

Биофармацевтични проблеми, свързани с таблетните форми на *levothyroxine sodium*

Доц. Георги Момеков,¹ гл. ас. Деница Момекова²

¹Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

²Катедра по технология на лекарствените форми с биофармация, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

Въведение

Синтетичният *levothyroxine sodium*, който е биохимично и фармакологично идентичен с ендогенния хормон, е средство на избор за провеждане на тиреоидна заместителна терапия при хипотиреоидизъм, както и за намаляване на нивата на TSH при нодуларна струма или при карцином на щитовидната жлеза.^{1, 6} Независимо от това, че TSH е надежден маркер за мониториране на адекватността на дозовия режим и от достъпността на различно дозирани таблетни форми, позволяващи титриране на дневната доза и индивидуализиране на терапевтичния режим, нередко клиничната ефективност и профилът на безопасност се характеризират с изразена вариабилност.^{6, 17, 29}

Levothyroxine sodium е лекарство с малка терапевтична ширина, като е установено, че приемане на дози, различаващи се едва с 25% от оптималната дневна доза (на базата на редуцията на TSH), са свързани с риск от персистиращи прояви на ятрогенен хипо- или хипертиреоидизъм.⁷ Причините за ненадежден терапевтичен отговор при лечение с *levothyroxine sodium* са свързани с вариабилната фармакокинетика на лекарството, множеството физиологични и ятрогенни фактори, обуславящи малабсорбция и не на последно място с нонкомплайънс от страна на пациентите (т.е. несъблюдаване на предписания режим на дозиране)^{9, 10, 15, 17, 19, 28} (табл. 1, 2). По литературни данни от проведени в САЩ и Великобритания проучвания 15–29% от пациентите са лекувани с неадекватно ниски дози *levothyroxine sodium*, докато при 18–24% е налице относително предозиране на медикамента.^{2, 14}

Тези факти обуславят необходимостта от щателно мониториране на пациентите, индивидуализиране на режима на дозиране и своевременното му модифициране, както и анализиране на причините за установени прояви на ятрогенен хипертиреоидизъм или субдозирание на *levothyroxine sodium*.^{2, 10} При това обаче често се подценява или напълно се игнорира влиянието на биофармацевтичните фактори, т.е. естеството на лекарствената форма, използвания технологичен режим, стабилността на лекарственото вещество, включените помощни вещества (ексципиенти) и др.

Биофармацевтични проблеми – стабилност в таблетните форми и потенциални взаимодействия с помощните вещества

Levothyroxine sodium е пример за лекарствено вещество, асоциирано с множество проблеми от технологично и биофармацевтично естество. Той е химически лабилен, като стабилността му силно зависи от фактори като температура, светлина, влажност, като е относително несъвместим с въгледехидратни ексципиенти.¹⁸ Проблемите със стабилността имат огромно значение не само във връзка с технологичния процес при приготвянето на таблетните форми, но и с дистрибуцията и съхранението на лекарствените продукти в рамките на срока на годност (т.е. във фармацевтичното предприятие, по време на транспортните и логистичните процедури, лагеруването в складовите помещения на дистрибуторите и аптеките и не на последно място в дома на пациентите, които нередко

Фармакокинетични параметри и характеристики				
Бионаличност*	Терапевтични плазмени концентрации	$t_{1/2}$	Метаболизъм**	Елиминирание**
50–80%	0.045–0.14 µg/ml	6–8 дни	Черногробен	Жлъчна екскреция

Табл. 1. Фармакокинетични свойства и терапевтични плазмени концентрации на levothyroxine sodium^{6, 24}

*Вариабилна и непълна, намалява в присъствие на храни и лекарства (табл. 2) **Засилва се от индуктори на CYP450 (phenytoin, carbamazepine, rifampicin, жълт кантарион)

Храни	Патологични състояния	Лекарства
Прием на храна Растителни фибри Соеви продукти Кафе еспресо	Йеюноилеален байпас Възпалителна болест на дебелото черво Цьолиакия Инфекция с <i>H. pylori</i> Хроничен гастрит Ламблиоза Лактозна малабсорбция*	Cholestyramine Ferrous sulfate Sucralfate Calcium carbonate Aluminum hydroxide Raloxifene Orlistat Инхибитори на протонната помпа

