

Interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili

Jurij Trontelj

1 Uvod

Ščitnični hormoni imajo zelo pomembno vlogo v človeškem organizmu. Ključni so za normalno rast in razvoj, še posebej pa so pomembni za pravilen razvoj centralnega živčnega sistema pri otrocih. Tudi pri odraslih ljudeh so ti hormoni nujno potrebni, ker uravnavajo nivo celičnega metabolizma in s tem zagotavljajo metabolično homeostazo vseh organov v telesu (1). Ščitnični hormoni vplivajo tudi na hitrost bitja srca in dihanja ter na delovanje centralnega živčnega sistema (2). Ščitnica vsebuje velike količine ščitničnega hormona T4 ali tiroksina in T3 ali trijodotironina. Poleg teh dveh hormonov izloča ščitnica tudi kalcitonin iz parafolikularnih celic, ki igra pomembno vlogo pri homeostazi kalcija. Krvne koncentracije ščitničnih hormonov so natančno nadzorovane prek hipofiznega hormona tirotropina ali TSH in klasične negativne povratne zveze. Ščitnični hormoni delujejo predvsem prek vezave na jedrne receptorje, kjer vplivajo na transkripcijo določenih genov.

Slovenija sodi med tiste evropske države, kjer je preskrba z jodom od leta 1999 primerna (3,4). Pomanjkanje joda ni edini vzrok za motnje v delovanju ščitnice, relativno pogost je tudi prirojeni hipotiroidizem pri novorojenčkih. V svetovnem merilu ima to motnjo povprečno 1 na 4000 otrok, zato se v vseh razvitih državah testira delovanje ščitnice (T4 ali TSH v krvi) tretji do peti dan po porodu. V Sloveniji so v program presejalnega testiranja za kongenitalno hipotirozo od leta 1985 vključeni vsi novorojenčki. Tudi pri populaciji odraslih so motnje delovanja ščitnice precej pogoste: gre za najpogostejšo endokrinološko motnjo (5). Po nekaterih podatkih ima avtoimunsko ščitnično obolenje celo 30 % žensk po 50. letu starosti (6). Najnovejša odkritja na onesnaženih področjih Slovaške kažejo, da obstaja statistično značilna povezava med boleznimi ščitnice in onesnaženostjo okolja z organoklorovimi spojinami npr. PCB v pesticidih in z dioksinom, ki nastane pri proizvodnji in uporabi herbicidov (7,8). Podobno so ugotovili tudi povezavo med onesnaženjem z nitriti in nitraty iz umetnih gnojil ter boleznijo ščitnice (9). Tako ne preseneča podatek, da so zdravila za zdravljenje bolezni ščitnice v razvitih industrijskih državah v samem vrhu predpisovanja zdravil (10).

2 Interakcije med zdravili

Za bolnike z boleznijo ščitnice velja, da so pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji (11). Vzrok za to je, da nepravilnosti v delovanju ščitnice prizadenejo celo vrsto organov in močno vplivajo na počutje ljudi (12). Velikokrat pa znaki in simptomi ščitničnih bolezni ne kažejo nedvoumno na bolezen ščitnice, kar ima za posledico, da se ne prepoz-

