

# ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЯК ФАКТОР, ЩО ВПЛИВАЄ НА ТЕРАПІЮ ЛЕВОТИРОКСИНОМ: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ CONTROL SURVEILLANCE II

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Стандартом лікування гіпотиреозу є левотироксин, синтетична форма тироксину (T<sub>4</sub>), природного гормону щитоподібної залози [1]. Левотироксин належить до препаратів з вузьким терапевтичним індексом, тому для досягнення терапевтичного ефекту потрібно забезпечити адекватне дозування та максимальну абсорбцію препарату.

Початкові дози левотироксину коливаються від 25-50 мкг за легких форм гіпотиреозу до 88-175 мкг за тяжких форм [2]. Американська тиреоїдна асоціація (АТА) рекомендує приймати левотироксин за 30-60 хвилин до сніданку або перед сном, дотримуючись щонайменше 3-годинного інтервалу після вечері [3].

Абсорбція левотироксину змінюється під впливом багатьох факторів. За приймання натще всмоктується близько 80% препарату [4]. Водночас його абсорбція може бути обмежена при різних гастроінтестинальних (ГІ) захворюваннях, зокрема при запальних захворюваннях кишківника, атрофічному гастриті, целіакії, інфекції *Helicobacter pylori*, гастроезофагеальній рефлюксійній хворобі (ГЕРХ) та гастропарезі [5]. Інші стани, при яких ушкоджується епітелій шлунка / тонкої кишки, також здатні знижувати/уповільнювати всмоктування левотироксину [6].

Їжа, напої, дієтичні добавки, ліки (інгібітори протонної помпи (ІПП), блокатори гістамінових рецепторів, холестираміні, прокінетики) здатні негативно впливати на абсорбцію левотироксину [7]. Поведінкові звички щодо часу та способу приймання препарату також можуть призводити до субоптимального всмоктування [8].

Суворе дотримання рекомендацій із приймання левотироксину є необхідним для досягнення цільових рівнів тиреотропного гормону й оптимального контролю симптомів гіпотиреозу. Це створює труднощі як для лікарів, так і для пацієнтів. Поширеною клінічною практикою з їх подолання є корекція дози препарату. Водночас багато лікарів недооцінюють негативні наслідки частих змін дозування, ризику застосування надмірних доз левотироксину. Дані численних досліджень свідчать, що застосування супратерапевтичних доз є доволі поширеним і відзначається в 14-22% випадків [9]. Надмірні дози левотироксину асоціюються з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних

побічних ефектів (фібриляція передсердь, тахікардія, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення діастолічного розслаблення) [10], що призводить до нераціонального використання ресурсів системи охорони здоров'я [11] та зниження задоволеності лікуванням [12].

Краще розуміння факторів, які впливають на прихильність пацієнтів до приймання левотироксину, а також розроблення стратегій для покращення комплаєнсу можуть сприяти зменшенню необґрунтованих корекцій доз препарату, його надмірного використання та поліпшенню клінічних результатів.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Це дослідження проведене для підтвердження результатів, отриманих у попередньому випробуванні CONTROL Surveillance, і подальшого аналізу причини, з яких пацієнти дотримуються / не дотримуються рекомендацій Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) щодо приймання левотироксину. Первинна мета полягала у визначенні поширеності неналежного приймання препарату з огляду на час приймання, одночасне вживання з їжею, напоями, вітамінами, дієтичними добавками, які здатні впливати на його абсорбцію. Другорядна мета передбачала оцінювання інформації, котру лікарі надають пацієнтам щодо належного застосування левотироксину, а також ролі консультування у формуванні прихильності пацієнтів до цих рекомендацій. Проаналізовано взаємозв'язок між дотриманням режиму приймання левотироксину, тривалістю терапії та задоволеністю пацієнтів лікуванням.

## МЕТОДИ

Для проведення дослідження розроблено спеціальний опитувальник, усі питання котрого переглянули

сертифіковані експерти-ендокринологи. Набір респондентів здійснювали за допомогою різних цифрових каналів, включно з LinkedIn, Facebook, Instagram, TikTok і Google Ads.

