

# Hipotiroza in spremenjena biološka razpoložljivost levotiroksina – primer bolnice

Olivera Pečanac in Samo Rožman

## Uvod

Ščitnica (Glandula thyroidea) je žleza z notranjim izločanjem (endokrini žleza), ki leži v vratu pred sapnikom, izloča pa ščitnične hormone. Tako pri otrocih kot pri odraslih so ti hormoni nujno potrebni, saj uravnavajo raven celičnega metabolizma in s tem zagotavljajo metabolično homeostazo vseh organov v telesu (1). Stanje nezadostne sinteze ščitničnih hormonov lahko zaradi avtoimunih motenj (npr. Hashimotovega tiroiditisa), odstranitve žleze, uničenja tkiva z radioaktivnim jodom, vpliva drugih zdravil (amiodaron), redkeje motenj v delovanju hipotalamusa ali hipofize privede do hipotiroze (2). Pri onkoloških bolnikih je najpogostejši vzrok za hipotirozo pomanjkanje tkiva po tiroidektomiji ali nefunkcionalnost tkiva po obsevanju. Klinična slika hipotiroze je odvisna od stopnje hormonske odpovedi, starosti bolnika ter trajanja obolenja. (2) Najhujša oblika hipotiroze je miksedemska koma (huda hipotiroza z motnjami zavesti), ki se v 80 % pojavlja pri ženskah, starejših od 60 let (3). Pri odraslih je motnja delovanja ščitnice najpogostejša endokrinološka motnja, avtoimunska motnja ščitnice ima kar 30 % žensk po 50. letu starosti (4, 5).

Za zdravljenje hipotiroze uporabljamo nadomestno hormonsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Pripravki vsebujejo natrijevo sol levotiroksina (L-tiroksin, L-T<sub>4</sub>) ali natrijevo sol trijodotironina (liotironin, T<sub>3</sub>). Slednjega zaradi pogostejšega odmerjanja in večjega nihanja serumskih koncentracij redko uporabljamo. Terapija izbora je zato levotiroksin. Zaradi številnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij z drugimi zdravili, hrano in pijačo njegova biološka razpoložljivost zelo niha. To lahko privede do hiper-/hipotiroze, kar bomo predstavili na primeru bolnice.

## Primer bolnice

61-letna bolnica je bila maja 2007 iz Splošne bolnišnice Celje napotena na Onkološki Inštitut Ljubljana (OI) zaradi suma, da gre za folikularni karcinom ščitnice. V mladosti je že imela benigni tumor ščitnice. Leta 1970 je imela v Nemčiji opravljeno subtotalno tiroidektomijo levo, leta 1986 pa desno. Na OI Ljubljana so ji po diagnostiki in laboratorijskih izvidih opravili totalno tiroidektomijo. Po operaciji ni imela posebnih težav. Histološki izvid je pokazal incidentalni multicentrični papilarni karcinom folikularne variante. Bolnici je bilo indicirano nadomestno hormonsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Postopno je bil uveden levotiroksin (Eltroxin®) do dnevnega odmerka 150 µg. Bolnica je po operaciji hodila na redne kontrolne preglede dvakrat na leto. Pregledi so kazali na normalno, evtiroično stanje.

V septembru 2009 pa je bolnica prišla v ambulanto brezvoljna, zaspana, utrujena, imela je mrzlice in slabši apetit, vendar

je kljub temu pridobila nekaj kilogramov. Opaziti je bilo tudi periokularne edeme. Občasno je občutila neredno bitje srca, vendar so aritmije spontano izzvenele. Laboratorijski izvidi so pokazali očitno hipotirozo (T<sub>3</sub> 1,7, T<sub>4</sub> 10,8 in TSH 143,2). Bolnica, ki je bila podučena o svoji bolezni, je povedala, da je redno jemala zdravila, vendar je v zadnjem času sočasno jemala še prehranska dopolnila za krepitev imunskega sistema. Vsak dan je pila kavo, navadno zjutraj, na prazen želodec.

## Farmakokinetika levotiroksina

Absorpcija levotiroksina po peroralni aplikaciji poteka predvsem v jejunumu in ileumu, je nepopolna in med bolniki niha (6, 7). Največja (do 80 % aplicirane učinkovine) je pri praznem želodcu in nižjem pH. Največja koncentracija v plazmi se doseže po 5 do 6 urah. Levotiroksin se izjemno dobro veže na serumske proteine, zato ga ni mogoče izločiti s hemodializo ali hemoperfuzijo. Volumen distribucije je od 10 do 12 L, razpolovni čas pa približno 7 dni, kar dovoljuje odmerjanje enkrat na dan. Pri hipertirozi je razpolovni čas krajši (3–4 dni), pri hipotirozi pa daljši (9–10 dni). Od 20 do 40 % levotiroksina se izloči z blatom, 33 do 55 % pa s sečem. Bolezen ledvic ali jeter nima pomembnejšega vpliva na presnovo in izločanje zdravilne učinkovine.

