

# VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU BOLEZNI ŠČITNICE

## THE ROLE OF A PHARMACIST IN THE TREATMENT OF THYROID DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

mag. Nina Pisk, mag. farm., spec. klin. farm.

*Gorenjske lekarnе,  
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.pisk@gorenjske-lekarne.si

## 1 UVOD

Najpomembnejši motnji v delovanju ščitnice sta hipotiroza in hipertiroza (1).

Hipotiroza je sindrom, ki nastane zaradi nezadostne sinteze ščitničnih hormonov. Pri več kot 90 % bolnikov govorimo o primarni hipotirozi, ki je posledica nezadostnega delovanja ščitnice. Najpogostejši vzrok za primarno hipotirozo je avtoimunska bolezen Hashimotov tiroiditis, pogosta vzroka sta še operacija ščitnice in zdravljenje z radioaktivnim jodom. (1). Tudi pri hipertirozi govorimo o sindromu, ki pa nastane zaradi izpostavljenosti tkiv čezmernim količinam ščitničnih hormonov in sposobnosti tkiv, da na to odgovorijo (1).

### POVZETEK

Zdravila z levotiroksinom so najpogosteje predpisana in v lekarni izdana zdravila za bolezni ščitnice. Kljub relativno enostavnemu načinu zdravljenja bolezni ščitnice pogosto niso zadostno urejene. V procesu zdravljenja z zdravili lahko farmacevt tako z dodatnim opolnomočenjem bolnikov o zdravilih z levotiroksinom kot s svetovanjem zdravnikom, zlasti glede interakcij levotiroksina z drugimi bolnikovimi zdravili in vpliva na druga obolenja, izboljša sodelovanje bolnikov pri zdravljenju bolezni ščitnice in izide zdravljenja.

### KLJUČNE BESEDE:

hipotiroza, levotiroksin, individualni pristop zdravljenja z zdravili, sodelovanje bolnika

### ABSTRACT

Medicines with levothyroxine are the most commonly prescribed and in a pharmacy dispensed medicines for thyroid diseases. The treatment of thyroid diseases is often suboptimal, despite the relatively simple method of treatment. In the process of medical treatment pharmacist can improve medical adherence and treatments outcomes by encouraging patients on medicines with levothyroxine and advising doctors, mostly about levothyroxine interactions with other patient's medicine and the effects on other illnesses.

### KEY WORDS:

hypothyroidism, levothyroxine, individualization of pharmacotherapy, medical adherence

Hipotirozo zdravimo z nadomestnim zdravljenjem z levotiroksinom (L-tiroksin, L-T<sub>4</sub>), hipertirozo pa s tirostatiki (propiltiouracil ali tiamazol), z uporabo radioaktivnega joda ali kirurško (1).

Zdravila z L-T<sub>4</sub> predstavljajo daleč največji delež ambulantno predpisanih in v lekarni izdanih zdravil za zdravljenje bolezni ščitnice (2). Članek opisuje značilnosti L-T<sub>4</sub> in zdravil z L-T<sub>4</sub>, pri katerih farmacevti s priporočili in nasveti, prilagojenimi potrebam posameznega bolnika, lahko pripomoremo k pacientovemu razumevanju zdravljenja z zdravili in pravilni uporabi zdravil, izboljšamo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili in izide zdravljenja. Kjer se povzetka temeljnih značilnosti zdravil z L-T<sub>4</sub>, razpoložljivih v Sloveniji, med seboj razlikujeta, je to posebej navedeno.



**ALI STE VEDELI?**

- Razpolovna doba levotiroksina je v povprečju 6 do 7 dni. Pri hipertirozi je krajša (3-4 dni) in pri hipotirozi daljša (približno 9-10 dni).
- Levotiroksin je treba stalno jemati na enak način.
- Tablete z levotiroksinom ne smemo hraniti na toplem ali na svetlobi.
- V letu 2017 so zdravila za zdravljenje hipotiroze ambulantno največ predpisovali v obalno-kraški regiji in osrednjeslovenski regiji, najmanj pa v pomurski in podravski regiji (Vir: NIJZ).
- Od zdravil za boleznj ščitnice daleč največji delež števila receptov in stroškov pripada zdravilom za zdravljenje hipotiroze oziroma natrijevemu levotiroksinatu.