na pravega vzroka bolnikovih tegob, temveč se jih poskuša le simptomatično zdraviti z drugimi zdravili (6,13). Pogostnost bolezni ščitnice s starostjo narašča (14); za starejšo populacijo pa je značilno, da prav ta največkrat jemlje veliko zdravil hkrati zaradi ostalih pogostih bolezni starejših: arterijske hipertenzije in ateroskleroze, sladkorne bolezni, hiperlipidemij in hiperholesterolemij, ulkusne bolezni, revmatskih obolenj in osteoporoze (1,15). Takrat je zelo povečano tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij med zdravili. O teh govorimo takrat, ko je učinek enega zdravila spremenjen zaradi predhodno ali sočasno vzetega drugega zdravila, zaužite hrane ali pijače. Učinek je lahko povečan (sinergizem), lahko je zmanjšan (antagonizem), lahko pa je nepričakovan (idiosinkratska reakcija). Interakcije so lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Farmakokinetične nastopijo takrat, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, distribucije in eliminacije zdravila (LADME). Posledica farmakokinetičnih interakcij je tako spremenjena koncentracija zdravilne učinkovine na njenem mestu delovanja. Farmakodinamične interakcije pa nastopijo takrat, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Včasih gre za enostavno tekmovalno za vezavna mesta npr. med agonistom in antagonistom določenega receptorja npr. salbutamol-propranolol. Večkrat pa gre za bolj zapletene mehanizme, kjer pride do spremenjenih fizioloških pogojev v organizmu, npr. spremenjena koncentracija določenih ionov v krvi ali spremenjen transport in metabolizem učinkovin (P-gp, CYP450). Te vrste interakcij je težje razložiti in jih tudi težje napovedati (16).

3 Zdravljenje motenj v delovanju ščitnice in interakcije

Motnje v delovanju ščitnice so v splošnem lahko posledica genetskih dejavnikov v kombinaciji z različnimi dejavniki okolja.

3.1 Hiperfunkcija ščitnice in tirostatiki

Hipertirozo se zdravi s tirostatiki, ki se delijo na štiri glavne skupine (1): 1. učinkovine, ki direktno inhibirajo sintezo ščitničnih hormonov in jih pogosto imenujejo kar tirostatiki (kemično so to tionamidi: propiltiouracil, tiamazol oz. metimazol); 2. ionski inhibitorji, ki blokirajo transport jodidnih ionov (perklorati, toda pri nas niso registrirani); 3. visoke koncentracije jodida, ki zmanjšajo sproščanje ščitničnih hormonov, hkrati pa zmanjšajo njihovo sintezo (registriran kalijev jodid); 4.

Tabela 1: Interakcije tirostatikov tiamazola in propiltiouracila (X pod nobenim pogojem vzeti sočasno, ++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

I N T E R A K C I J E T I R O S T A T I K O V					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
Varfarin	++	Tirostatiki upočasnijo razgradnjo faktorjev II, VII, IX, X.	Nastanek krvnih strdkov in nevarnost kapi ob uvedbi ali povečanju odmerka tirostatika.	Spremljati učinkovitost antikoagulacijske terapije npr. meriti PTČ in ustrezno spremeniti odmere varfarina.	(18)
Ostali kumarini, npr. etilbiskumacetat*	++	Vse enako kot varfarin.			(22)
Tioridazin	X	Metimazol oz. tiamazol inhibira CYP2D6, zato pride do večjih koncentracij tioridazina.	Podaljšanje QTc intervala.	Tej kombinaciji se je treba ogniti.	(23) (24)
ostali substrati CYP 2D6**	+	Metimazol je srednje močan inhibitor CYP2D6.	Povečane koncentracije substratov CYP2D6**.	Spremljati koncentracije ali učinke teh spojin.	(25)
Kardiotonični glikozidi npr. digoksin	++	Hipotiroza povzroči manjšo GFR in obratno.	Višje koncentracije digoksina pri uvedbi terapije s tiamazolom.	Zmanjšati odmerek digoksina, spremljati GFR.	(26, 27)
Teofilin	+	Očistek teofilina se lahko zmanjša.	Toksični učinki teofilina.	Spremljati terapijo in po potrebi zmanjšati odmerek teofilina.	(27, 28)
Glukokortikoidi npr. prednizolon	+	Tiamazol verjetno poveča metabolični očistek glukokortikoidov	Nižje koncentracije glukokortikoidov.	Povečati odmerek glukokortikoidov.	(29)
Beta-blokatorji	+	Hipertiroza poveča očistek beta blokatorjev.	Večje koncentracije beta-blokatorjev po uvedbi terapije s tiamazolom.	Zmanjšati odmerek beta-blokatorjev, ko se doseže evtiroza.	(27)
↑(I ⁻) v serumu, amiodaron	+	Večja sinteza ščitničnih hormonov. Amiodaron lahko povzroči tiroiditis.	Manjši učinek tionamidnih tirostatikov, hipertioza.	Zagotoviti normalen vnos joda.	(30)
↓(I ⁻) v serumu	+	Še manjša sinteza ščitničnih hormonov	Povečan učinek tionamidnih tirostatikov	Zagotoviti zadosten vnos joda.	(30)
Zdravila, ki lahko škodujejo kostnemu mozgu npr. klozapin	?	Tionamidi tudi lahko povzročijo supresijo kostnega mozga, učinek se lahko sešteje ali potencira.	Levkopenija.	Biti pozoren na znake levkopenije.	(31)

