

# عوامل مؤثر بر جذب گوارشی قرص لووتیروکسین

دکتر محمد عباسی نظری

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

برخی داروهای دیگر و برخی از مواد غذایی ممکن است به واسطه بر هم کنش‌هایی سبب کاهش مقدار یا سرعت جذب لووتیروکسین گردد که از این عوامل به عنوان علتهای فیزیکوشیمیابی یاد می‌شود. در سال‌های اخیر سیستم طبقه‌بندی توزیع دارویی بیوفارماسوتیکس ابداع شده که داروها را بر اساس حلالیت، نفوذپذیری و جذب به ۴ کلاس طبقه‌بندی می‌کند. لووتیروکسین در طبقه ۳ جای می‌گیرد. خصوصیت این طبقه آن است که حلالیت بالا ولی نفوذپذیری کم داردند و برای جذب مکانیسم‌های efflux و influx لازم می‌باشدند. طبیعی است که پارامتر سوم تأثیرگذار یعنی بیوفارماسوتیکس به خودی خود در بالین بر جذب لووتیروکسین اثری ندارد ولی عوامل فیزیولوژیک و فیزیکوشیمیابی متعدد می‌توانند سبب سوء جذب این دارو گردند.

از دهه ۱۹۶۰ لووتیروکسین به عنوان استاندارد طالی درمان کم کاری تیرووید (هیبوتیروویدیسم) مطرح شده است. این دارو جز داروهای با پنجره‌درمانی باریک محسوب می‌گردد و اغلب در مقادیر مصرف کم (در حد میکروگرم) تجویز می‌شود. مسأله جذب گوارشی لووتیروکسین همواره به عنوان مرحله کلیدی در بروز اثرات درمانی آن مطرح بوده است. عمله جذب دارو از ناحیه ژوئنوم و ایلصوم انجام می‌گیرد و در حدود ۶۰-۸۰ درصد مقدار مصرف تجویز شده در یک بازه زمانی سه ساعته جذب می‌گردد. عوامل متعدد می‌توانند در جذب این دارو تأثیرگذار باشند که به دسته فیزیولوژیک، فیزیکوشیمیابی و بیوفارماسوتیکس طبقه‌بندی می‌شوند. عوامل فیزیولوژیک شامل تغییرات آناتومیکی و فیزیولوژی هستند که ممکن است در جذب دارو مؤثر واقع شوند. تجویز همزمان

## ■ بیماری‌های گوارشی مؤثر بر جذب لوتیروسکین

### □ بیماری سلیاک

در موارد زیادی سلیاک توام با تیروییدیت هاشیمیتو در یک بیمار وجود دارد. Virili و همکاران گزارش کرده‌اند که نیاز به لوتیروسکین در چین بیمارانی در مقایسه با بیمارانی که فقط تیروییدیت هاشیمیتو دارند، افزایش می‌یابد. در خلال تشید سلیاک، جذب لوتیروسکین ممکن است مختل گردد. در حالی که رژیم فاقد گلوتن هم می‌تواند جذب آن را به حالت عادی برگرداند. به هر حال در سلیاک درمان نشده مسأله کاهش جذب لوتیروسکین باید مدنظر باشد و چنانچه مدتی بعد از مصرف قرص لوتیروسکین، تشخیص سلیاک در فردی محرز گردید ممکن است نیاز به کاهش مقدار مصرف لوتیروسکین داشته باشد.

### □ عدم تحمل لاکتوز

گزارش موردنی از فردی مقاوم به درمان با لوتیروسکین شده است که نهایتاً علت را عدم تحمل به لاکتوز شناسایی کرده‌اند. بعد از استفاده از رژیم فاقد لاکتوز و استفاده از شکل دارویی لوتیروسکین فاقد لاکتوز در اکسی‌پیانت‌ها، عملکرد هورمونی بیمار طبیعی گردید. اخیراً در مطالعه‌ای روی ۳۸ بیمار با تشخیص تیروییدیت هاشیمیتو و عدم تحمل لاکتوز، حذف لاکتوز از رژیم غذایی سبب کاهش سطوح TSH پس از ۸ هفته گردید. به هر حال در موارد مقاومت به لوتیروسکین، مسأله عدم تحمل لاکتوز باید به عنوان یکی از دلایل مدنظر باشد.