**2 TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILA Z LEVOTIROKSINOM**

Zdravila, dostopna v Sloveniji, vsebujejo sintetični levotiroksin v obliki natrijevega levotiroksinata, ki je mononatrijeva sol levosučne izomere tiroksina (3, 4).

Telo ne razlikuje med endogenim in eksogenim levotiroksinom. Sintetični levotiroksin ima enak učinek kot hormon, ki ga izloča žleza ščitnica. Pretvori se v trijodotironin ( $T_3$ ) in tako kot endogeni hormon razvije učinke na  $T_3$  receptorjih (1, 3 - 6).

Cilj dodajanja sintetičnega  $L-T_4$  je odprava simptomov in znakov ščitnične bolezni ter ureditev ravnj tirotropnega hormona (TSH) (1, 6).

Farmacevt mora poznati, da se zdravila z  $L-T_4$  poleg nadomestnega zdravljenja pri hipotirozi (NZL), ki je najpogostejša indikacija, uporabljajo še za druge indikacije:

- zdravljenje benigne evtirotične golše
- preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše, odvisno od postoperativnega hormonskega statusa
- supresijsko zdravljenje raka na ščitnici
- sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroze s tirostatiki (1).

Izmed zgoraj naštetih indikacij ima zdravilo Euthyrox pri-glašene vse indikacije, zdravilo Eltroxin pa le indikacijo hipotirozo (3, 4).

Farmacevt mora vedeti, da je od indikacije odvisno tudi trajanje zdravljenja z zdravili z  $L-T_4$ :

- V primeru substitucije pri hipotirozi, po strumektomiji ali tiroidektomiji ter pri preprečevanju ponovitve bolezni po

odstranitvi evtirotične golše je zdravljenje običajno doživiljensko.

- Sočasno dopolnilno zdravljenje pri hipertirozi je indicirano, ko v času jemanja tirostatika dosežemo evtirotično stanje.
- Pri benigni evtirotični golši mora zdravljenje trajati 6 mesecev do 2 leti. Če zdravljenje s tem zdravilom v omenjenem obdobju ne zadostuje, moramo razmisliti o kirurškem posegu ali pa o zdravljenju golše z radioaktivnim jodom (1, 3, 4, 6).

**3 SODELOVANJE BOLNIKOV PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI Z LEVOTIROKSINOM**

Kljub enostavnemu načinu zdravljenja, najpogosteje z jemanjem ene tablete enkrat na dan, je tako kot pri ostalih kroničnih bolnikih, z bolj kompleksnim režimom jemanja zdravil, eden od vzrokov za slabšo urejenost NZL tudi slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (7, 8, 9). Delež bolnikov, ki dobro sodelujejo pri NZL, je bil od 36,8 %, če so upoštevali analizo pogostosti izdaj zdravil iz podatkovnih baz zavarovalnic, do 78 %, če so upoštevali samoporočanje bolnikov (10). Hepp je s soavtorji retrospektivno analiziral več kot 580 tisoč odraslih bolnikov s hipotirozo v obdobju od 1.1.2000 do 31.3.2016. Sodelovanje bolnikov so opredelili z dvigom zdravil z  $L-T_4$  v obsegu več kot 80 % dnevnih odmerkov. Ugotovili so, da je 6 mesecev po začetku zdravljenja dobro sodelovalo 59,7 % bolnikov, po 12 mesecih pa je bil ta delež 48,1 % (7). Scavone s sodelavci pa je ugotovil, da ima po 5 letih NZL zaradi slabega sodelovanja približno 22 % bolnikov nenormalne vrednosti serumske koncentracije TSH (11).

