

О комплексной оценке эффективности и безопасности левотироксина у пациентов с манифестным гипотиреозом

Е.Ф.Шин

Лаборатория информации и стандартизации в области биомедицинских и лекарственных технологий Южного научного центра РАН, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: гипотиреоз, левотироксин, терапевтический лекарственный мониторинг, ВЭЖХ/МС-анализ.

На сегодняшний день проблемы тиреодологии приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и влиянием тиреоидной дисфункции на качество жизни детей, подростков и взрослого населения. По данным медицинской литературы эффективных способов фармакологического воздействия в отношении развития гипо-

тиреоза не найдено, кроме заместительной гормональной терапии, однако зарегистрировано большое количество побочных эффектов при назначении левотироксина, являющегося препаратом с узким терапевтическим диапазоном [2].

Поэтому целесообразным представляется изучение фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) левотироксина с индивидуализацией его

дозирования в популяции пациентов с манифестным гипотиреозом (МГ). ФК/ФД модель левотироксина в организме человека с учетом генетических полиморфизмов ферментов и рецепторных систем в условиях гипотиреоза описывает основные ФК процессы переноса левотироксина, приводящие к количественному изменению концентрации препарата в тест-ткани. Такой упрощенный математический подход позволяет оптимизировать фармакотерапию левотироксином и исключить появление побочных эффектов. У пациентов с МГ использовалась перфузионная модель, которая вводит параметры, характеризующие процессы распределения препарата в крови и органах на основе физиологической и биохимической информации [1].

В исследование была включена популяция пациентов (57 человек), составивших 2 группы: I группа – 23 пациента с МГ (средний возраст $54 \pm 0,9$ лет, соотношение мужчин и женщин 1:4), принимавших левотироксин в дозе 100 мкг в сутки фиксированно; II группа – 34 пациента с МГ (средний возраст $54 \pm 1,3$ лет, соотношение мужчин и женщин 1:5) принимали левотироксин в дозе 100 мкг в сутки, которая подвергалась коррекции по данным исследования индивидуальных концентраций препарата в крови с учетом ФК/ФД модели. Сравнение значений показателей фармакокинетики левотироксина во II группе пациентов проводилось со значениями параметров фармакокинетики этого препарата у здоровых лиц, представленных в медицинской литературе. Наблюдение за пациентами и оценка клинических симптомов проводились в течение 3 месяцев в соответствии с анализом Колорадского популяционного исследования. Качество жизни пациентов и клиническая симптоматика исследуемой популяции оценивалась по шкале Zulewski-Bulewicz. Всем пациентам было проведено исследование содержания тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т₄св), свободного трийодотиронина (Т₃св) и тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) в крови радиоиммунологическим анализом, терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) левотироксина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС) (SURVEYOR LC/SURVEYOR MSQ фирма «Thermo Finnigan», США). Моменты взятия крови у пациентов определялись по стратегии «пик-спад», подразумевающей измерение концентрации: непосредственно перед очередным введением и в момент предполагаемого максимума концентрации препарата в крови (Т_{max}). В программе ADAPT II рассчитывались индивидуальные значения оптимальных моментов последующих измерений концентрации левотироксина в крови пациентов. Прогнозирование концентрации левотироксина в органах-мишенях (тест-тканях) и основных ФК параметров осуществлялось с помощью программного обеспечения

USC*PACK, разработанного лабораторией прикладной фармакокинетики Университета Южной Калифорнии (США). Статистический анализ результатов исследования проводился на основе программы STATISTICA 6.0. Вычислялись выборочная средняя величина (M) и стандартная ошибка средней (SEM). Оценка нормальности распределения включала критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух независимых выборок выполнено с помощью непарного критерия t-Стьюдента и критерия U-Уилкоксона-Манна-Уитни.

Обнаружен достоверный регресс клинической симптоматики гипотиреоза во II группе пациентов. Назначение левотироксина во II группе и коррекция режима его дозирования по данным ТЛМ во II группе приводило к снижению общего балла по шкале Zulewski-Bulewicz по сравнению с общим баллом по этой шкале в I группе. Сравнительный анализ результатов радиоиммунологического анализа средних значений содержания тиреоидных гормонов и ТСГ в сыворотке крови обнаружил достоверное увеличение Т₄ ($p < 0,01$), тенденцию к увеличению уровня Т₃ в крови при значимом уменьшении концентрации ТТГ ($p < 0,05$) и ТСГ ($p < 0,01$) в группе пациентов с МГ, принимавших левотироксин без ФК/ФД моделирования, по сравнению с контрольной группой. Коррекция дозы левотироксина на 25 мкг в сторону уменьшения или увеличения с учетом индивидуальных ФК параметров способствовала достоверному увеличению уровня Т₄ ($p < 0,01$), Т₃ ($p < 0,01$) при значимом уменьшении ТТГ ($p < 0,01$) и ТСГ ($p < 0,001$) в крови во II исследуемой группе по сравнению с контрольной группой и группой больных без проведения ФК/ФД моделирования левотироксина.

Анализ фармакокинетики левотироксина у пациентов II группы позволил в среднем оценить момент времени достижения максимальной концентрации препарата в крови (Т_{max}) как 4,4 часа после приема, что соответствовало значению аналогичного показателя в контрольной группе и согласовывалось с данными литературы. Во II группе обнаружено достоверное снижение средней С_{max} ($p < 0,01$) левотироксина в крови и значения AUC_{0-24} ($p < 0,01$) по сравнению со значениями аналогичных показателей у здоровых лиц. Выполнение ТЛМ у пациентов II группы способствовало значимому увеличению С_{max} ($p < 0,01$) левотироксина в крови по сравнению со значениями аналогичных показателей у пациентов этой группы до персонализации терапии. Также отмечено достоверное увеличение значения AUC_{0-24} ($p < 0,05$) в этой группе пациентов при выполнении процедуры ТЛМ. ФК/ФД моделирование для левотироксина во II исследуемой группе позволило оптимизировать дозу левотироксина для каждого пациента с МГ.

Таким образом, вследствие наличия межличностной вариабельности фармакокинетических процессов у пациентов с МГ необходимо проведение ФК/ФД моделирования при назначении левоти-

роксина с целью формирования индивидуальных режимов дозирования и повышения эффективности и безопасности терапии. Однако требуются широкомасштабные фармакокинетические исследования левотироксина в крови пациентов с МГ с целью формирования банка данных и определения диапазонов его концентраций в различных популяциях пациентов.

Литература

1. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М., РАМН. 2003. 208 с.
2. Romaldini, J. H. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody level, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis // *Thyroid*. – 1996. Vol. 6. -№ 3. P. 183-188.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic model of levothyroxine in patients with manifested hypothyroidism

E.F.Shin

Laboratory of information and standardization in the field of biomedical and medicinal technologies of the South scientific centre of Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Key words: hypothyreodism, levothyroxine, therapeutic drug monitoring, LC/MS-analysis.

The purpose of the work was to make pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model of L-thyroxine on the base of technological platform for determination of concentration hormones of the thyroid gland, thyroxine-binding globuline(TBG) and undertaking the therapeutic drug monitoring (TDM) with personalization of the dosage of L-thyroxine. We have examined patients (57 persons) of 2 groups: I group – 23 patients with manifested hypothyroidism (МГ), taken L-thyroxine 100 µg; II group – 34 patients with МГ, who's got L-thyroxine 100 µg with correcting the dose after TDM. The analysis of the study results has shown the need of the undertaking the TDM with PK/PD modeling of L-thyroxine.