У дослідженні взяли участь 1000 пацієнтів віком 19-90 років, які самостійно повідомили про наявність у них підтвердженого діагнозу гіпотиреозу. Відбір учасників здійснювався випадковим чином. Процес запрошення передбачав рандомізацію шляхом вибору кожного n-го відповідного запису для надсилання електронного повідомлення щодо можливості участі в опитуванні. Після отримання повідомлення учасники могли увійти до свого персонального кабінету та знайти там перелік доступних запитань. Особи, які були зацікавлені взяти участь в опитуванні, отримували посилання на скринінгову анкету для оцінювання відповідності критеріям залучення. Після цього учасники мали змогу приєднатися до дослідження, перейшовши за відповідним посиланням. Кожному респонденту присвоювали унікальний ідентифікаційний код, документували всю історію участі, включно з відповідністю критеріям залучення та вилучення. Дублювання записів не допускалося. Після завершення опитування отримані відповіді перевіряли вручну для забезпечення якості даних, географічної відповідності та виключення дубльованих відповідей. Опитування проводили протягом грудня 2023 р. – січня 2024 р.

Використовували такі **критерії залучення**: вік 19-90 років, підтверджений діагноз гіпотиреозу, поточна монотерапія левотироксином для корекції гіпотиреозу, тривалість приймання левотироксину  $\geq 1$  рік, відсутність вагітності під час участі в опитуванні, проживання на території США, добровільна згода на участь в опитуванні.

**Критеріями вилучення** були: відсутність приймання левотироксину, застосування рецептурних препаратів для корекції гіпотиреозу  $< 1$  рік, приймання оригінального/генеричного ліотироніну разом з левотироксином, вагітність.

Отримані дані були піддані ретельному статистичному аналізу із застосуванням параметричних і непараметричних методів. Рівень статистичної значущості встановлювали за нескорегованим двостороннім значенням  $\alpha=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

### ■ Рівень заповнення анкет

Бажання взяти участь в опитуванні виявили 3029 респондентів, але 58% ( $n=1759$ ) з них не відповідали критеріям залучення. Із 1270 осіб, які відповідали критеріям залучення та розпочали опитування, успішно його завершили 79% ( $n=1000$ ).

### ■ Демографічні характеристики

Серед респондентів переважали жінки (74%). Більшість учасників перебувала під наглядом лікаря первинної ланки з приводу гіпотиреозу (70%), 19% отримували лікування в ендокринолога, 9% – у медичних працівників середньої ланки (практичні медсестри, фельдшери), 2% – у вузьких спеціалістів з патології щитоподібної залози. Більшість (81%) респондентів повідомила, що приймає левотироксин протягом  $\geq 6$  років, при цьому 61% опитаних приймали препарат  $> 10$  років. Близько половини (51%) учасників застосовували таблетовану форму оригінального левотироксину, інші (49%) – генеричні засоби (таблетки). Медіанний вік учасників становив 62 роки.

### ■ Супутні хвороби

Як і в попередньому дослідженні CONTROL Surveillance, у цьому випробуванні відзначено значну поширеність супутніх захворювань або станів, здатних негативно вплинути на абсорбцію левотироксину [18]. Майже половина (54%) респондентів повідомила про наявність коморбідної ГІ-патології (рис. 1). Ці пацієнти частіше відзначали потребу корекції дози левотироксину порівняно з респондентами