Табл. 2. Фактори, обуславящи малабсорбция и намалена перорална бионаличност на levothyroxine sodium^{9, 10, 17, 29}

*Само при съдържащи лактоза лекарствени форми

не съхраняват лекарствата съгласно инструкциите на фармацевта, точно както не винаги ги приемат според предписания от лекаря режим на дозиране).^{18, 30} Тези проблеми се илюстрират от необходимостта от преформулиране на много от продуктите, разрешени за употреба в Европейския съюз и САЩ, с подмяна на някои от включените ексципиенти.³⁰ Любопитно е, че поради ненадеждна терапевтична ефективност, обусловена нерядко от фармацевтични фактори, в периода 1990–1997 г. в САЩ са изтеглени от употреба и съответно са преразгледани регистрационните процедури и документации на 10 лекарствени продукта – таблетни форми на levothyroxine sodium, при което са бракувани 150 партиди и 100 000 000 таблетки.^{18, 30}

Стабилността на levothyroxine sodium зависи (в много по-голяма степен от тази при повечето нискомолекулни лекарствени вещества) от съхранение при контролирани условия, като напр. затворен контейнер или блистер, стайна или дори по-ниска температура, избягване на влага, кислород, светлина и въздействие на химически вещества.¹⁸

Самият производствен процес крие риск от дестабилизиране и разграждане поради: генериране на топлинна енергия при гранулиране или таблетниране; влага, съдържаща се в помощните вещества или разтворите за гранулиране, окисление под действие на кислород и/или метални компоненти на производствените мощности, химични реакции с „неактивните“ съставки на ЛФ, особено с въглехидратни ексципиенти.¹⁸

Едно от помощните вещества, което е потенциален източник на биофармацевтични проблеми при таблетни форми на levothyroxine sodium, е безводната лактоза.^{15, 17, 19, 29}

Поради своите физикохимични и фармацевтични свойства безводната лактоза е едно от най-широко използваните помощни вещества във фармацевтичната индустрия, при приготвяне на таблетки, твърди желатинови капсули, прахообразни форми за инхалиране и др.^{3, 25} Независимо от това, лактозата е един от ексципиентите, при които са установени най-много неблагоприятни взаимодействия с различни лекарствени вещества (в т.ч. аминокиселини, амфетамини, aciclovir, aseclofenac, ketoprofen, metformin, amlodipine, lisinopril, oxprenolol, fluconazole, primaquine, promethazine, fluoxetine, etamsylate, aminophylline, clenbuterol, baclofen, ranitidine, thiamine hydrochloride, refloxacin, phenytoin).^{3, 4, 25, 26} Тези взаимодействия и несъвместимости пораждават проблеми, свързани със стабилността на лекарствените продукти и риск от компрометиране на терапевтичната им ефективност.³ От друга страна наличието на лактоза в лекарствени форми за перорално приложение може да доведе до проява на симптоми на лактозна непоносимост и до неадекватна резорбция на включеното лекарствено вещество при лица с лактазен дефицит.^{15, 17, 19, 27, 31}

В присъствие на влага (остатъчна влага в лекарствената форма или постъпваща по време на лагерирането или употребата на лекарствените продукти, особено при неправилно съхранение) лактозата като редуцираща захар влиза във взаимодействие с лекарства с първична аминогрупа (в т.ч. levothyroxine sodium, аминокиселини и мн. др.).^{3, 25} При това последователно се формират шифови бази, глюкозамини и техни деривати (в последователност от химични превръщания, известни в литературата като реакция на Maillard), което води

до намаляване или загуба на фармакологичната активност на лекарственото вещество.^{3, 25} Значимостта на тези проблеми по отношение на levothyroxine се илюстрира от едно специфично биофармацевтично проучване, насочено към сравнителна оценка на стабилността на различни таблетни форми на лекарството. Проучени са ефектите на различни разреждащи помощни вещества върху стабилността на levothyroxine sodium в таблетни форми. След 6-месечно съхранение при акцелерирани условия (в т. нар. климатичен шкаф) таблетните форми на базата на въглехидратните пълнители лактоза и нишесте не отговарят на условията на USP (Фармакопея на САЩ) за съдържание на активно вещество. При това най-ниска стабилност се отчита при таблетните форми, съдържащи лактоза. При останалите помощни вещества аналитичните данни са в съответствие с изискванията на USP (табл. 3).²¹

