



Проблема взаимозаменяемости препаратов L-тироксина

М.А. Демидова

Адрес для переписки: Марина Александровна Демидова, demidova.m.a@mail.ru

На российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов левотироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Препараты левотироксина разных производителей не всегда являются взаимозаменяемыми, так как отличаются по составу вспомогательных веществ. Применение двухосновного фосфата кальция в качестве вспомогательного вещества обеспечивает бóльшую стабильность препаратов левотироксина по сравнению с использованием лактозы.

Ключевые слова: L-тироксин, лактоза, вспомогательные вещества, взаимозаменяемость

Введение

Гипотиреоз представляет собой клинический синдром, развитие которого обусловлено гипофункцией щитовидной железы и характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов. Гипотиреоз является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы, распространенность его среди населения постоянно увеличивается. По статистике, гипотиреоз встречается примерно у 2–3% населения России, а в скрытой форме он выявляется у 10% взрослого населения и 3% детей. Средний возраст больных гипотиреозом – 50–60 лет. Гипотиреоз намного реже встречается у мужчин, чем у женщин (в 3–9 раз). Послеродовый гипотиреоз, как транзиторная форма после беременности, обна-

руживается у 5–10% женщин [1]. Для лечения гипотиреоза необходима заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов, которые относятся к группе жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Назначение заместительной терапии при гипотиреозе требует тщательного подбора дозы препарата, а после достижения компенсации – динамического наблюдения с контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Целью лечения гипотиреоза является стабильное поддержание концентрации тиреоидных гормонов на нормальном физиологическом уровне. На сегодняшний день левотироксин – наиболее часто принимаемый гормональный препарат в мире, причем большинство пациентов получают монотерапию левотироксином. Ежедневный од-

нократный его прием (стандартная доза 1,6 мкг/кг, но может варьировать в зависимости от возраста и других факторов) позволяет поддерживать эутиреоидное состояние. Одна из самых значимых проблем применения левотироксина связана с взаимозаменяемостью препаратов этого гормона. Препараты-синонимы содержат одно и то же активное лекарственное вещество, но могут отличаться по составу вспомогательных веществ; кроме того, различия могут быть и в технологическом процессе производства препаратов разными предприятиями-производителями.

Вспомогательные вещества в таблеточном производстве предназначены для придания лекарственной форме технологических свойств, обеспечивающих точность дозирования, механическую прочность, распадаемость и стабильность в процессе хранения. Они должны быть химически индифферентными и не должны оказывать отрицательного влияния на организм пациента. В настоящее время в производстве таблеток используют наполнители, связывающие, разрыхляющие (набухающие, газообразующие, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость), антифрикционные вещества (скользящие, смазывающие, противоприлипающие). Кроме того, применяют пленкообразователи, улучшители вкуса, запаха и цвета



(красители, пигменты), пластификаторы, пролонгаторы, вещества для создания гидрофобного слоя, растворители. Содержание большей части вспомогательных веществ в составе таблеток нормативной документацией не регулируется. Использование разных вспомогательных веществ разными производителями может отражаться на стабильности, распадаемости и других характеристиках препарата [2].

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество, является актуальной для разных препаратов во всех странах мира. Для многих специалистов очевидно, что регистрация препаратов-дженериков только на основании исследования биоэквивалентности является явно недостаточной, необходимо испытание на терапевтическую эквивалентность. Терапевтическая эквивалентность – это комплексное понятие, объединяющее фармацевтическую эквивалентность, биоэквивалентность, доказанную эффективность и безопасность (одинаковый клинический эффект и профиль безопасности), соответствие места производства требованиям качественной производственной практики (GMP, Good Manufacturing Practice). Терапевтически эквивалентные препараты оказывают одинаковый клинический эффект и обладают сходным профилем безопасности. В связи с этим в настоящее время большое число исследований посвящено вопросам взаимозаменяемости препаратов различных фармако-терапевтических групп, для того чтобы гарантировать пациенту равный эффект лекарственных препаратов независимо от производителя.

Цель настоящего исследования – изучить вопросы, связанные с взаимозаменяемостью препаратов левотироксина.