V randomizirani študiji o sodelovanju bolnikov pri zdravljenju z  $L-T_4$  razdelitev gradiva o teh zdravilih ni izboljšalo sodelovanja. Zaključili so, da ima odnos med zdravnikom in bolnikom glavno vlogo pri zagotavljanju sodelovanja bolnikov, uporaba bolniku razumljivih izrazov, preprosta vprašanja o morebitnih težavah pri jemanju zdravil in preverjanje morebitnih neželenih učinkov zdravil pa lahko izboljša tako terapevtski odnos kot sodelovanje bolnikov (10).

Še posebno skrb je potrebno nameniti bolnikom s tveganjem za psihotične simptome, ki se lahko razvijejo tudi zaradi slabega sodelovanja bolnikov. Med tem bolniki so tudi mladostniki s psihiatričnimi boleznimi. V teh primerih je lahko učinkovito tedensko vrednotenje zdravljenja in enkrat tedensko odmerjanje  $L-T_4$  (intramuskularno, intravenozno ali peroralno) (12).

S prospektivno raziskavo so na Norveškem raziskovali sodelovanje nosečnic s hipotirozo. Ugotovili so, da je sodelovanje bolnic zelo dobro 6 mesecev pred nosečnostjo ter v prvem in drugem trimestrju nosečnosti, nekoliko slabše (v 5,8 % niso jemale zdravil) pa v zadnjem trimestrju (13).

Kvalitativna raziskava v Angliji, ki je vključevala zdravnike, medicinske sestre in farmacevte, ugotavlja, da je po mnenju udeležencev fokusne skupine slabo sodelovanje bolnikov glavni vzrok neurejenosti hipotiroze, kot druge razloge pa so navedli sočasne bolezni in hkratno uporabo drugih zdravil. Zdravniki in medicinske sestre so izpostavili pomanjkljivo znanje o interakcijah L-T<sub>4</sub> z drugimi zdravili ter o farmakokinetiki L-T<sub>4</sub>. Farmacevti so kot omejitev pri svetovanju bolniku navedli nedostopnost do bolnikovih izvidov. Zaključili so, da upoštevanje individualnih potreb vsakega bolnika, znanje zdravstvenih delavcev o zdravljenju z L-T<sub>4</sub> ter večje vključevanje medicinskih sester in farmacevtov pri dolgotrajnem zdravljenju lahko izboljša urejenost NZL (14).

## 4 VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI Z LEVOTIROKSINOM

Pri NZL je vloga farmacevta v prvi vrsti opolnomočenje bolnika. Vključuje svetovanje bolniku o pravilni in varni uporabi ob izdaji zdravil z L-T<sub>4</sub> v lekarni ter prepoznavo morebitnih neželenih učinkov, največkrat povezanih s predoziranjem L-T<sub>4</sub>. Farmacevt spremlja tudi sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili, ne osredotoča pa se na spremljanje učinkov NZL, ki poteka preko ovrednotenja laboratorijskih vrednosti. Farmacevt specialist klinične ali lekarniške farmacije pa ima vse večjo vlogo pri sodelovanju z zdravniki. Sodelovanje pri storitvi farmakoterapijski pregled temelji na prepoznavanju težav, povezanih z zdravili ter ukrepov in priporočil zdravniku z namenom njihovega preprečevanja in razreševanja. Glede na izkušnje je največ vprašan družinskih zdravnikov povezanih z urejenostjo ščitnične bolezni z vidika interakcij L-T<sub>4</sub> z drugimi zdravili in izdelki, ki jih bolnik uporablja, ter vplivom NZL na sočasna bolnikova obolenja. Pri svetovanju je pomembno dobro poznavanje značilnosti L-T<sub>4</sub> in zdravil z L-T<sub>4</sub>.

### 4.1. VPLIV ZAMENJAVE PROIZVAJALCA ZDRAVILA Z LEVOTIROKSINOM

Zdravila Eltroxin in Euthyrox sta farmacevtska in kemijska ekvivalenta, saj je v obeh zdravilih učinkovina v enakem

odmerku in v enaki kemijski obliki, razlika med zdravili je v pomožnih snoveh (3, 4). Zdravila sta terapevtski alternativni, saj ne kažeta bioekvivalentnosti in zato nista zamenljivi. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke zdravil ni uvrstila na seznam medsebojno zamenljivih zdravil. Izvedene so bile številne študije bioekvivalence ob uporabi različnih farmacevtskih oblik in različnih proizvajalcev zdravil z L-T<sub>4</sub> (6, 15). Ugotovitve o bioekvivalenci so bile nasprotujoče, zato je FDA izdala priporočila za metodologijo ugotavljanja bioekvivalence teh zdravil (11, 6, 15).