* pri nas je registriran, vendar v navodilu pacientu ni opozorila, da obstaja nevarnost za pomembno interakcijo z zdravili za zdravljenje boleznj ščitnice (22),

** CYP2D6 substrati: amitriptilin, amoksapin, aripiprazol, atomoksetin, betaksolol, kaptopril, karvedilol, klorokin, klorpromazin, klomipramin, desipramin, dekstroamfetamin, dekstrometofan, doksepin, doksorubicin, flekanid, fluoksetin, flufenazin, fluvoksamin, haloperidol, imipramin, labetalol, lidokain, lomustin, maprotilin, metamfetamin, metilfenidat, metoprolol, meksiletin, mirtazapin, moklobemid, nefazodon, norriptilin, paroksetin, perfenazin, propafenon, propranolol, rispridon, ritonavir, tamoksifen, tamsulozin, tioridazin, timolol, tolterodin, trimipramin, venlafaksin, zyklopentiksol (21).

Tematski pregledni članki – Bolezni ščitnice

Tabela 2: Vpliv levotiroksina na terapijo z drugimi zdravili (Klinični pomen je opredeljen kot: X pod nobenim pogojem vzeti sočasno, ++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

VPLIV T4 NA DRUGA ZDRAVILA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
kumarini npr. varfarin	++	tiroksin poveča metabolizem od vitamina K odvisnih faktorjev str. krvi	povečan učinek kumarinov (daljši PTČ)	Spremeniti terapijo: zmanjšati odmerke kumarina.	(19)
Ketamin	++	Mehanizem še ni znan. Zelo verjetno pride do povečanega učinka ketamina na srce.	Izredna hipertenzija in tahikardija.	Skrbno nadzirati učinke zdravljenja.	(42)
Ciklosporin A	++	Levotiroksin poveča ekspresijo P-glikoproteina na površini enterocitov.	Zmanjšana biološka uporabnost ciklosporina A.	Terapevtsko spremljanje koncentracij ciklosporina A.	(43)
Simpatomimetiki	++	T4 poveča stimulatorni učinek simpatomimetikov na srce.	Povečano tveganje za insuficienco miokarda.	Spremljati funkcijo srca.	(30)
teofilin, aminofilin	+	Metabolizem teofilina se spremeni tako, kot se spremeni funkcija ščitnice.	Pri hipotirozi nastopijo toksični učinki teofilina, pri hipertirozi pa izostanejo terapevtski učinki.	Spremljati koncentracije teofilina.	(28)
- Triciklični antidepresivi npr. imipramin, amitriptilin, dosulepin. - SSRI npr. sertralin	+	Mehanizmi interakcij še niso znani. Možno je, da po nastopu evtiroze pride do olajšanja depresije.	Učinek antidepresivov je pospešen in povečan. Možna tudi tirotoksikoza, atrijska aritmija, hipotiroza.	Spremeniti terapijo depresije, če pride do neželenih učinkov.	(26, 30, 44, 45)
Digoksin	+	Hipotiroza povzroči manjšo GFR in obratno.	Zmanjša se koncentracija digoksina pri uvedbi terapije s T4.	Spremljati nivoje digoksina.	(26, 30)
Radioaktivni jod 131 in tehnecij 99m	?	T4 lahko zmanjša vstop v ščitnico.	Manjša koncentracija ¹³¹ I in ^{99m} Tc v ščitnici.	?	(30)

Interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili

Tabela 3: Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko in farmakodinamične učinke levotiroksina (Klinični pomen je opredeljen kot: X pod nobenim pogojem vzeti sočasno, ++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

VPLIV DRUGIH ZDRAVIL NA LEVOTIROKSIN*					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
1. VPLIV NA ABSORPCIJO T4					
Kalcijeve soli	++	Ni znan. Možno je, da pride do keliranja s kalcijem in tvorbe slabo topnih soli.	Za 26 % manjši obseg absorpcije levotiroksina.	Kalcijev pripravek vzeti z vsaj 4 urnim zamikom.	(35, 46)
Antacidi: - alumin. soli - magn. soli - sukralfat	++	Vezava levotiroksina na antacid.	Zmanjša absorpcijo levotiroksina. Nižji nivoji T4.	Spremljati TSH. Časovno ločiti jemanje vsaj za 4 ure.	(30, 36, 47)
Železov sulfat	+	Ni znan. Podobno kot pri kalciju.	Zmanjša absorpcijo levotiroksina. Nižji nivoji T4.	Spremljati TSH. Časovno ločiti jemanje.	(40)
Cimetidin	++	Ni znan.	Znižanje AUC T4 za 21 %	Razmisliti o zamenjavi z ranitidinom, ki nima takega učinka.	(48)
Polistiren-sulfonat	++	Vezava levotiroksina.	Manjša absorpcija levotiroksina, hipotiroza.	Časovno ločiti jemanje vsaj za 10 ur. Spremljati TSH.	(49)
Vežalne smole (holestiramin, holestipol)	++	Vezava levotiroksina.	Manjša absorpcija, hipotiroza.	Časovno jemanje ločiti vsaj za 4 ure.	(30, 50)
Kromov pikolinat	++	Neznan.	Nižji AUC levotiroksina.	Pripravka vzeti čim dlje narazen.	(39)
Sevelamer	++	Neznan.	Nižji AUC levotiroksina.	Pripravka vzeti čim dlje narazen.	(39)
Raloksifen	+	Ni znan**.	Nižja absorpcija levotiroksina, hipotiroza.	Časovno ločiti jemanje vsaj za 12 ur. Spremljati nivoje TSH.	(51, 52, 53)
2. VPLIV NA TRANSPORT T4					
Salicilati	-	Salicilati preprečujejo vezavo T4 na TBG in na transtiretrin.	Koncentracija prostega T4 ostane normalna, zmanjša se celokupna koncentracija T4. TSH ostane normalen, pacienti so evtirotični.	Ni potrebno.	(30, 54, 55)
3. VPLIV NA METABOLIZEM					
Klasični induktorji jetrnih encimov: karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, rifampicin.	?	Poveča se metabolična razgradnja T4 in T3. Fenitoin in karbamazepin zmanjšata vezavo T4.	Nižje koncentracije prostega in vezanega T4. Večina ostane evtirotična.	Spremljati nivoje TSH.	(30, 59, 60)