Риск от малабсорбция на levothyroxine sodium от лекарствени форми, съдържащи лактоза – клинична значимост

Наред с потенциалните взаимодействия и химична нестабилност на таблетките с levothyroxine sodium, лактозата може да доведе до компрометиране на терапевтичния ефект и поради повлияване на бионаличността на лекарството на фона на лактазен дефицит. Непоносимостта към лактоза е описана като важен потенциален източник на малабсорбция при лечение с таблетни форми на levothyroxine, които я съдържат като помощно вещество.^{10, 17, 19, 29} Значимостта на тези данни е важна предвид сравнително по-високата честота на вроден лактазен дефицит сред популацията на Южна Европа и особено при някои малцинствени групи или емигранти от Близкия изток и Африка. От друга страна честотата на придобит лактазен дефицит и свързаната с него лактазна непоносимост, предвид разнообразните причини за неговото възникване

е с неизвестна и вероятно по-висока честота.^{15, 31}

Допълнителен проблем от теоретично естество е свързан с това, че една от физиологичните функции на тиреоидните хормони при бозайниците е асоциираното с възрастта намаляване на лактазната активност,^{5, 8, 12, 13, 16, 20, 22, 23} което би могло да доведе до ятрогенен лактазен дефицит, под действие на levothyroxine sodium.

Разбира се, при повечето индивиди с лактозна непоносимост неадекватната каталитична активност на лактазата в гастроинтестиналния тракт е асоциирана с клинична симптоматика само при прием на значителни количества лактоза, от порядъка на десетки грамове, например при богата на млечни продукти диета.^{15, 31} Много нови съобщения показват обаче, че дори значително по-ниски дози лактоза, например при прием на лекарствени форми, които я съдържат, могат да отключат прояви като крампи, коремни болки и диария. Документиран е случай, при който прояви на лактозна непоносимост са били предизвикани от инхалиране на бронходилататор от турбохалерно устройство, при което погълнатото количество лактоза е едва около 16 mg.^{15, 27, 31}

В литературата са описани няколко илюстративни случая, при които наличието на лактоза в лекарствени форми на levothyroxine sodium е било асоциирано както с изразени прояви на непоносимост от страна на гастроинтестиналния тракт, така и с малабсорбция на тиреоидния хормон и респективно компрометиране на заместителната терапия.^{15, 17, 19, 27}

Munoz-Torres и съавтори описват 55-годишна пациентка с първичен хипотиреоидизъм и трайно повишени нива на TSH. При пациентката е налице персистиращ хипотиреоидизъм и слабо изразени гастроинтестинални симптоми, вкл. спорадични епизоди на водниста диария през последните 7–8 години. В рамките на осем последователни месеца преди описаната визита, поради неефективно лечение се е наложило повишаване на дозата на levothyroxine до 900 µg и дори инициране на пробен курс с triiodothyronine. Независимо от интервенциите, TSH нивата остават непроменени, като

Пълнител	Количествено съдържание на levothyroxine (%)				
	Изходно	1 месец	2 месеца	3 месеца	6 месеца
Нишесте	100	94.4	81.3	79.3	73.3
Безводна лактоза	100	96.5	91.3	86.9	68.7
Манитол	100	94.4	90.3	90.3	86.9
Двусосновен калциев фосфат	100	93.1	92.5	91.9	85.3

Табл. 3. Стабилност на таблетни форми на levothyroxine sodium, съдържащи различни пълнители, в продължение на 6 месеца при акцелерирани условия²¹