V klinični praksi se kaže, da lahko zamenjava zdravil z L-T<sub>4</sub> povzroča težave (6, 15). Zato je potrebno bolniku svetovati, naj vedno uporabi isto zdravilo in se tudi v lekarni izogiba menjavi farmacevtske oblike in proizvajalca zdravil z L-T<sub>4</sub> (1, 6, 15). To priporočilo velja še zlasti za slabotne bolnike, bolnike z rakom ščitnice in nosečnice ter zdravljenje hipotiroze v zgodnjem otroštvu (6). V primeru zamenjave zdravila z L-T<sub>4</sub> je priporočljivo po 6 tednih izmeriti TSH, da se zagotovi, da je TSH znotraj terapevtskih ciljev (1, 6, 15). Pri zdravilu Euthyrox proizvajalec v poglavju Posebna opozorila in previdnostni ukrepi navaja: Če med zdravljenjem bolnika z L-T<sub>4</sub> preidemo na drugo registrirano zdravilo z levotiroksinom je priporočljivo, da odmerek prilagodimo glede na klinični odziv bolnika in laboratorijske teste (3). To priporočilo ni navedeno v povzetku temeljnih značilnosti zdravila Eltroxin (4).

### 4.2. NASVETI ZA PRAVILNO UPORABO ZDRAVIL Z LEVOTIROKSINOM

Z namenom doseganja boljše urejenosti bolezni naj bo svetovanje ob upoštevanju značilnosti L-T<sub>4</sub> in zdravil z L-T<sub>4</sub> čimbolj prilagojeno individualnim potrebam bolnika.

#### 4.2.1. Odmerjanje

Dnevni odmerek se določi individualno, na podlagi laboratorijskih testov in kliničnih preiskav. Spremljanje TSH je najustreznejša metoda za vrednotenje poteka zdravljenja (1, 3 - 6). Priporočeni odmerki proizvajalca zdravil so le vodilo pri odmerjanju in se razlikujejo tudi glede na indikacijo (1, 3 - 6).

**Uvedba zdravljenja:** Farmacevt naj ob prvi izdaji zdravil z L-T<sub>4</sub> bolnika posebej opozori na upoštevanje navodil zdravnika za postopno povečevanje odmerkov ob uvedbi zdravila z L-T<sub>4</sub>. Zdravljenje se praviloma začne z nizkim odmerkom, ki se ga postopno zvišuje vsake 2 do 4 tedne, dokler se ne doseže celotnega odmerka. Prilaganje odmerkov omogoča dostopnost L-T<sub>4</sub> v obliki tablet v jakosti od 25 do 150

µg (1, 3 - 6). Pozneje odmerek prilagajamo koncentraciji TSH, običajno zadošča kontrola enkrat letno (1).

**Zdravljenje s celotnim odmerkom:** Pomembno je, da bolnika spodbujamo k rednemu jemanju zdravil z L-T<sub>4</sub> (1, 6). Pri dobrem sodelovanju bolnikov pri zdravljenju z zdravili z L-T<sub>4</sub> ima pomembno vlogo tudi farmacevt ob izdaji zdravil (15). V Sloveniji je ta vloga še posebno pomembna, saj se zdravila z L-T<sub>4</sub> izdajajo tudi na način obnovljivih receptov. Farmacevtu je lahko v pomoč tudi podatek o dvigih zdravil v lekarni, dostopen preko bolnikove kartice zdravstvenega zavarovanja.

**Odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov:** Farmacevt mora poznati navodila za odmerjanje zdravil z L-T<sub>4</sub> pri posebnih skupinah bolnikov. Pri bolnikih, starejših od 50 let, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudo ali dolgotrajno hipotirozo, bo morda potrebna še večja previdnost na začetku zdravljenja: nizek začetni odmerek (na primer 12,5 µg/dan), ki se ga nato zvišuje počasi in v dolgih intervalih ob pogostih nadzorih laboratorijskih vrednosti. Pri bolnikih z nizko telesno maso in pri bolnikih z veliko nodozno golšo običajno zadostuje nižji odmerek (1, 3, 4), pri supresijskem zdravljenju raka na ščitnici pa so lahko priporočeni odmerki tudi do 300 µg L-T<sub>4</sub> na dan (3).

**Izpuščeni odmerek:** Če bolnik pozabi vzeti predpisani dnevni odmerek, mu svetujemo, naj ga vzame takoj ko se spomni, razen če je že skoraj čas, da vzame naslednji predvideni odmerek. Bolnik sočasno ne sme vzeti dvojnega odmerka, temveč vedno vzame običajni odmerek (1, 3, 4, 6).

**Prekomerno odmerjanje:** Če se odmerek na začetku zdravljenja prehitro povečuje ali v primeru, če bolnik vzame večji odmerek od predpisanega, se lahko pojavijo klinični znaki hipertiroze, opisani v poglavju 4.4. (1, 3, 4, 6).

#### 4.2.2. Način uporabe

Zdravila z L-T<sub>4</sub> so v Sloveniji dosegljiva v obliki tablete in se uporabljajo peroralno (3, 4).

**Možnost deljenja ali drobljenja tablete z L-T<sub>4</sub>:** Bolniku svetujemo skladno z navodili proizvajalca.

Zaradi pomanjkanja podatkov se Eltroxin tablet ne sme drobiti ali deliti (4).

Euthyrox tableta ima razdelilno zarezo in se lahko deli na enake odmerke. Proizvajalac navaja možnost dajanja zdravila dojenčkom, na način, da tablete damo v majhno količino vode, da razpadejo. Sveže pripravljeno suspenzijo otrok popije skupaj s še nekaj tekočine. Suspenzijo je potrebno za vsako uporabo pripraviti svežo (3). Ta navedba je lahko tudi izhodišče za svetovanje farmacevta za uporabo zdravila z L-T<sub>4</sub> v primeru težav s požiranjem.

Literatura navaja možnost dajanja zdravil z L-T<sub>4</sub> preko nasogastrične sonde. Priporočajo, da se tableto zdrobi, raztopi v 10 ml vode in suspenzijo pretresa 3 do 5 minut. Tako pripravljeno suspenzijo se lahko daje po sondi (16).

#### 4.2.3. Vpliv hrane

Proizvajalca podajata različni priporočili. Pri zdravilu Euthyrox je navedeno: zjutraj na tešče, najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom, po možnosti z malo tekočine (3), pri zdravilu Eltroxin: po možnosti jemati na prazen želodec (4).

Klinično priporočilo pravi, naj se zdravila z L-T<sub>4</sub> za optimalno in konsistentno absorpcijo vedno uporabi 60 minut pred zajtrkom ali pred spanjem, 3 ure ali več po zadnjem obroku (6). Absorpcija L-T<sub>4</sub> po peroralni uporabi je nepopolna in niha, še posebej pri jemanju skupaj s hrano. L-T<sub>4</sub>, zaužit peroralno, se skoraj v celoti absorbira v zgornjem delu tankega črevesja. Pri jemanju na prazen želodec se absorbira večja količina zdravila (1, 5, 6). Za učinkovito absorpcijo je potrebna normalna sekrecija želodčne kisline (1, 3, 4, 6).

