

ЛІКИ ТА ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА БІОДОСТУПНІСТЬ L-ТИРОКСИНУ



Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Левотироксин (L-тироксин) є одним із найбільш призначуваних ліків у світі й основним засобом лікування гіпотиреозу [1, 2]. Він є синтетичним аналогом гормону щитоподібної залози тироксину та його лівообертальним оптичним ізомером. L-тироксин має цілу низку переваг завдяки зручності застосування, економічності тощо. Водночас відомо, що його біодоступність може змінюватися деякими іншими лікарськими засобами, а також продуктами харчування, що передбачає надання пацієнтам відповідних рекомендацій.

L-ТИРОКСИН І СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ

Зазвичай L-тироксин рекомендують приймати в дозі 1,6-1,8 мкг/кг/день. Проте лікарські взаємодії можуть підвищувати рівень тиреотропного гормону (ТТГ), а також навіть знижувати рівні трийодтироніну й тироксину, незважаючи на підвищення дози L-тироксину >1,9 мкг/кг/день.

Ретроспективний популяційний аналіз у Великій Британії показав, що 58,9% пацієнтів, які отримували L-тироксин, одночасно приймали понад 1 препарат для лікування інших захворювань [3]. Найчастіше призначуваними супутніми препаратами були статини (17,6%), інгібітори протонної помпи – ІПП (13,6%) та добавки кальцію (6,8%). Подібний результат продемонструвало дослідження бази даних у Колумбії. Частка пацієнтів, які отримували декілька препаратів одночасно з L-тироксином, становила 68,5%, при цьому їхній спектр дещо відрізнявся від дослідження у Великій Британії (противиразкові препарати – 44%, гіпоглікемічні засоби – 17,4%, препарати заліза – 16,1%), що пояснюється відмінностями у спектрі захворювань і рецептурними вимогами [4].

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

Було виявлено, що деякі ліки та продукти харчування перешкоджають засвоєнню L-тироксину. Зокрема, певні активні або допоміжні речовини можуть зв'язуватися з молекулами L-тироксину та пригнічувати їхній трансмембранний транспорт.

Як відомо, діагноз лікарської взаємодії залежить від комплексного збору анамнезу та проведення необхідних обстежень. Потрібно виключити структурні аномалії, як-от гастрит, целиакію та непереносимість лактози. Також корисними інструментами для встановлення факту лікарської взаємодії є тест зі скасуванням препарату (дослідження гормонів щитоподібної залози в сироватці крові до та після припинення прийому підозрюваної в небажаних взаємодіях речовини), тест на абсорбцію L-тироксину (після прийому певної дози L-тироксину натщесерце з речовиною, що підозрюється, або без неї; при цьому безперервно протягом 6 годин перевіряють рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові) [6].

Для того щоб допомогти клініцистам, пацієнтам і фармацевтичним компаніям уникнути взаємодії ліків або харчових продуктів з L-тироксином, було проведено систематичний огляд 107 статей, які містять результати 128 досліджень. Було узагальнено лікарські засоби, продукти харчування та напої, які змінюють біодоступність препаратів L-тироксину.

■ Добавки кальцію

Як показало популяційне дослідження у Великій Британії, добавки кальцію займають третє місце серед супутніх препаратів, які найчастіше призначають пацієнтам, що отримують L-тироксин [3]. Зокрема, 6,8% пацієнтів приймали разом з L-тироксином добавки кальцію для лікування остеопорозу. Було виявлено, що на тлі прийому карбонату й цитрату кальцію (але не ацетату кальцію) вільний тироксин

і загальний тироксин були значно знижені, а рівень ТТГ, навпаки, – підвищений [16, 18]. Експерименти *in vitro*, а також рандомізовані й обсерваційні дослідження підтвердили взаємодію L-тироксину та кальцію через комплексоутворення.

З іншого боку, лише невелика кількість пацієнтів із гіпотиреозом, які отримували лікування кальцієм, повідомили про підвищення рівня ТТГ, що має клінічне значення. Тому було обґрунтовано постулат, що більшість пацієнтів залишаються еутиреоїдними (вміст тиреоїдних гормонів підтримується на фізіологічному рівні) без додаткового медичного втручання. У деяких випадках для досягнення еутиреоїдного статусу достатньо підвищення дози L-тироксину. У разі значного підвищення рівня ТТГ або тяжкої мальабсорбції (втрати активної речовини, що надходить у травний тракт, через недостатність її всмоктування в тонкій кишці) рекомендується розділити дозування або припинити прийом препаратів, які перешкоджають його ефективності. Також дієвою може бути заміна препарату кальцію на інший представник того самого класу лікарських засобів [18].

Слід зазначити, що супутні захворювання шлунково-кишкового тракту можуть посилити мальабсорбцію, тому варто приділяти належну увагу ліквідації цих станів [24].

■ **Добавки заліза**

Ще одним поширеним препаратом, який перешкоджає засвоєнню L-тироксину, є сульфат заліза. Під час ретроспективного скринінгу приблизно 30 тисяч пацієнтів із гіпотиреозом 16,1% одночасно приймали L-тироксин і солі заліза [4]. При цьому спостерігалось суттєве підвищення рівнів ТТГ через утворення погано розчинного комплексу тироксину та заліза. Підвищений рівень ТТГ також спостерігався в іншому дослідженні у двох жінок, які отримували сульфат заліза через вагітність і анемію [26, 27].