Материалы и методы исследования

В работе изучали российский рынок тиреоидных препаратов,

определяли наличие синонимических препаратов L-тироксина, их торговые наименования, основных производителей, доли в объемах продаж на отечественном фармацевтическом рынке. Для анализа проблемы взаимозаменяемости препаратов L-тироксина проводили их сравнение по различным параметрам, а именно осуществляли сравнительную характеристику препаратов-синонимов по их внешнему виду, дозировке активного ингредиента (L-тироксина натрия), составу вспомогательных веществ, сроку годности и др.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что на отечественном фармацевтическом рынке представлены препараты L-тироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Большая часть препаратов L-тироксина поступают в Россию из стран дальнего (Германия, Норвегия, Швейцария, Аргентина) и ближнего зарубежья (Украина). Наиболее известными отечественными производителями препаратов L-тироксина являются ОАО «Акрихин» (Старая Купавна, Московская область), ООО «Озон» (Жигулевск, Самарская область). Таблетированные препараты L-тироксина являются микродозированными, их выпускают в широком диапазоне доз (от 25 мкг до 200 мкг в таблетке), кроме того, технология производства отдельных препаратов позволяет сохранить точность дозировки и при делении таблетки. Все эти факторы позволяют обеспечить достаточно точное дозирование препарата и проведение титрования для определения индивидуальной дозы для заместительной терапии у пациентов различных возрастных групп. Отмечено, что на российском фармацевтическом рынке представлены как монопрепараты L-тироксина, так и комбинации L-тироксина с калия йодидом (Йодокомб®, «Берлин-Хеми АГ», Германия; Йодтирокс®, «Никомед», Норвегия) [3].

Анализ объемов продаж (по данным Фармэксперта за 2012 г.) пре-

паратов L-тироксина на российском фармацевтическом рынке показывает, что наиболее востребованными являются препараты L-Тироксин Берлин-Хеми («Берлин-Хеми АГ», Германия) – 59% доли рынка – и Эутирокс® («Никомед», Норвегия) – 29,9%, объемы продаж препаратов других производителей существенно ниже. Стоимость упаковки монопрепаратов левотироксина варьирует в зависимости от производителя, дозы и числа таблеток в упаковке. Так, например, розничная цена упаковки L-тироксина 100 мкг № 100 (на 3 месяца лечения) в аптечной сети на момент исследования составляла не более 150 рублей, что свидетельствует о высокой доступности препаратов этой группы для пациентов с разным уровнем доходов. Фармакоэкономический анализ показывает, что затраты на лечение препаратами L-тироксина составляют менее 1% от прожиточного минимума (доступными считают препараты, расходы на которые не превышают 5–10% от доходов пациентов).

Учитывая, что все препараты L-тироксина являются доступными для российских потребителей, при выборе препарата конкретнее производителя и переводе пациентов с одного препарата на другой важно учитывать сведения об их взаимозаменяемости. Проблема взаимозаменяемости весьма актуальна для препаратов левотироксина. В первую очередь это связано с тем, что он является высокоактивным (терапевтические дозы составляют микрограммы) и имеет небольшую широту терапевтического действия. Согласно определению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA), препараты с узким терапевтическим диапазоном характеризуются менее чем двукратным отличием между средней летальной и средней эффективной дозами и между минимальной токсической и минимальной эффективной концентрацией в крови. Известно, что при смене препарата левоти-

эндокринология



роксина может возникнуть избыток или недостаток тироксина в организме, что требует дополнительного контроля уровня ТТГ и, как следствие, дополнительных затрат на лечение пациента. Для решения проблемы взаимозаменяемости препаратов левотироксина проанализированы некоторые технологические параметры препаратов левотироксина, производимых разными фармацевтическими компаниями. В таблице приведена характеристика препаратов L-тироксина, представленных на российском фармацевтическом рынке. Отмечено, что препараты этого тиреоидного гормона, выпускаемые разными произво-

дителями, отличаются как по внешнему виду, так и по составу вспомогательных веществ и срокам годности.

В составе большей части препаратов левотироксина (Эутирокс®, Баготирокс, L-Тироксин-Фармак, препараты левотироксина отечественного производства) в качестве вспомогательного вещества использована лактоза (молочный сахар). Применение лактозы в составе лекарственных препаратов в последние годы широко обсуждается, что связано с высокой распространенностью непереносимости этого вещества среди населения. Дефицит фермента лактазы, принимающего участие

в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (наследственным) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника, в том числе повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника различными агентами). Активность лактазы снижается при переходе на «взрослый» тип питания, что лежит в основе формирования непереносимости лактозы взрослого типа или конституциональной лактазной недостаточности, частота которой в России составляет примерно 16–18% [4]. Основными клиническими проявлениями лактазной недостаточности является осмотическая («бродильная») осмотическая («бродильная»)