Izvedenih je bilo več študij o sočasni uporabi L-T<sub>4</sub> in hrane oziroma vplivu razvad. Študija na zdravih prostovoljcih je pokazala, da je absorpcija L-T<sub>4</sub>, zaužitega s hrano, 64 % v primerjavi z jemanjem na tešče, ko je bila 80 %. V študiji, kjer so v prvi fazi raziskave zajtrk vzeli 20 minut po L-T<sub>4</sub> in v drugi fazi 60 minut po L-T<sub>4</sub>, se je po enem mesecu jemanja zdravila eno uro pred hrano pokazalo manj nihanj TSH. Študije kažejo, da vlaknine ne vplivajo na delež absorbiranega L-T<sub>4</sub> pri zdravih prostovoljcih, so pa poznani posamezni primeri poročanj o zmanjšanem deležu absorpcije ob jemanju vlaknin pri zdravljenju hipotiroze. Več študij potrjuje, da lahko sočasno zaužita kava v primerjavi z vodo zmanjša tako največjo plazemsko koncentracijo kot površino pod krivuljo ter s tem poveča vrednosti TSH pri bolnikih s hipotirozo (5, 6). Izdelki, ki vsebujejo sojo, lahko zmanjšajo absorpcijo L-T<sub>4</sub> v črevesju, zato je predvsem na začetku ali po koncu uživanja prehrane s sojo morda potrebno prilagoditi odmerek L-T<sub>4</sub> (3, 5).

#### 4.2.4. Čas jemanja

Dnevni odmerki L-T<sub>4</sub> se pri peroralnem odmerjanju dajejo kot enkratni odmerki. Bolniku svetujemo, da zdravilo vzame zjutraj na prazen želodec, 30 minut pred obrokom (1, 5, 6). Veliko bolnikov ima težave s tem načinom. Izvedene so bile številne študije, ki so proučevale vpliv jemanja zdravil z L-T<sub>4</sub> zjutraj ali zvečer na sodelovanje bolnikov in na nadzor nad hipotirozo. Pri tem je potrebno upoštevati, da nobena študija ni proučevala dolgotrajnega jemanja L-T<sub>4</sub> (6).

Dvojno slepa randomizirana študija na 50 odraslih bolnikih s hipotirozo, kjer so po dveh mesecih bolniki zamenjali režim uporabe zdravila z jutraj na zvečer oziroma obratno, je pokazala, da sprememba režima odmerjanja poveča nivo TSH ( $p = 0,001$ ) in zniža nivo T4 ( $p = 0,3$ ) (17).

V študiji na 152 bolnikih s primarno hipotirozo, kjer je polovica bolnikov zdravilo jemala jutraj, druga pa zvečer, so po 6. in 12. tednih ugotovili, da so pri vseh bolnikih s podobnimi odmerki L-T<sub>4</sub> dosegli evtirotično stanje, izboljšanje klinične slike in kvalitete življenja, ni pa bilo statistično značilne razlike v opazovanih parametrih med obema skupinama. Zaključili so, da je jemanje L-T<sub>4</sub> zvečer enako učinkovito kot jemanje jutraj in lahko predstavlja alternativni način jemanja (18).

Pri odločitvi za jemanje zdravil z L-T<sub>4</sub> jutraj ali zvečer, moramo imeti pri svetovanju bolniku poleg optimalne absorpcije L-T<sub>4</sub> v mislih tudi vpliv na sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili. Lahko jemanje jutraj na tešče zelo izboljša absorpcijo, hkrati pa predstavlja veliko težavo za doseganje dobrega sodelovanja bolnika. Če s tega vidika jemanje zdravil 1 uro pred zajtrkom ni sprejemljivo, je jemanje pred spanjem možna alternativa (6). Možna je tudi uporaba zdravila z L-T<sub>4</sub> bližje zajtrku, pri čemer mora biti sestava obroka približno enaka in ne sme vključevati hrane, ki lahko zmanjša absorpcijo L-T<sub>4</sub> (6).

### 4.3. OCENA INTERAKCIJ LEVOTIROKSINA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN IZDELKI

Pri zdravljenju z L-T<sub>4</sub> je potrebno vedeti, da lahko številna zdravila vplivajo na L-T<sub>4</sub> in tudi L-T<sub>4</sub> lahko vpliva na delovanje drugih zdravil (1, 3 - 6). To upoštevamo pri svetovanju farmacevta ob izdaji zdravil z režimom izdaje na recept in brez recepta ter drugih izdelkov kot pri sodelovanju farmacevta z zdravnikom pri obvladovanju ščitničnih in drugih obolenj. Če je potrebno, svetujemo ustrezen časovni zamik pri jemanju zdravil in drugih izdelkov, ocenimo vpliv na TSH ter priporočamo pogostejše spremljanje obolenj in prilagoditev odmerkov zdravil z L-T<sub>4</sub> oziroma spremembe pri drugih zdravilih.