Корекція порушення всмоктування заліза є подібною до такої при застосуванні добавок кальцію: розділення дозування та скасування препаратів заліза в більшості випадків можуть усунути порушення всмоктування.

■ **Основні антациди**

У 1992 році ізраїльські гастроентерологи повідомили про пацієнта з гіпотиреозом, який мав еутиреоїдний статус на довготривалій підтримувальній терапії L-тироксином у фіксованій дозі та в якого розвинувся стійкий підвищений рівень ТТГ у сироватці крові під час прийому антациду,

що містить алюмінію гідроксид. Рівень ТТГ впав із 36 до 4,63 мОд/л після розділення дозувань і далі зменшувався до 1,0 мД/л після припинення терапії антацидами.

В іншому дослідженні також повідомлялося про розвиток гіпотиреозу у двох пацієнтів, незважаючи на високі дози L-тироксину, після прийому магнію оксиду [37].

Отже, слід контролювати функцію щитоподібної залози пацієнтів, які отримують терапію L-тироксином, після початку одночасного лікування препаратами, що містять основні антациди.

■ **Сукральфат**

У декількох дослідженнях було продемонстровано небажану взаємодію цитопротектора сукральфату з L-тироксином. У 1992 році було вперше повідомлено про випадок мальабсорбції, спричиненої сукральфатом, а згодом у дослідженні *in vitro* було продемонстровано високу здатність сукральфату зв'язувати L-тироксин. Це знайшло підтвердження в дослідженні, під час якого спостерігалось зниження поглинання L-тироксину на 71,7% у здорових добровольців, які одночасно приймали сукральфат [41].

■ **Секвестранти жовчних кислот**

Холестирамін є поширеним секвестрантом жовчних кислот для лікування гіперхолестеринемії. Ще в 1969 році було повідомлено про випадок зниження базального рівня метаболізму у 18-річної дівчини з гіпотиреозом і гіперхолестеринемією, яка приймала холестирамін та L-тироксин [52]. Тест зі скасуванням препарату й експеримент зі зв'язуванням *in vitro* підтвердили взаємодію з холестираміном. Колесевелам був новішим препаратом, схваленим FDA. У тестах на абсорбцію L-тироксину, проведених ученими у здорових добровольців, виявлено зменшення площі тироксину під кривою (AUC) у групі колесевелама порівняно з прийомом лише L-тироксину [50]. Тест на зв'язування *in vitro* показав, що 67% L-тироксину зв'язується з колесевеламом у симульованому шлунковому соку [51].

■ **Препарати, котрі зумовлюють зміни в транспортних процесах слизової оболонки**

Попередні дослідження показали, що молекула L-тироксину транспортується трансмембранними білками (сімейство поліпептидів, які транспортують органічні аніони; поліпептид, що транспортує Na-таурохолат; транспортер амінокислот L-типу; транспортер монокарбоксилатів). Деякі препарати (ципрофлоксацин, рифампіцин) можуть змінювати

розподіл або експресію зазначених трансмембранних білків і таким чином впливати на поглинання L-тироксину [120-122].

■ **Ліки, що змінюють водневий показник (pH) шлунка**

Для розчинення таблетки є необхідним фізіологічний pH шлунка, який видаляє іон натрію та підвищує його розчинність. При цьому відомо, що підвищений pH через інфекцію *Helicobacter pylori* й автоімунний гастрит покращує наступне всмоктування [28, 32, 125]. Це явище пояснюється статусом іонізації при різному pH навколишнього середовища.

Натомість ІПП й антагоністи H_2 -рецепторів, які зменшують секрецію H^+ , можуть погіршити розчинення L-тироксину. Крім підлучення, ІПП також можуть погіршувати всмоктування шляхом збільшення жовчного кліренсу L-тироксину через індукцію УДФ-глюкуронозилтрансферази [32].

Зокрема, в пацієнтки, що отримувала L-тироксин через тиреоїдит Хашимото, рівень ТТГ піднявся вище референтного діапазону, коли вона почала застосовувати омепразол у дозі 40 мг/день. Усунути спричинене ІПП порушення всмоктування й, відповідно, позбавитися симптомів гіпотиреозу та знизити рівень ТТГ можна шляхом переходу на інші ІПП або антациди.

Щодо антагоністів H_2 -рецепторів, то за підозри на порушення всмоктування L-тироксину через циметидин корисним є також перехід на інші H_2 -антагоністи.

■ **Вітамін С**

Вітамін С може стимулювати секрецію шлункової кислоти. Передбачається підвищення ефективності L-тироксину через збільшення його розчинення в шлунку. За результатами 6-тижневого проспективного дослідження 28 пацієнтів із гіпотиреозом, початкові рівні ТТГ були значно знижені після прийому вітаміну С у дозі 1 г/день ($9,01 \pm 5,51$ проти $2,27 \pm 1,61$ МОд/л відповідно, $p < 0,0001$).