VPLIV DRUGIH ZDRAVIL NA LEVOTIROKSIN*					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
4. VPLIV NA PRETVORBO T4 → T3					
Amiodaron, beta-blokatorji, glukokortikoidi, propiltiouracil	?	Te učinkovine inhibirajo dejodinazo.	Znižani nivoji T3 in rahlo zvišani ali normalni nivoji T4.	?	(30)
5. DRUGE, NERAZVRŠČENE INTERAKCIJE S T4					
Litijeve soli	++	Ščitnica kopiči litij.	Pri 50 % pacientov pride do nastanka golše zaradi litija. Pri 20 % bolnikov s pozitivnimi protitelesi pride do hipotiroze. Redkeje nastopi hipertiroza.	Pred uvedbo litjevih soli je treba pacienta pregledati pri tirologu. Če pride do golše, zdravimo s levotiroksinom.	(12, 30)
Antidiabetiki: - bigvanidi - sulfonilureidi, - tiazolidindioni, - meglitinidi, - insulin.	++	Mehanizem ni znan.	Lahko pride do potrebe po višjih odmerkih antidiabetikov.	Skrbno spremljati glikemični status pacienta ob uvedbi ali prekinitvi terapije s T4.	(30)
Citokini: - interferon alfa - IL-2	+	Aktivacija imunskega sistema proti lastnim proteinom.	Interferon alfa lahko povzroči nastanek protiteles proti ščitničnim proteinom. IL-2 pri 20 % bolnikov povzroči tiroiditis	?	(30)
Sertralin	?	Neznan	Možne so povečane potrebe po T4 pri sočasni terapiji s sertralinom.	Povečati odmerek T4	(30)
Kloralhidrat, diazepam, etionamid, lovastatin, metoklopramid, 6-merkaptopurin, nitroprusid, natrijev para-amino-salicilat, resorcinol, tiazidni diuretiki	?	Mehanizmi so večinoma neznan.	Spremenjeni nivoji T4 in / ali TSH.	Spremljati nivo T4, TSH.	(30)
Lovastatin	-	Ni znan.	Hipotiroza ali hipertiroza.	Zelo redek pojav interakcije, zato temu ni potrebno posvečati pozornosti.	(26)

* tabela velja tudi za vpliv na trijodotironin (21)

** Raloksifen in levotiroksin sta substrata za UGT1A1, ki je udeležen pri enterohepatski cirkulaciji obeh spojin; raloksifen in levotiroksin sta oba tudi substrata za prenašalne proteine na površini enterocitov (56, 57).

radioaktivni jod ^{131}I , ki poškoduje in uniči ščitnično tkivo z ionizirajočim sevanjem β .

Tionamidi povzročajo pri 1-5 % pacientov neželene učinke, kot so kožni izpuščaji, urtikarija, vročina in bolečine v sklepih. Resni neželeni učinki pa so redkejši in vključujejo hepatitis, sindrom sistemskega lupusa eritematozusa in najpomembnejši neželeni učinek: agranulocitoza, ki je sicer redka z verjetnostjo pod 1 %, vendar lahko izbruhne naenkrat in nenapovedljivo (14).

Interakcije tirostatikov z drugimi zdravili so pogoste in številne klinično pomembne (tabela 1). Varfarin je že prvi tak primer. Najpogosteje uporabljena tirostatika propiltiouracil in tiamazol zmanjšata koncentracijo T3 in T4 v krvi. Ta dva hormona pa vplivata na hitrost encimske razgradnje faktorjev strjevanja krvi odvisnih od vitamina K: II, VII, IX in X (18). Pri hipertirotičnih pacientih so zato potrebni nižji odmerki varfarina ali drugih antagonistov vitamina K, ker se faktorji strjevanja krvi hitreje metabolizirajo in imajo zato nižje krvne koncentracije. V tem primeru moramo odmerke kumarina zmanjšati, sicer lahko pride do krvavitve. Podobna situacija je pri uvedbi nadomestne terapije s ščitničnimi hormoni pri hipotirozi: zmanjšati je treba odmerke varfarina (19). Po drugi strani pa pride pri uvedbi terapije s tirostatiki ali povečanju njihovega odmerka do zmanjšanja koncentracij T3 in T4 in posledično do večjega kopičenja faktorjev strjevanja krvi in s tem do manjšega učinka antikoagulantne terapije (18).

Posebno pozornost kaže posvetiti tudi interakciji med tiamazolom oz. metimazolom s substrati CYP2D6. Še posebej pa z enim izmed teh, to je fenotiazinski antipsihotik tioridazin, ki pri višjih koncentracijah močno podaljša QTc interval v srčnem ritmu. Tiamazol oz. metimazol je srednje močan inhibitor CYP2D6 in poveča plazemsko koncentracijo tioridazina. Poleg tega pa so polimorfizmi v genu za CYP2D6 relativno pogosti (25 %) in vodijo do neaktivnih ali slabše aktivnih encimov, posledica so številni neželeni učinki in večja nagnjenost do interakcij z drugimi zdravili, ki so tudi substrati ali inhibitorji CYP2D6 (20). Zaradi teh dveh dejstev se sočasna uporaba tiamazola in tioridazina odsvetuje (21).