Antacidi, fosfatni vezalci (sevelamer), adsorbenti žolčnih kislin (holestiramin, holestipol) ter magnezijeve, kalcijeve in železove soli lahko zmanjšajo absorpcijo L-T<sub>4</sub>, zato je bolniku potrebno svetovati, naj vzame zdravilo z L-T<sub>4</sub> vsaj 2 uri oziroma pri ionsko izmenjevalnih smolah vsaj 4 do 5 ur prej.

L-T<sub>4</sub> lahko poveča učinek varfarina, s čimer se poveča tveganje za krvavitev v centralnem živčnem sistemu in ga-

strointestinalnem traktu, še posebej pri starejših bolnikih. Na začetku in med sočasnim zdravljenjem z L-T<sub>4</sub> je smiselno svetovati redno spremljanje INR in po potrebi prilagoditev odmerkov varfarina.

Ob sočasni uporabi L-T<sub>4</sub> in lovastatina poročajo tako o zvišanem kot o znižanem učinku L-T<sub>4</sub>, uvedba simvastatina pa je zahtevala povišanje odmerka L-T<sub>4</sub>. Sertralin in litij lahko zmanjšata učinkovitost L-T<sub>4</sub> in zvišata raven TSH v serumu. Ob uporabi estrogenov (kontraceptivi, nadomestno hormonsko zdravljenje) so lahko povečane potrebe po L-T<sub>4</sub>. Sočasna uporaba zaviralcev proteaz (npr. ritonavir, indinavir, lopinavir) in zaviralcev tirozin kinaze (npr. imatinib, sunitinib) lahko vpliva na učinek L-T<sub>4</sub> in je zato potrebno prilagoditi odmerek L-T<sub>4</sub>.

L-T<sub>4</sub> lahko zmanjša učinek antidiabetičnih zdravil, zato je potrebno svetovati, da se ob uvedbi ali spremembi odmerka pogosteje kontrolira raven glukoze v krvi in po potrebi prilagodi odmerek antidiabetika.

Nekatera zdravila (fenitoin, amiodaron, karbamazepin) lahko z izpodrivanjem L-T<sub>4</sub> s plazemskih beljakovin vplivajo na potrebo po prilagoditvi odmerka L-T<sub>4</sub>. Antimalariki (klorokin in proguanil), barbiturati in karbamazepin lahko zvišajo jetrni očistek L-T<sub>4</sub>.

Inhibitorji protonske črpalke lahko z vplivom na pH želodčne vsebine zmanjšajo serumsko koncentracijo L-T<sub>4</sub> zaradi vpliva na njegovo absorpcijo. Primerjalna študija je pokazala, da je bil odmerek L-T<sub>4</sub> med 22 % in 34 % višji, pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem želodčne kisline zaradi uporabe zaviralca protonske črpalke v primerjavi z bolniki z normalnim izločanjem želodčne kisline (19). Priporočajo, da se pri bolnikih z urejeno hipotirozo z NZL ob uvedbi zaviralca protonske črpalke za daljše obdobje ponovno določi TSH (20).

Farmacevt naj odsvetuje uporabo prehranskih dopolnil in hrane za posebne zdravstvene namene pri evtirotičnih bolnikih in v času zdravljenja hipotiroze. Še posebej naj se bolniki s ščitničnimi obolenji izogibajo farmakoloških in prekomernih odmerkov joda (1, 6).