## ■ زمان مصرف قرص‌های لوتیروسکین

برای مدت‌های مديدة تجویز لوتیروسکین صبح ناشتا و حتی‌الامکان با معده خالی توصیه شده است. نتایج مطالعات زیادی نشانگر اهمیت زیاد زمان مصرف در جذب مناسب قرص لوتیروسکین می‌باشند. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کترول شده Crossover روی ۹۰ بیمار مشخص گردید که مصرف قرص لوتیروسکین شب هنگام و به فاصله حداقل ۲ ساعت پس از صرف شام جذب بهتری در مقایسه با مصرف آن یک ساعت پیش از میل کردن صباحانه دارد. محققان این مطالعه نتیجه گرفتند که چرخه سیرکادین خاصی در دستگاه گوارش سبب بروز این رخداد می‌شود، به این نحو که حرکات روده در طول شب کاهش می‌یابد و زمان تماس لوتیروسکین با دیواره روده و نهایتاً جذب آن افزایش می‌یابد. به علاوه ترشح اسید معده در شب هنگام نیز بیشتر می‌گردد و شواهدی است که از دیاد اسید و کاهش pH در جذب بیشتر لوتیروسکین مؤثر است. دلیل سومی راهم مطرح کرده‌اند که چون مصرف سایر غذاها و داروها عموماً شب‌ها کمتر است امکان بروز تداخلات جذبی که سبب کاهش جذب می‌گردد، نیز کمتر است. البته، مطالعه دیگری نیز به این مقایسه (تجویز صبح و شب) پرداخته و تفاوت بارزی بین دو گروه مشاهده ننموده است. مطالعه محدود دیگری نیز در ایران در خصوص تغییر زمان مقدار مصرفی از صبح به شب نشانگر کاهش اثرات لوتیروسکین در بیماران هیپوتیریوییدی بوده است. به هر حال، در مجموع به نظر می‌رسد که جهت تعیین زمان بهینه شبانه‌روزی تجویز لوتیروسکین، انجام مطالعات بالینی بیشتر ضروری است.

محدود دیگری نیز مصرف هم‌زمان لووتیروکسین با فیبر سبب کاهش قابل توجه جذب آن در مقایسه با عدم مصرف فیبر گردید. برخلاف این دو *chiu* و همکاران تأثیری از مصرف هم‌زمان فیبر بر جذب لووتیروکسین مشاهده نکردند. به نظر می‌رسد مطالعات در خصوص اثر سوء فیبر بر جذب لووتیروکسین هنوز ناکافی است.

#### □ روغن سویا

اولین بار مقاومت به لووتیروکسین خوارکی در یک نوزاد ۳ هفته‌ای مبتلا به هیپوتیروییدیسم مادرزادی که هم‌زمان شیر حاوی سویا مصرف می‌کرد، گزارش شد. بعد از سوییچ کردن به شیر گاو مقاومت از بین رفت و ظرف ۳ هفته به سطوح طبیعی برگشت. در مطالعه دیگری *Conrad* و همکاران تداخل میان روغن سویا و لووتیروکسین را در ۷۸ کودک مبتلا به هیپوتیروییدیسم مادرزادی بیان نمودند. اطفال تحت درمان با لووتیروکسین با رژیم حاوی سویا یا غیر آن تغذیه می‌شدند. نهایتاً مشخص گردید که در کودکان تحت رژیم سویا، افزایش بیشتر TSH که احتمالاً دلالت بر کنترل کمتر کم کاری تیرویید دارد، دیده می‌شود. بدین علت در برخی منابع رعایت فاصله مصرف حداقل ۴ ساعته میان مصرف فرص لووتیروکسین و فرآورده‌های حاوی سویا تأکید شده است.

#### □ قهوه

*Benvenya* و همکاران در مطالعه‌ای تعداد محدودی بیمار را در ۳ گروه قرار دادند: کسانی که لووتیروکسین را همراه قهوه مصرف می‌نمودند، کسانی که لووتیروکسین را همراه آب مصرف می‌نمودند و کسانی که یک فاصله یک ساعته

□ گاستریت آترووفیک و عفونت با هلیکوباتریلوری این گونه فرض شده که افزایش pH معده علت اصلی سوء جذب لووتیروکسین در خلال عفونت با هلیکوباتریلوری (HP) و یا در موارد توام با گاستریت آترووفیک است. البته، برخی نیز وجود التهاب را به جای افزایش pH علت اصلی می‌دانند. در مطالعه‌ای نیاز به لووتیروکسین خوارکی در بیماران با گواتر مولتی‌نдолار که هم‌زمان گاستریت آترووفیک یا عفونت HP داشتند، به ترتیب ۲۷ درصد و ۲۲ درصد بیشتر از بیماران فاقد این دو گزارش گردید. عفونت HP سبب افزایش TSH نیز شده بود و جالب آن که پس از ریشه کنی باکتری، سطوح آن ظرف چند هفته طبیعی شد. مطالعه جداگانه دیگری نیز گزارش کرد که در افراد تحت درمان لووتیروکسین، کاهش سطوح TSH و حتی بروز هیپوتیروییدیسم ایاتروژیک در ۲۱ درصد افراد پس از ریشه کنی HP رخ می‌دهد.