## Vplivi na absorpcijo

Na absorpcijo levotiroksina vplivajo vrsta hrane, nekatera medicinska stanja in interakcije z nekaterimi zdravili.

Ob sočasnem jemanju vlaknin je bila vrednost TSH izrazito povečana, zato so bolniki potrebovali večje odmerke levotiroksina (8). Prav tako je prišlo do povečanih vrednosti TSH ob sočasnem pitju kave (9). Ta razlika ni bila signifikantno pomembna, če je med jemanjem zdravila in pitjem kave minila vsaj ena ura.

Medicinska stanja (tabela 1), ki povzročajo malabsorpcijo levotiroksina, so celiakija, vnetne črevesne bolezni in laktozna intoleranca (10, 11). Opisani so bili tudi primeri slabše absorpcije pri bolnikih z infekcijo s *Helicobacter pylori* in kroničnim gastritisom (12). Absorpcija levotiroksina ni možna ob sindromu kratkega črevesja.

Spremenjeno biorazpoložljivost levotiroksina največkrat povzroči sočasno jemanje nekaterih zdravil. Nekatera zmanjšajo kislost želodca, nekatera pa z levotiroksinom tvorijo netopne komplekse. Skupen učinek je zmanjšana absorpcija zdravilne učinkovine. Predvsem pri kronični uporabi jo povzročajo zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (sukralfat in inhibitorji protonске črpalke) (13, 14) ter ionsko izmenjevalne smole (holestiramin, holestiopol, sevelamer) (10). Problem predstavljajo tudi zdravilne

učinkovine, ki so tudi na slovenskem trgu v obliki zdravil ali prehranskih dopolnil, ki so namenjena samozdravljenju in so bolnikom prosto dostopna: kalcijev karbonat, železov sulfat in nekateri antacidi (aluminijev hidroksid) (15, 16).

Medicinska stanja	Zdravila
jejunoilealni obvod ali druga resekcija črevesja	holestiramin
vnetna črevesna bolezen	železov sulfat
celiakija	sukralfat
laktorna intoleranca	kalcijev karbonat
<i>H. Pylori</i> infekcija	aluminijev hidroksid
kronični gastritis	lantanov karbonat
	sevelamer
	raloksifen
	inhibitorji protonске črpalke
	orlistat

**Tabela 1.** Medicinska stanja in zdravila, ki zmanjšajo absorpcijo levotiroksina.

## Sklep

Med bolnišnično oskrbo bolnice smo ugotovili, da je bila hipotiroza posledica sočasnega jemanja prehranskega dopolnila s kalcijevim karbonatom in železovimi solmi. Prav tako je bolnica zdravila večkrat vzela skupaj z jutranjo kavo, ki tudi dokazano zmanjšuje biološko razpoložljivost levotiroksina. Ko je bolnica na OI Ljubljana jemala levotiroksin brez prehranskih dopolnil in na prazen želodec, so bile njene vrednosti ščitničnih hormonov v nekaj dneh spet normalne.

Za bolnike z boleznijo ščitnice velja, da so pogosto izpostavljeni polimedikaciji, zato pri njih obstaja velika verjetnost interakcij med zdravili (2). Zato jim moramo razložiti ključne in najpogostejše interakcije med zdravili in prehranskimi dopolnili ter pomen jemanja zdravila na tešče. Odgovornost za komplanco jemanja zdravil nosijo bolnik, zdravnik, ki zdravilo predpiše, pa tudi farmacevt, ki zdravilo izda.

## Viri

- Burton LL. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th Edition. The McGraw-Hill Companies; 2006: 1511–1541.
- Kocijančič, A et al. *Interna medicina*. Ščitnica. Tretja izdaja. Založba Littera Picta, 2005. ISBN 961-6030-56-6.
- Kogovšek, K et al. Manifestna hipotiroza, odkrita pred obsežnim načrtovanim operativnim posegom. *Onkologija*, 2008, letnik XII, št. 1, 61–3.
- McPhee S, Lingappa VR, Ganong WF et al. Pathophysiology of disease. 5th Edition. Medical Books/McGraw-Hill; 2005: 567–589.
- Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Wom Health* (2006); 51(3): 152–158.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Euthyrox ([www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eltroxin ([www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)).
- Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* (1996); 81: 857–859.
- Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* (2008); 18: 293–301.
- Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2009); 23(6): 781–792.
- Munoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* (2006); 16: 1171–1173.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* (2006); 354: 1787–1795.
- Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* (1994); 90: 531–535.
- Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* (2007); 13: 345–349.
- Schneyer CR. Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy. *JAMA* (1998); 279: 750.
- Sperberg AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminium hydroxide. *Arch Intern Med* (1992); 152: 183–184.