### 4.4. PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Neželeni učinki zdravil z L-T<sub>4</sub> se največkrat pojavijo kot posledica prekomernega odmerjanja s kliničnimi znaki hipertiroze: srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija in ekstrasistola), tahikardija, angina pektoris, glavobol, mišična oslabelost in krči, rdečica, povišana telesna temperatura, bruhanje, neredne menstruacije, tremor, nemirnost, nespečnost, hiperhidroza, izguba telesne mase, driska. Pri bolnikih z mot-

njami v delovanju živčnega sistema, kot je epilepsija, se lahko v posameznih primerih pojavijo epileptični napadi. Pri bolnikih s tveganjem za psihotične motnje se lahko pojavijo znaki akutne psihoze. Zdravljenje se običajno nadaljuje še, ko neželeni učinki izginejo (1, 3 - 6).

V naštetih primerih naj farmacevt napoti bolnika k zdravniku, ki mu bo podal navodilo, bodisi za zmanjšanje dnevnega odmerka ali celo za nekaj dnevno prekinitev jemanja zdravila z L-T<sub>4</sub>.

Če bolnik navaja katerega od naštetih znakov, naj farmacevt vedno pomisli oziroma preveri, ali jemlje zdravilo z L-T<sub>4</sub>.

## 5 ZAKLJUČEK

Upoštevanje individualnih potreb vsakega bolnika, znanje o zdravljenju z L-T<sub>4</sub>, sodelovanje zdravstvenih delavcev ter ustrezna komunikacija z bolnikom lahko pomembno izboljšajo sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili in urejenost ščitničnih bolezni.

## 6 LITERATURA

1. Thyroid disease manager. <https://www.thyroidmanager.org>. Dostopano 18. 2. 2019.
2. Kostnapfel T., Albrecht T. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2017. *NJZ, Ljubljana*, 2018: 92 – 94.
3. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Euthyrox tabl. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano 18.2.2019.
4. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Eltroxin. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano 18.2.2019.
5. Podatkovna baza Martindale. *Hypothyroidism*. Dostopano 18.2.2019.
6. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A. J. et al. Guidelines for the treatment of Hypothyroidism. *Thyroid*. Volume 24, Number 12. 2014: 1670 – 1751.
7. Hepp Z., Wyne K., Manthena R.S. et al. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims database analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 34 (9): 1673 - 1678.
8. Cappelli C., Castello R., Marini F., et al. Adherence to Levothyroxine Treatment Among Patients With Hypothyroidism: A Northeastern Italian Survey. *Front Endocrinol (Lusanne)*. 2018 (9): 699.
9. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (4): 437-443.
10. Crilly M., Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *Br J Gen Pract* 2015; 55: 362-8.
11. Scavone C., Sportiello L., Cimmaruta D., et al. Medication adherence and the use of new pharmaceutical formulations: the case of levothyroxine. *Minerva Endocrinol* 2016; 41:279-89.
12. Kandukuri RC, Khan MA, Soltys SM. Nonadherence to Medication in Hypothyroidism: A Case Report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12 (3).
13. Frank AS, Lupattelli A, Matteson DS, Nordeng H. Maternal use of thyroid hormone replacement therapy before, during, and after pregnancy: agreement between self-report and prescription records and group-based trajectory modeling of prescription patterns. *Clin Epidemiol*, 2018 dec 2; 10: 1801-1816.
14. Dew R., King K., Okosieme O.E., et al Attitudes and perceptions of health professionals towards management of hypothyroidism in general practice: a qualitative interview study. *BMJ Open* 2018; 8: e 019970. doi:10.1136/bmjopen-2017-019970.
15. Bešić N. Zavorno in nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. *Onkologija za prakso*. Leto XII/št. 1/ junij 2008. 33-34.
16. White R., Bradnam V. *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes*. Third Edition 2015. Pharmaceutical Press 2015.
17. Ala S., Akha O., Kashi Z., et al.: Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Caspian J Intern Med*. 2015 Summer; 6 (3): 134-140.
18. Rajput R., Chatterjee S., Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *Journal of Thyroid Research Volume* 2011; 2011: 505239.
19. Centanni M, Gargano L, Canettieri G. et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006. Apr 27; 354 (17): 1787-95.
20. Sachamechi I, Reich DM, Aninyei M. et al. Effect of proton inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2016 jan ; 82 (1): 136-41.