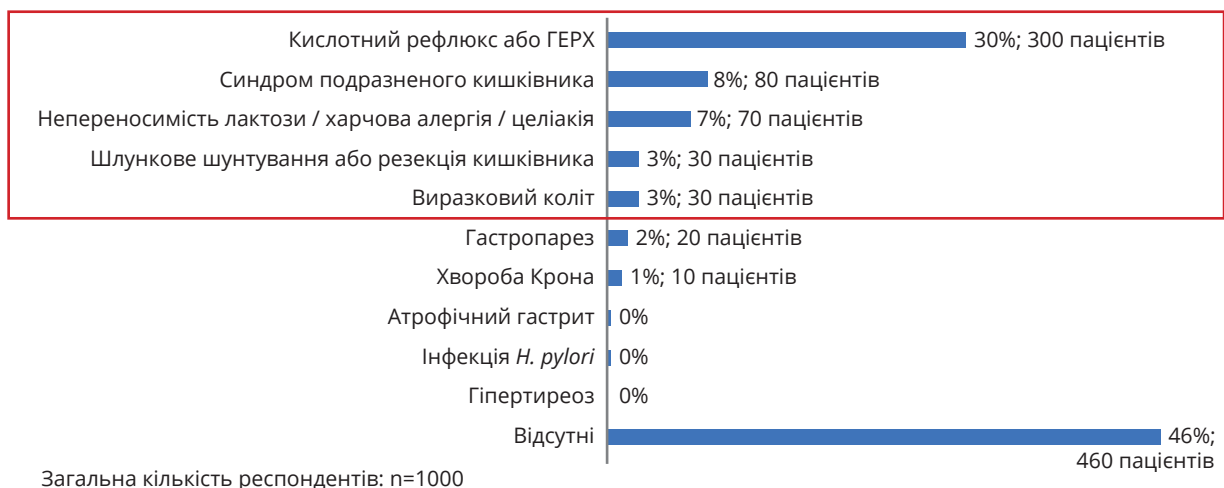


Рис. 1. Супутні хвороби, для лікування котрих використовували рецептурні ліки

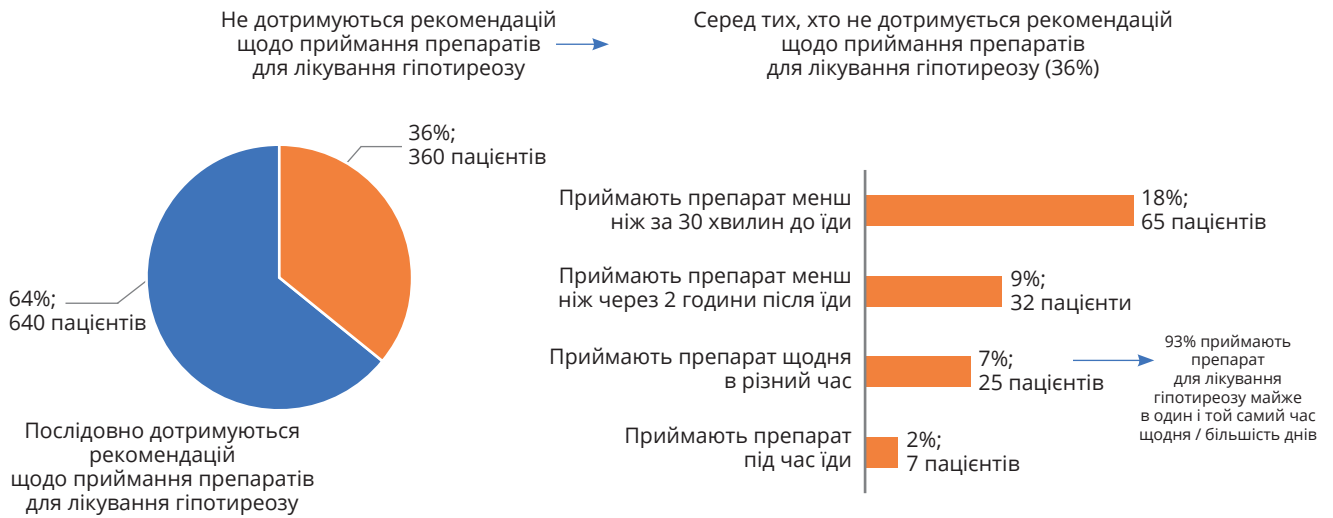


Рис. 2. Неналежний час і спосіб приймання препаратів для лікування гіпотиреозу

без супутніх ГІ-хвороб (74 проти 48%;  $p < 0,05$ ). Поширеність ГІ-патології відповідала такій у загальній популяції [7, 13, 16-18].

■ Час приймання левотироксину

Деякі респонденти повідомили, що приймають левотироксин, не дотримуючись рекомендацій FDA: щоденно натще щонайменше за 30 хвилин до сніданку. Серед них 18% респондентів уживали препарат за  $\leq 30$  хвилин до їди, 7% – у різний час доби без чіткої регулярності, 2% – під час їди, 9% – менш ніж через 2 години після їди (рис. 2). Більшість (93%) учасників повідомила, що приймає левотироксин регулярно в один і той самий час щодня / переважну більшість днів. На запитання щодо складності дотримання рекомендації з приймання препарату щоранку натще за  $\geq 30$  хвилин більшість (77%) респондентів відповіла, що «не має труднощів». Водночас 24% опитаних відзначили певні труднощі з дотриманням цього режиму.

■ Приймання левотироксину з рідиною

Більшість (81%) учасників повідомила, що приймає левотироксин з водою; 16% – з іншими напоями (чорна кава – 3%, кава з молоком / вершками / рослинними заміниками – 4%, чай – 2%, сік – 3%, газовані напої – 2%,

молоко – 2%). Жоден з респондентів не приймав левотироксин із соєвим молоком (рис. 3).