3.2 Hipofunkcija ščitnice in ščitnični hormoni

Hipotiroza se zdravi s ščitničnimi hormoni, največkrat samo s tiroksinom (T4), za nekatere indikacije se uporabi tudi kombinacija T3 in T4 (1,14,32-34). Glede interakcij z drugimi zdravili je T4 oz. levotiroksin (enako tudi T3) problematičen, ker lahko na različne načine vpliva na farmakokinetične parametre in farmakodinamične učinke številnih drugih zdravil (tabela 2). Po drugi strani pa tudi mnoga druga zdravila vplivajo predvsem na absorpcijo, vezavo na proteine, izločanje in na sintezo ščitničnih hormonov (30) (tabela 3). Kot že rečeno, pomembna interakcija je zmanjšanja absorpcija levotiroksina za dobro četrtno ob sočasnem jemanju kalcijevega karbonata, ki ga zelo pogosto vzamejo starejše ženske zaradi preprečevanja osteoporoze (1,35). Ravno v tej populaciji pa je tudi najpogostejše jemanje levotiroksina (1,6,14). Podobno pomembna je tudi interakcija z antacidi, ki vsebujejo Mg, Al, sukralfat ali H2 antagonist cimetidin (36). Tudi ionsko izmenjevalne smole holestiramin, holestipol in sevelamer značilno zmanjšajo absorpcijo levotiroksina.

Posebej kaže izpostaviti tudi vpliv litija, ki se uporablja za zdravljenje bipolarnih psihičnih bolezni (12). Gre namreč za dejstvo, da ščitnica kopiči litij, kar povzroči golšo pri polovici takih pacientov, ob dolgotrajnem zdravljenju pa se spremeni tudi funkcija ščitnice in sicer je možen nastanek hipotiroze, redkeje pa hipertiroze (12).

Poleg interakcij levotiroksina z drugimi zdravili, pa moramo paziti tudi na možne interakcije s hrano in pijačo. Tako npr. grenivkin sok zamakne in zmanjša absorpcijo za 11 % (37), hrana bogata s kalcijem v mleku in mlečnih izdelkih tudi zmanjša absorpcijo levotiroksina (30). Potem so tu še dodatki k hrani in prehranska dopolnila, kot je kromov pikolinat, ki je popularen pri atletih in športnikih za izgradnjo mišične mase in zmanjšanja podkožne maščobe, raziskuje pa se tudi za zdravljenje sladkorne bolezni (38). Kromov pikolinat značilno zmanjša absorpcijo levotiroksina (39). Prav tako pride do zmanjšane absorpcije levotiroksina pri pacientih z anemijo, ki sočasno jemljejo železov sulfat (40). Tudi sojini proteini lahko značilno zmanjšajo absorpcijo sočasno apliciranega levotiroksina (41).

4 Zaključek

Starejši bolniki so pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji, zato pri njih obstaja velika verjetnost za interakcije med vzetimi zdravili. Še posebej to velja za zdravila za bolezni ščitnice, ki po eni strani spremenijo metabolizem, izločanje ali farmakodinamične učinke drugih zdravil, po drugi strani pa mnoga druga zdravila vplivajo predvsem na absorpcijo in distribucijo levotiroksina.

Cilj tega prispevka je opozoriti na do sedaj odkrite interakcije, z razlago njihovih mehanizmov pa omogočiti razumevanje, lažje pomnjenje in večjo pozornost pri predpisovanju in izdajanju zdravil. Odgovornost za pojav interakcij bi po mnenju mnogih morala nositi zdravnik in tudi farmacevt, ki zdravila izda (58), zato je še toliko bolj pomembno njuno sodelovanje in izobraževanje.