#### □ ژیارديازيس

تاکنون دو مورد گزارش از بیمارانی وجود دارد که با لووتیروکسین درمان می‌شدند و پس از عفونت با ژیارديا، سوء جذب لووتیروکسین و بروز مجدد هیپوتیروییدی رخ داده است. پس از درمان ژیارديازيس نیز بیماران به حالت یوتیروییدی برگشتند.

#### ■ اثر مواد غذایی بر جذب لووتیروکسین

##### □ فیبرها

*Liel* و همکاران گزارش نمودند که حذف فیبر از رژیم غذایی سبب کاهش سطح TSH و نیز کاهش مقدار مصرفی لووتیروکسین می‌گردد. در مطالعه

محقق تجویز همزمان آنتاسید و لوتیروسکین را با رعایت یک فاصله ۲ ساعته در ۵ بیمار ارزیابی کرد. آزمایش TSH از محدوده ۲/۶۲ به محدوده ۷/۱۹ مشاهده گردید. در مطالعات برون تن نیز پدیده گزارش گردید، گرچه در مورد منیزیم Adsorption در خصوص آلومینیوم و لوتیروسکین مشاهده نشد. در هر حال، برخی منابع توصیه می‌کنند بیمار مصرف کننده لوتیروسکین حتی الامکان از ترکیبات حاوی آلومینیوم استفاده ننماید و در برخی منابع نیز رعایت حداقل ۲-۴ ساعت فاصله مصرف میان لوتیروسکین خوراکی و ترکیبات حاوی آلومینیوم یا منیزیم توصیه شده است.

#### □ املاح کلسیم

کاهش ۲۰-۲۵ درصد در جذب لوتیروسکین و به موازات آن افزایش TSH در مصرف همزمان با کلسیم کربنات، استات و سیترات گزارشی شده است. مطالعات برون تن در مورد اتصال کربنات کلسیم و لوتیروسکین نیز منتشر شده‌اند. بنابراین، رعایت حداقل ۲ ساعت فاصله میان لوتیروسکین و املاح کلسیم خوراکی توصیه شده است.

#### □ املاح آهن

در یک مطالعه تداخل جذبی میان آهن خوراکی و لوتیروسکین در ۱۴ بیمار که روی مقدار مصرف ثابتی از لوتیروسکین بودند بعد از افزودن سولفات آهن گزارش گردید. هر دو دارو تا حدود ۱۲ هفته همزمان مصرف می‌گردیدند و سطح TSH بیماران نیز افزایش یافت. گزارش‌های موردی در خصوص تداخل جذبی آهن و لوتیروسکین هم در منابع موجود است. بنابراین، رعایت حداقل ۲ ساعت فاصله مصرف ضروری است.

بین مصرف لوتیروسکین و قهوه رعایت می‌کردد. نهایتاً به این نتیجه رسیدند که قهوه یک اثر منفی در مصرف همزمان با لوتیروسکین دارد و جذب آن را کاهش می‌دهد. در مطالعه محدود دیگری مشخص شد چنانچه به جای قرص لوتیروسکین از شکل کپسول ژل نرم استفاده شود، خوردن قهوه تأثیری در کاهش جذب ندارد.

#### □ آب گریپفروت

Lilja و همکاران بیماری را گزارش دادند که روزانه ۱۰۰ میکروگرم لوتیروسکین مصرف می‌نموده و پس از شروع به مصرف آب گریپفروت زیاد، دچار ازدیاد سطح TSH شده و مجبور به افزایش مقدار مصرف تا ۱۵۰ میکروگرم روزانه شد. ولی وقتی مصرف آب گریپفروت قطع شد، TSH به سطح عادی برگشت. مدتی بعد Lilja مطالعه دیگری روی ده فرد سالم انجام داد بدین نحو که همراه ۶۰۰ میکروگرم لوتیروسکین به آن‌ها آب گریپفروت داده شد و مشاهده گردید غلظت تیروسکین ۱۱ درصد کم می‌شود. همچنان مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

### ■ اثر داروها بر جذب لوتیروسکین

#### □ آنتاسیدهای حاوی آلومینیوم و منیزیم

اولین بار گزارشی از تجویز همزمان آنتاسید حاوی آلومینیوم و منیزیم و لوتیروسکین در یک بیمار یوتیروبید مطرح گردید که سطح TSH را به نحو بارزی از ۱/۱ به ۳/۶ (mIU/L) افزایش داد. دو هفته پس از قطع آنتاسید، میزان TSH به سطح طبیعی بازگشت و دوباره با شروع مجدد آنتاسید میزان TSH آزمایش یافت. براساس این مطالعه موردی،

همزمان لووتیروکسین ۱ گرم و لانتانوم کربنات ۵۰ میلی گرم سبب کاهش سطح زیر منحنی به میزان ۴۰ درصد گردید. دستورالعمل سازنده لانتانوم توصیه نموده که حداقل ۲ ساعت فاصله مصرف میان این دو ترکیب رعایت شود و خصمناً سطح TSH هم گاه‌گاهی چک شود.