■ Вживання продуктів і добавок, які впливають на абсорбцію

Загалом 49% учасників зазначили, що приймають дієтичні добавки; при цьому 33% з них роблять це «завжди» або «часто». Найчастіше застосовували кальцій (30%), залізо (15%), калій (15%), селен (5%). Значна частина респондентів приймала полівітаміни (57%) або інші вітаміни/мінерали (25%). Переважна більшість цих продуктів містить кальцій, залізо чи інші компоненти, які можуть порушувати абсорбцію левотироксину, тому їх треба приймати з інтервалом щонайменше 4 години відносно левотироксину (рис. 4) [15, 18]. Майже 33% учасників приймали вітаміни та добавки «завжди» або «часто» одночасно з левотироксином.

■ Застосування ліків, які впливають на абсорбцію

Учасники повідомляли про регулярне застосування рецептурних/безрецептурних антацидів (15%) або кислотосупресивних засобів (39%; рис. 5). Вплив цих препаратів на ефективність левотироксину добре відомий. Незважаючи на різні механізми дії, вони

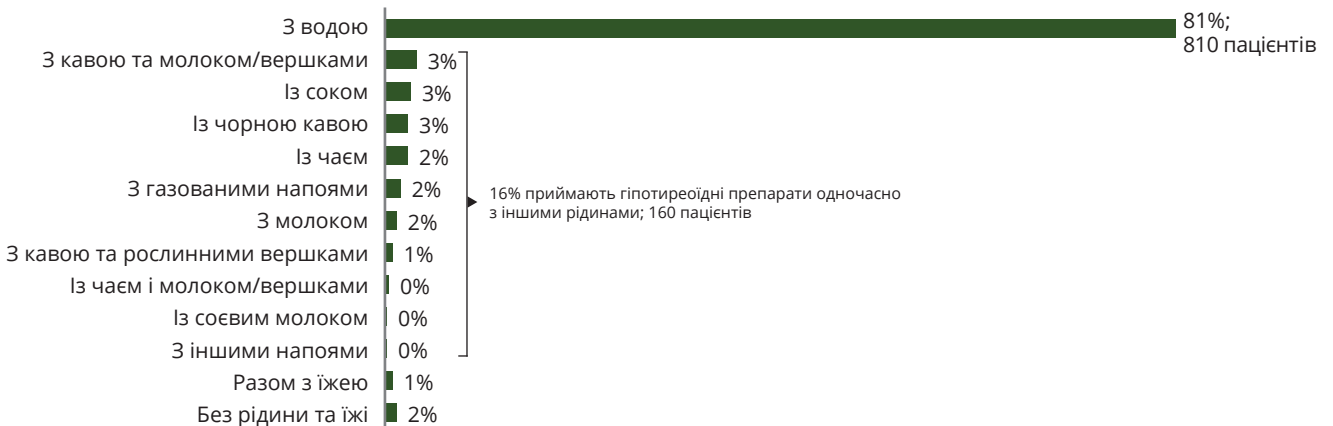
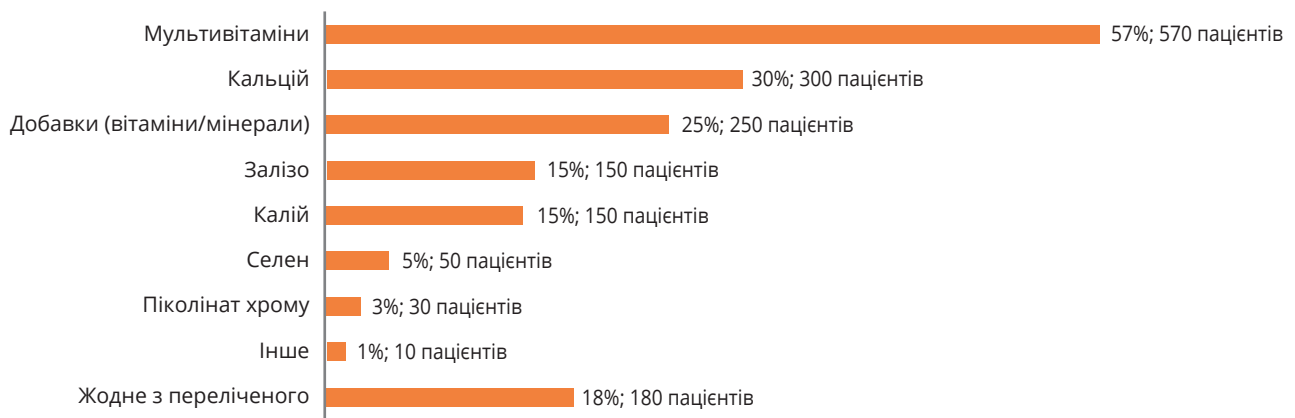