за да се изключи потенциалния нонкомплайънс, пациентката е хоспитализирана и са назначени 300 µg (p.o.) levothyroxine дневно, при което нивата на несвързан T4 не се повишават. Проведени са клинично-лабораторни тестове за малабсорбция, които показват лактозна непоносимост, диагностицирана за пръв път в контекста на неефективното заместително лечение. Назначен е levothyroxine i.v., при което нивата на T4 и T3 бързо се нормализират. След това лечението е заменено с перорален лекарствен продукт на levothyroxine, несъдържащ лактоза (в доза 150 µg дневно), и е препоръчан диетичен режим, съобразен с установената малабсорбция. След 3 месеца функционалните тиреоидни тестове са нормализирани и гастроинтестиналните симптоми са напълно елиминирани.¹⁹

Vaillancourt и съавтори съобщават друг случай на тежко проявена лактозна непоносимост, отключена от сравнително ниски количества лактоза. Пациентът е тригодишно момче от европеидната раса с множество вродени аномалии в т.ч. diabetes insipidus, адренална недостатъчност, хипотиреоидизъм, епилепсия и стомашен дъмпинг синдром, асоцииран с хипогликемия, което е хоспитализирано в център за педиатрични палиативни грижи през 2006 г. Назначено е лечение с desmopressin, clonidine, hydrocortisone, clobazam, levothyroxine, omeprazole и слабителна клизма. Терапията отключва изключително тежка симптоматика с метеоризъм и непоносими коремни болки, които налагат лечение с morphine hydrochloride. Заподозряна е интестинална инфекция и респективно са предписани пробиотици (*L. acidophilus* & *L. casei*) и metronidazole, но болките на детето се интензифицират и налагат повишаване на дозата на морфина. В крайна сметка е заподозряно наличието на лактозна непоносимост, като е установено, че дневният прием на лактоза с лекарствените продукти е около или над 360 mg (в т.ч. 63 mg от таблетната форма на levothyroxine sodium). Назначена е хранителна добавка на базата на стандартизирана β-галактозидаза (с 3000 UI лактазна активност), в резултат на което симптомите изчезват, контролът над болестните прояви се подобрява и детето започва да наддава на тегло.²⁷

El-Houni и съавтори описват 57-годишна пациентка с клинични и биохимични данни за първичен хипотиреоидизъм, при която назначеното лечение с 50 µg levothyroxine е асоциирано с изразени нежелани лекарствени реакции, като гадене, повръщане, метеоризъм, водниста диария при нормална диета (изключваща наличието на лактазен дефицит). При проведените изследвания за изясняване на етиологията на симптомите са изключени болест на Адисон, автоимунни или инфекциозни заболявания на ГИТ. Лечението с levothyroxine е преустановено, тъй като симптоматиката е непоносима, след което симптомите и диарията отзвучават в рамките на 24 ч. Възобновяване на лечението в доза от 25 µg е асоциирано с бързо рецидивирание на симптомите. Лечението е продължено успешно със специално разработена лекарствена форма, несъдържаща ексципиентите в първоначално използвания продукт (лактоза, магнезиев стеарат, повидон и оцветители). Елиминирането на „инертните“ помощни вещества води до ефективно повлияване на хипотиреоидизма при пълно изчезване на първоначалните оплаквания.¹¹

Заключение

Представеният кратък обзор показва, че при таблетните форми на levothyroxine sodium лактозата не е напълно инертно помощно вещество. От една страна, тя е реактивоспособна и е свързана с потенциален риск от намаляване стабилността на levothyroxine sodium, особено при неправилно съхранение на лекарствения продукт. От друга страна, при пациенти с лактозна непоносимост дори сравнително ниските количества лактоза, съдържащи се като пълнител в таблетните форми на levothyroxine sodium, могат да причинят диария, метеоризъм и коремни болки, както и малабсорбция на лекарственото вещество. Тези данни показват, че при пациентите, лекувани с таблетните форми на levothyroxine sodium, при които независимо от индивидуалния подход при дозирането и внимателното мониториране терапията е неефективна, биофармацевтичните фактори, и особено инертните ексципиенти, следва да се имат предвид като потенциален източник на терапевтични проблеми и на гастроинтестинални странични ефекти.

Литература

1. Arsenault P, Menard D. Comparative study of the effect of hydrocortisone and thyroxine on suckling mouse small intestine in organ culture. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1984; 77:721–5.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.