#### □ سپیروفولوکساسین

دو مورد از تداخل این دارو با لووتیروکسین گزارش شده به نحوی که پس از قطع سپیروفولوکساسین سطح TSH بیماران به حد طبیعی بازگشته است. یک مطالعه بالینی دو سویه روی داوطلبان سالم نیز حاکی از کاهش سطح زیر منحنی لووتیروکسین در اثر تجویز همزمان سپیروفولوکساسین ۷۵۰ میلی گرمی بوده است. بنابراین، رعایت فاصله مصرف حداقل ۲ ساعته توصیه شده است.

با جستجو در بانک‌های اطلاعاتی پزشکی و دارویی موارد دیگری از تداخل جذبی لووتیروکسین با برخی داروهای خوراکی دیگر نیز قابل یافته است که عمدتاً در حد یک یا دو مورد گزارش است. از جمله می‌توان به استاتین‌ها، رالوکسین، ارلیستات، سایمیتیکون، مهارکنندگان گیرنده  $H_2$  و مهارکنندگان پمپ ATP  $K^+$  و  $H^+$  اشاره نمود. به عبارتی، در مورد این ترکیبات شواهد مستحکم علمی وجود ندارد و نیاز به مطالعات یا گزارش‌های بیشتری است. مثلاً در خصوص استاتین‌ها، دو مطالعه جداگانه به بیان گزارشی از کاهش اثرات لووتیروکسین پس از افزودن لوواتستاتین و سیمواتستاتین به رژیم درمانی بیمار گردیده که پس از رفع مصرف استاتین، میزان هورمون تیروبیڈی و TSH طبیعی شده است اما مطالعه دیگری روی ۴۱

#### □ املاح صفراوی

کلسیتیرامین و کولسولام در روده به لووتیروکسین متصل شده و احتمالاً جذب آن را کاهش می‌دهند. شواهدی نیز هست که نشان می‌دهند لووتیروکسین وارد چرخه انتروهپاتیک می‌گردد و مستعد این تداخل می‌باشد. Nortcutt و همکاران در مطالعه‌ای تأثیر کلسیتیرامین را بر جذب لووتیروکسین نشاندار شده، ارزیابی نمودند و نهایتاً افزایش دو برابری دفع لووتیروکسین از طریق مدفوع و کاهش آن در ادرار را مشاهده نمودند. با رعایت ۴-۵ ساعت فاصله مصرف، میزان این تداخل کمتر شد. گرچه ۴-۵ ساعت فاصله مصرف میان لووتیروکسین و املاح صفراوی بیان شده ولی ممکن است فقط شدت تداخل کمتر شود. بنابراین، پایش بیمار تحت درمان با لووتیروکسین که همزمان از املاح صفراوی استفاده می‌کند، ضروری است.

#### □ سولامر

اولین بار افزایش TSH در نتیجه مصرف همزمان سولامر و لووتیروکسین در یک بیمار گزارش شد که پس از رعایت فاصله دو ساعته مصرف، مشکل رفع گردید. مطالعه دیگری در ۷ فرد سالم که همزمان سولامر و لووتیروکسین مصرف کردند، نیز حاکی از کاهش سطح زیر منحنی لووتیروکسین به میزان ۵۰ درصد بود. در حال حاضر، توصیه می‌گردد چنانچه سولامر به درمان بیمار دریافت کننده لووتیروکسین اضافه شد یا حذف شد، پایش عملکرد تیروبید ضروری است.

#### □ لانتانوم

در یک مطالعه روی ۶ داوطلب سالم تجویز

منابع

1. Skelin M. Lucijaucic T. Amidzic Klaric D. Factors affecting gastrointestinal absorption of levathyroxine: A review. Clin Therapeutics 2017; 39: 378-403.
2. Abbasinazari M. Nakhjavan M. Gogani S. The effects of simvastatin on the serum concentration of thyroid stimulating hormone and free thyroxin in hypothyroid patients treated with levothyroxine. IJMS 2011; 36: 80-82.
3. Ala Sh. Akha O. Kashi Z. Does administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? Caspian J Intern Med 2015; 6: 134-140.

بیمار تحت درمان با لوتیروسکین، پس از افزودن سیمواستاتین گزارش داده که تغییر معنی‌داری پس از سه ماه درمان در سطوح TSH و FT4 (هورمون تیروکسین آزاد) رخ نمی‌دهد. تا مشخص شدن اطلاعات بیشتر در مورد این داروهای ذکر شده، تنها پایش سطوح TSH و هورمون‌های تیروپیدی پس از اضافه یا حذف شدن این داروها به جهت رصد کنترل هیپوتیروپیدی یا لوتیروسکین درمانی توصیه می‌گردد.