Рис. 3. Як приймають препарати для лікування гіпотиреозу



**Рис. 4. Вітаміни, дієтичні/харчові добавки, що приймаються регулярно (>2 рази на тиждень)**

спричиняють гіпохлоргідрію та змінюють внутрішньошлунковий рН [15].

Кисле середовище шлунка потрібне для розчинення таблетованих форм левотироксину [18]; варіабельність цього процесу може впливати на пероральну абсорбцію й біодоступність тироксину (Т4) та зумовлювати зміни біоеквівалентності різних засобів [20]. Інструкції до всіх препаратів левотироксину, за винятком рідкої форми, містять попередження щодо здатності ІПП змінювати абсорбцію Т4.

#### ■ *Зміни дози левотироксину*

Учасники повідомляли про корекцію доз левотироксину: протягом попередніх 12 місяців у 34% випадків дозування змінювали лише 1 раз, тоді як у 15% випадків було проведено  $\geq 2$  зміни. Пацієнти із супутньою ГІ-патологією частіше повідомляли про корекцію дози левотироксину. Часте застосування антацидів / кислотосупресивних засобів асоціювалося із частішими змінами дозування (64 проти 50%;  $p \leq 0,05$ ). Пацієнти, які ніколи не приймали вітаміни/добавки одночасно з левотироксином, рідше потребували корекції дозування порівняно з тими, хто допускав таке поєднання (55 проти 43%;  $p \leq 0,05$ ).

#### ■ *Ефективність лікарських рекомендацій*

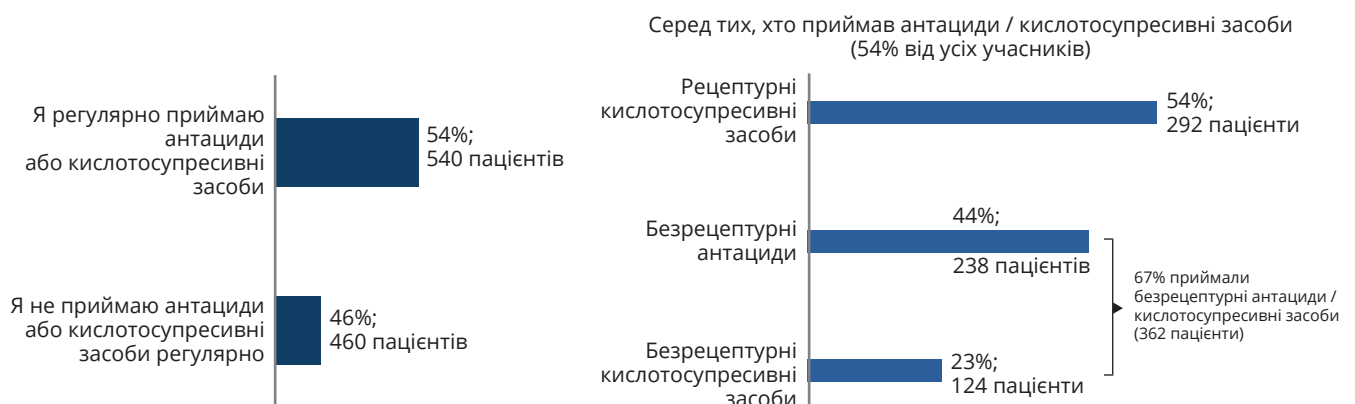
Значна частка (28%) пацієнтів не пам'ятала, чи отримувала рекомендації від лікаря щодо приймання

левотироксину з водою натще за  $\geq 30$  хвилин до сніданку. Аналогічно 55% учасників не пригадували, щоб їм радили уникати одночасного приймання вітамінів/добавок. Лише 40% зазначили, що мали бесіду щодо впливу кислотосупресивних засобів (ІПП) на абсорбцію левотироксину (рис. 6).