5 Literatura

1. Burnton L.L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics - 11th Ed. The McGraw-Hill Companies 2006: 1511-1541.
2. Stone TW. CNS Neurotransmitters and Neuromodulators: Neuroactive Steroids. 1996 CRC Press LLC, Florida.
3. Gaberšček S. Vloga joda pri uravnavanju velikosti in delovanja ščitnice. V: Gaberšček S (ur.), Zaletel K (ur.). *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino, 2007; 23-25.
4. Gaberšček S, Geršak K, Cerar VM, Hojker H, Kornhauser-Cerar L, Meglič-Matoh V, Molnar-Novak H, Novak-Antolič Ž, Pirnat E, Zaletel K. Nosečnost in ščitnica. *Zdrav Vestn* 2004; 73; 25 – 29.
5. McPhee S, Lingappa VR, Ganong WF, Lange D. Pathophysiology of disease. 5th Edition. Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2005, 567-589.
6. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy. *J Midwifery Wom Health* 2006; 51(3):152-158.
7. Langer P, Kočan A, Tajtakova M. et al. Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary-thyroid interrelations. *Chemosphere* 2007; v tisku.
8. Langer P, Tajtakova M, Kočan A. et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere* 2007; 69(1): 117-27.
9. Camargo JA, Alonso A. Ecological and toxicological effects of inorganic nitrogen pollution in aquatic ecosystems: A global assessment. *Environ Inter.* 2006; 32:831-49.
10. <http://www.rxlist.com>, dostopano 22.9.2007.
11. Surks MI, Sievert R. Drugs and Thyroid Function. *N Engl J Med.* 1995; 333(25):1688-94.
12. Kocjan T, Salobir B. Na stičiščih psihiatrije in interne medicine (urednika Janez Romih, Andrej Žmitek). - Begunje : Psihiatrična bolnišnica, 2001-2002: 151-157.
13. Doux JD, Yun JA. When normal is not: The dilemma of interpreting laboratory averages of bioactive molecules subject to heterogeneous regulatory feedback and epigenetic mosaicism. 2006; 66:1216-1221.
14. Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York, 2005: Poglavlje 14.
15. Stella M, Giron T, Claesson C et al. Drug Use Patterns in a Very Elderly Population: A Seven Year Review. *Clin Drug Invest.* 17(5):389-398, 1999.
16. Rang HP, Dale MM and Ritter JM. Pharmacology (5th ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003: 343-51.
17. Kocjančič A. Endokrinologija. Državna založba Slovenije, Ljubljana 1987:77-116.
18. Chute JP, Dahut WL, Shakir KM et al. Enhancement of warfarin induced hypoprothrombinemia by hyperthyroidism. *Blood.* 1994; 84 (10, Dodatek 1), 674a.
19. Costigan DC, Freedman MH, Ehrlich RM. Potentiation of oral anticoagulant effect by L-thyroxine. *Clin Pediatr Phila.* 1984; 23: 172-4.
20. Pirmohamed M Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology.* 2003; 192(1):23-32.
21. Bachmann KA, Lewis JK, Fuller MA, et al. Lexi-Comp's Drug Interactions Handbook, 2nd Edition, Lexi-Comp inc. 2004. ZDA:402-3.
22. <http://www.drugs.com/cons/acenocoumarol.html>, dostopano 13.9.2007
23. List z navodili za uporabo, priložen zdravilu Melleril 100 mg film-sko obložene tablete. 1999; Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Horsham, Velika Britanija.
24. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60(5):543-53.
25. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einhoff HJ et al. The conduct of in vitro and in vivo Drug-Drug Interaction Studies: A PhARMA Perspective. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43(5):443-69.
26. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. Chicago, Ill: Pharmaceutical Press; 2005.
27. Tapazole product information, Tapazole 5 mg. Tablets. 1999; Eli Lilly and Company, Indianapolis, ZDA.
28. Pokrajac M, Simic D, Varagic VM. Pharmacokinetics of Theophylline in Hyperthyroid and Hypothyroid Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; 33: 483-6.
29. Legler UF. Impairment of prednisolone disposition in patients with Graves' disease taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 221-3.
30. Product information, Eltroxin 100 mcg Tablets. 2005; GlaxoSmithKline Inc. Mississauga, Ontario, Kanada.
31. Rocco PL. Concurrent treatment with clozapine and methimazole inducing granulocytopenia: a case report. *Hum Psychopharmacol.* 1993; 8: 445-6.
32. Braverman LE, Utiger RD eds. Werner and Ingbar's the Thyroid. 1999 Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. ZDA.
33. Weissel M. Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses. *Acta Med Austriaca.* 1999; 25(4):129-31.
34. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R. et al. Effects of Thyroxine as Compared with Thyroxine plus Triiodothyronine in Patients with Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1999; 340(6):424-9.
35. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid.* 2001; 11(10):967-71.
36. Campbell JA, Schmidt BA, Bantle JP. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 1994;121(2):152.
37. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(3):337-41.
38. (Vincent JB. The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent. *Sports Med.* 2003; 33(3):213-30.
39. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications with decrease levothyroxine absorption. *Thyroid.* 2007; 17(8):763-5.
40. Shakir KM, Chute JP, April BS. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothy-

