papi G., Antonelli A. Refractory hypothyroidism due to improper storage of levothyroxine tablets. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 155.
12. EUTHYROX package insert. Provell Pharmaceuticals LLC; 2022.
13. Lehnert H., Castello-Bridoux C., Channaiah B., et al. Comparison of safety profiles of the new and old formulations of levothyroxine in a first global introduction in France. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2021; 129 (12): 908-917. doi: 10.1055/a-1302-9343.
14. Gottwald-Hostalek U.I., Uhl W., Wolna P., et al. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Current Medical Research and Opinion.* 2017; 33: 2: 169-174. doi: 10.1080/03007995.2016.1246434.
15. Gottwald-Hostalek U., Tayrouz Y. Real world clinical experience with a new formulation of levothyroxine engineered to meet new and stricter regulatory requirements. *Curr. Med. Res. Opin.* 2021; 37 (12): 2093-2098. doi: 10.1080/03007995.2021.1978959.
16. FDA.gov. Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts. Available at: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>.
17. AnalySource®. Reprinted with permission by First Databank, Inc. All rights reserved. 2023.
18. Feldman R. The devil in the tiers. *J. Law Biosci.* 2021; 8 (1): Isaa081. doi: 10.1093/jlb/Isaa081.