Недостатня обізнаність щодо належного приймання левотироксину не залежала від спеціальності лікаря. Серед пацієнтів, які спостерігалися в лікарів первинної ланки, 19% повідомили про неповне розуміння значущості особливостей приймання левотироксину. У когорті респондентів, які були під наглядом ендокринологів або спеціалістів з патології щитоподібної залози, цей показник становив 17%. Незважаючи на це, більшість опитаних оцінювала взаємодію зі своїми лікарями як «позитивну», вважаючи, що вона «забезпечує достатню інформацію» та є «зрозумілою».

#### ■ *Приймання левотироксину, задоволеність лікуванням і прихильність до терапії*

Учасники, які повідомляли про труднощі з дотриманням рекомендацій щодо приймання левотироксину, частіше висловлювали незадоволення лікуванням порівняно з тими, хто не мав таких труднощів (73 проти 65%;  $p \leq 0,05$ ). Респонденти, які мали труднощі з дотриманням режиму приймання препарату, частіше повідомляли про припинення терапії на період



**Рис. 5. Регулярне приймання антацидів і кислотосупресивних засобів**



Рис. 6. Отримання/відсутність рекомендації лікаря щодо приймання препарату для лікування гіпотиреозу

>1 місяць порівняно з тими, хто не відзначав таких проблем (25 проти 10%;  $p \leq 0,05$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ

CONTROL Surveillance II є першим дослідженням, у якому комплексно оцінено обізнаність пацієнтів щодо належного приймання левотироксину та їх прихильність до цих рекомендацій. Отримані результати демонструють значуще недотримання пацієнтами відповідних рекомендацій і вказують на раніше неописаний зв'язок між здатністю пацієнтів дотримуватися правил приймання левотироксину, частими змінами доз препарату, рівнем задоволеності лікуванням і припиненням терапії. Не менш важливо, що дослідження оцінює сприйняття пацієнтами інформації, яку вони отримують від медичних працівників щодо приймання левотироксину.

## ВИСНОВКИ

Левотироксин понад 60 років залишається золотим стандартом лікування гіпотиреозу. У 2020 р. він посідав третє місце за частотою призначень у США: тоді було виписано понад 110 млн рецептів [34]. Попри таке широке застосування досягнення терапевтичного ефекту при лікуванні левотироксином часто може бути непростим завданням. Ефективність препарату може знижуватися під впливом численних факторів і поведінкових особливостей, які нерідко залишаються недооціненими/непоміченими.

Дослідження CONTROL Surveillance II додатково виявило ще один важливий чинник, який може негативно впливати на ефективність терапії левотироксином: недотримання рекомендацій щодо його приймання. Багато пацієнтів не усвідомлюють /

частково усвідомлюють важливість приймання препарату в рекомендований час до їди, натще та з водою. Аналогічно значна частина пацієнтів не знає, що вживання певних продуктів, ліків або вітамінів може знижувати ефективність терапії.

Отримані результати демонструють зв'язок між сприйняттям складності режиму приймання левотироксину, задоволеністю лікуванням і тривалістю терапії, що узгоджується з літературними даними [39]. Водночас недоліки спілкування з пацієнтом не обмежуються лише недостатнім поясненням правил приймання препарату при призначенні терапії. У випадку з левотироксином важлива інформація часто не обговорюється під час первинного візиту, коли доцільно оцінити коморбідні хвороби, приймання супутніх медикаментів й особливості харчування. Поліпшенню діалогу на цьому етапі може сприяти використання простого опитувальника, який заповнює сам пацієнт. Це може допомогти виявити фактори, що потенційно впливають на ефективність терапії, ще до її ініціювання. Важливу роль у цьому процесі можуть відігравати фармацевти / інші медичні працівники, підтримуючи використання таких опитувальників і надаючи пацієнтам рекомендації щодо правильного приймання левотироксину.

Результати CONTROL Surveillance II підкреслюють потребу врахування складності режиму дозування та приймання препарату при виборі тактики лікування гіпотиреозу. Призначення різних доз левотироксину, застосування схем приймання через день або двічі на тиждень може ускладнювати розуміння пацієнтом того, коли та як приймати препарат. Пацієнтам, яким складно дотримуватися рекомендацій щодо приймання левотироксину, доцільно розглянути можливість застосування альтернативних нетаблетованих форм препарату.

## Література

Cummings-John D., et al. Drug administration as a factor affecting levothyroxine therapy – results of the CONTROL Surveillance II study. <https://dx.doi.org/10.21037/aot-2025-7>.