Таблица. Характеристика препаратов L-тироксина

Торговое наименование, производитель	Доза, мкг	Описание	Вспомогательные вещества	Срок годности
Эутирокс®, «Никомед», Норвегия	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150	Белые, круглые таблетки, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка «EM + дозировка»	Крахмал кукурузный, желатин, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, лактозы моногидрат	3 года
L-Тироксин Берлин-Хеми, «Берлин-Хеми АГ», Германия	50, 75, 100, 125, 150	Таблетки от белого до слегка бежевого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с риской для деления на одной стороне и тиснением с указанием дозировки	Кальция гидрофосфат двуводный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмала натриевая соль (тип А), декстрин, глицериды длинноцепочечные парциальные	2 года
L-Тироксин Гексал, «Новартис», Швейцария	25, 50, 75, 100, 125, 175, 150, 200	Таблетки круглые, выпуклые, белого цвета; на одной стороне имеется насечка, на другой нанесено содержание действующего вещества	Маннитол, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат (тип А), магния стеарат	2 года
Баготирокс, «Баго», Аргентина	50, 100, 150	Таблетки 50 мкг желтого, 100 мкг белого, 150 мкг – голубого цвета прямоугольные с тремя насечками на каждой стороне. На каждой из 4 равных частей таблетки вдавление T4 на обеих сторонах	Целлюлоза микрокристаллическая, целлюлоза порошкообразная, лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, краситель хиолин желтый (таблетки 50 мкг), краситель бриллиант блю (таблетки 150 мкг)	2 года
L-тироксин, ООО «Озон», Россия	50, 100	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны	Лактоза, повидон (поливинилпирролидон), магния стеарат, крахмал, целлюлоза микрокристаллическая	3 года
L-Тироксин-Акри, ОАО «Акрихин», Россия	100	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, квадратные с округленными краями, двояковыпуклые с крестообразной насечкой на одной стороне и выдавленными буквами L-T на другой стороне	Лактозы моногидрат (сахар молочный), лудипресс (лактозы моногидрат, повидон, кросповидон), магния стеарат	3 года
L-Тироксин-Фармак, «Фармак», Украина	25, 50, 100	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета	Сахар молочный, крахмал картофельный, сахарная пудра, магния карбонат основной, магния стеарат, поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский	3 года



диарея и повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, вздутие кишечника, боли в животе). Выраженность клинической симптоматики широко варьирует, так как она обусловлена различным уровнем снижения фермента, различиями биоценоза кишечника, индивидуальными особенностями чувствительности кишечника и организма в целом, а также объемом поступающей в организм лактозы. Кроме проблемы переносимости лактозы пациентами, использование этого вещества в качестве вспомогательного средства в составе препаратов левотироксина имеет и некоторые технологические аспекты. Исследования стабильности препаратов левотироксина в условиях ускоренного искусственного старения (хранение при температуре 40 °С и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев) [5] показали, что препарат L-тироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижает свою активность по сравнению с препаратом, в состав которого в качестве наполнителя входит двухосновной фосфат кальция. Так, препарат левотироксина, содержащий лактозу, за 6 месяцев показал снижение активности действующего вещества

примерно на 30%, что сопровождалось значительным накоплением влаги (0,8–5%), тогда как при тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия в препарате, произведенном с двухосновным фосфатом кальция, составило лишь 15%.

Из препаратов левотироксина, не содержащих лактозу, на российском фармацевтическом рынке представлены следующие торговые наименования: L-Тироксин Берлин-Хеми (содержит в качестве вспомогательного вещества двухосновной фосфат кальция вместо лактозы) и L-Тироксин Гексал (в составе вспомогательных веществ этого препарата содержится маннитол вместо лактозы). Замена лактозы на шестиатомный спирт маннитол позволяет решить проблему лактазной недостаточности, но при этом следует учитывать высокую гигроскопичность этого соединения, что может отражаться на стабильности препарата. Отдельные препараты левотироксина (например, Баготирокс) содержат в своем составе красители. С одной стороны, это создает удобства для пациентов, так как позволяет быстро отличать таблетки с различной дозировкой,

но, с другой стороны, увеличивает число вспомогательных веществ, что может отрицательно отразиться на переносимости препаратов пациентами.

Препараты левотироксина разных производителей отличаются и сроками годности (2 или 3 года). Более жесткие требования к срокам годности (L-Тироксин Берлин-Хеми, L-Тироксин Гексал, Баготирокс) направлены на обеспечение равной активности тиреоидного гормона в течение всего срока годности.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что на российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов левотироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Препараты левотироксина разных производителей не всегда являются взаимозаменяемыми, так как отличаются по составу вспомогательных веществ. Применение двухосновного фосфата кальция в качестве вспомогательного вещества обеспечивает большую стабильность препаратов левотироксина по сравнению с использованием лактозы. ☼

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина, 2007. С. 543–546.
2. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарственных. Т. 2. Харьков: Издательство НФАУ, 2002. С. 330–336.
3. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Актуальные вопросы заместительной терапии гипотиреоза // Фарматека. 2007. № 11. С. 36–40.
4. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Вопросы детской диетологии. 2004. Т. 2. № 1. С. 101–103.
5. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.

Interchangeability of different levothyroxine preparations

M.A. Demidova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education "Tver State Medical Academy", Tver

Contact person: Marina Aleksandrovna Demidova, demidova.m.a@mail.ru

Wide spectrum of home- and foreign-made levothyroxine preparations is available on the Russian pharmaceutical market. Interchangeability of different levothyroxine preparations may be inadequate due to differences in excipients composition. Using of dibasic calcium phosphate as excipient results in better stability of levothyroxine compared to lactose-containing medicinal forms.

Key words: levothyroxine, lactose, excipients, interchangeability