40. Shakir KM, Chute JP, Aprill BS. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South Med J.* 1997; 90(6):637-9.
41. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001; 7(3):193-4.
42. Kaplan JA, Cooperman LH. Alarming reactions to ketamine in patients taking thyroid medication--treatment with propranolol. *Anesthesiology.* 1971; 35(2):229-30.
43. Jin M, Shimada T, Shintani M et al. Long-term levothyroxine treatment decreases the oral bioavailability of cyclosporin A by inducing P-glycoprotein in small intestine. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005; 20(5):324-30.
44. Berlin I, Corruble E. Thyroid hormones and antidepressant response. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(8):1441.
45. Lojko D, Rybakowski JK. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord.* 2007; v tisku.
46. Schneyer CR. Calcium Carbonate and Reduction of Levothyroxine Efficacy. *JAMA* 1998; 279:750.
47. Mersebach H, Rasmussen AK, Kirkegaard L, Feldt-Rasmussen U. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: case stories and in vitro experiments. *Pharmacol Toxicol.* 1999;84(3):107-9.
48. Jonderko G, Jonderko K, Marcisz CZ, Kotulska A. Effect of cimetidine and ranitidine on absorption of (¹²⁵I) levothyroxine administered orally. *Acta Pharmacol Sin.* 1992; 13, 391-4.
49. McLean M, Kirkwood I, Epstein M et al. Cation-exchange resin and inhibition of intestinal absorption of thyroxine. *Lancet.* 1993; 341(8855):1286.
50. Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med.* 1991;115(8):658-9.
51. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med.* 2003; 163(11):136-70.
52. www.drugs.com, dostopano 21.9.2007
53. Garwood CL, Van Schepen KA, McDonough RP et al. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy* 2006; 26(6):881-5.
54. Wang R, Nelson JC, Wilcox RB. Salsalate and salicylate binding to and their displacement of thyroxine from thyroxine-binding globulin, transthyrin, and albumin. *Thyroid.* 1999; 9(4):359-64.
55. Amberson J, Drinka PJ. Medication and low serum thyroxine values in nursing home residents. *South Med J.* 1998; 91(5):437-40.
56. Hennemann G, Focter R, Friesema H et al. Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. *Endocrine Rev.* 2001; 22(4):451-76.
57. Trontelj J. Raziskave metabolizma raloksifena z eksperimentalnimi modeli naraščajoče kompleksnosti. Doktorska disertacija, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; 2007:1-107.
58. Vivian JC. Liability for drug-drug interaction. *US Pharm.*1996;21:93-95.
59. Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J.* 1999, 92(5):529-31.
60. Kim DL, Song K-H, Lee JH. Et al. Rifampin-induced Hypothyroidism without Underlying Thyroid Disease. *Thyroid.* 2007; 17(8):793-5.