В іншому дослідженні пацієнти з гіпотиреозом і гастритом приймали 500 мг вітаміну С на день протягом 2 місяців. Середній рівень ТТГ знизився з 11,1 до 4,2 МОд/л після одночасного прийому вітаміну С та L-тироксину ($p = 0,0001$) [91]. Отже, вітамін С може бути багатообіцяльною терапією для тих, хто має мальабсорбцію L-тироксину через підвищений pH шлунка.

■ **Ліки, що змінюють катаболізм L-тироксину**

Одночасне застосування L-тироксину та протисудомного препарату карбамазепіну може

спричиняти стійкий гіпотиреоз, імовірно, через прискорення обміну тироксину до трийодтироніну через карбамазепін. Подібний ефект може спостерігатися при застосуванні L-тироксину з представниками селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – флуоксетином і сертраліном.

■ **Інші лікарські засоби**

Були повідомлення про те, що низка ліків впливають на всмоктування L-тироксину шляхом прямого комплексоутворення, наприклад фосфатозв'язувальні речовини (севеламер і карбонат лантану, що використовуються для зниження високих рівнів фосфору в крові пацієнтів, які перебувають на діалізі через тяжку хворобу нирок) [49, 50]. Полістиролсульфонат натрію (катионообмінна смола) знижує концентрацію розчиненого тироксину на ~95% незалежно від pH.

Орлістат і симетикон також можуть погіршувати біодоступність L-тироксину шляхом інтралюмінального зв'язування [54, 55]. Крім того, деякі інші препарати з іншими механізмами перешкод, як-от піколінат хрому та ралоксифен, також можуть зв'язуватися з молекулами L-тироксину в кишковому тракті.

Підвищення рівня ТТГ зумовлюють мультикіназні інгібітори прогресивних онкологічних захворювань (сорафеніб, мотесаніб) унаслідок дейодування, а також пропранолол і аміодарон. Натомість метформін може значно знизити рівень ТТГ, але не впливає на вільний трийодтиронін і рівні тироксину [132].

Для усунення небажаної взаємодії доцільно припинити застосування інтерферувальних препаратів або розділити час дозування.

Підвищення рівня ТТГ також спостерігалось в 483 пацієнтів, які отримували L-тироксин та естроген [3]. Для того щоб усунути порушення біодоступності, необхідні скасування препаратів і корекція дози L-тироксину.

І навпаки, в низці рандомізованих та інших досліджень не було виявлено впливу на біодоступність L-тироксину таких препаратів, як езетиміб, алендронат і глюкокортикоїди [3, 35, 47-49, 62].

ЇЖА ТА НАПОЇ

Загальновідомо, що таблетки L-тироксину потрібно приймати натщесерце рано вранці, за 30-60 хвилин до сніданку. Такий інтервал забезпечує адекватне розчинення L-тироксину в шлунку й уникнення хелатування їжі [92, 93].

ВИСНОВКИ

Ретроспективне когортне дослідження виявило підвищені рівні ТТГ у групи осіб, що дотримувалися дієти на основі сої порівняно з групою дієти без сої ($p=0,02$) [102]. Прикметно, що як соєве молоко, так і молочні суміші на основі сої можуть порушувати біодоступність L-тироксину в немовлят із вродженим гіпотиреозом [104]. Загалом тривалий прийом соєвих добавок був пов'язаний із вищим ризиком дисфункції щитоподібної залози [135].

Крім того, мальабсорбцію L-тироксину можуть провокувати дієти, багаті на клітковину, білки та вуглеводи [106].

Напої також можуть спричиняти мальабсорбцію L-тироксину, зокрема кава й молоко зменшують його поглинання на ~32 та ~10% відповідно [97, 98]. Негативно відбиваються на засвоєнні L-тироксину деякі соки, зокрема грейпфрутовий і сік папайї [95, 108].

Стандартна терапія мальабсорбції L-тироксину, що була зумовлена продуктами харчування, полягає в навчанні пацієнтів і відокремленні прийому їжі.

Чимало лікарських засобів і продуктів харчування можуть погіршити біодоступність L-тироксину. Лікарські взаємодії було виявлено для препаратів кальцію та заліза, ІПП, секвестрантів жовчних кислот, основних антацидів, статевих гормонів, протисудомних засобів тощо.

Запропоновані механізми лікарських взаємодій включають пряме комплексоутворення, підлучення, зміну рівнів тироксиназв'язувального глобуліну в сироватці крові та прискорення катаболізму L-тироксину через дейодування. Оскільки одночасний прийом їжі чи певних ліків може зумовлювати безпосереднє зв'язування з L-тироксином або погіршувати його розчинність, зазвичай потрібна перерва в застосуванні від 30 хвилин до 2 годин.

Загалом корегування дози, відокремлення введення та припинення прийому речовин, що знижують біодоступність L-тироксину, можуть усунути небажану взаємодію та сприяти належній ефективності терапії.



Література

Liu H., et al. Medications and food interfering with the bioavailability of levothyroxine: a systematic review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2023; 19: 503-523. doi: 10.2147/TCRM.S414460.