

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 برهم کنش‌هایی سبب کاهش مقدار یا سرعت جذب لووتیروکسین گردد که از این عوامل به‌عنوان علت‌های فیزیوشیمیایی یاد می‌شود. در سال‌های اخیر سیستم طبقه‌بندی توزیع دارویی بیوفارماسوتیکس ابداع شده که داروها را براساس 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 دارند و برای جذب مکانیسم‌های influx و efflux لازم می‌باشند. طبیعی است که پارامتر سوم تأثیرگذار یعنی بیوفارماسوتیکس به خودی خود در بالین بر جذب لووتیروکسین اثری ندارد ولی عوامل فیزیولوژیک و فیزیوشیمیایی متعدد می‌توانند سبب سوء جذب این دارو گردند.

از دهه ۱۹۶۰ لووتیروکسین به‌عنوان استاندارد طلایی درمان کم‌کاری تیروئید (هیپوتیروئیدیسم) 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 به‌عنوان مرحله کلیدی در بروز اثرات درمانی آن مطرح بوده است. عمده جذب دارو از ناحیه ژوژنوم و ایلئوم انجام می‌گیرد و در حدود ۸۰-۶۰ درصد مقدار مصرف تجویز شده در یک بازه زمانی سه ساعته جذب می‌گردد. عوامل متعدد می‌توانند در جذب این دارو تأثیرگذار باشند که به سه دسته فیزیولوژیک، فیزیوشیمیایی و بیوفارماسیوتیکس 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

لووتیروکسین

□ بیماری سلیاک

در موارد زیادی سلیاک توام با تیرویدیت هاشیموتو در یک بیمار وجود دارد. Virli و همکاران گزارش کرده‌اند که نیاز به لووتیروکسین در چنین بیمارانی در مقایسه با بیمارانی که فقط تیرویدیت هاشیموتو دارند، افزایش می‌یابد. در خلال تشدید سلیاک، جذب لووتیروکسین 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 لووتیروکسین باید مدنظر باشد و چنانچه مدتی بعد از مصرف قرص لووتیروکسین، تشخیص سلیاک در فردی محرز گردید ممکن است نیاز به کاهش مقدار مصرف لووتیروکسین داشته باشد.

□ عدم تحمل لاکتوز

گزارش موردی از فردی مقاوم به درمان با لووتیروکسین شده است که نهایتاً علت را عدم تحمل به لاکتوز شناسایی کردند. بعد از استفاده از رژیم فاقد لاکتوز و استفاده از شکل دارویی لووتیروکسین فاقد لاکتوز در اکسی‌پیانت‌ها، عملکرد هورمونی بیمار طبیعی گردید. اخیراً در مطالعه‌ای روی ۳۸ بیمار با تشخیص تیرویدیت هاشیموتو 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 لووتیروکسین، مسأله عدم تحمل لاکتوز باید به‌عنوان یکی از دلایل مدنظر باشد.

■ زمان مصرف قرص‌های لووتیروکسین

برای مدت‌های مدیدی تجویز لووتیروکسین صبح ناشتا و حتی الامکان با معده خالی توصیه شده است. نتایج مطالعات زیادی نشانگر اهمیت زیاد زمان مصرف در جذب مناسب قرص لووتیروکسین می‌باشند. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده Crossover روی ۹۰ بیمار مشخص گردید که مصرف قرص لووتیروکسین 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 صبحانه دارد. محققان این مطالعه نتیجه گرفتند که چرخه سیر کادین خاصی در دستگاه گوارش سبب بروز این رخداد می‌شود، به این نحو که حرکات روده در طول شب کاهش می‌یابد و زمان تماس لووتیروکسین با دیواره روده و نهایتاً جذب آن افزایش می‌یابد. به‌علاوه ترشح اسید معده در شب هنگام نیز بیشتر می‌گردد و شواهدی است که از دیاد اسید و کاهش pH در جذب بیشتر لووتیروکسین مؤثر است. دلیل سومی را هم مطرح کردند که چون مصرف سایر غذاها و داروها معمولاً شب‌ها کمتر است امکان بروز تداخلات جذبی که سبب کاهش جذب می‌گردند، 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 لووتیروکسین در بیماران هیپوتیروئیدی بوده است. به هر حال، در مجموع به نظر می‌رسد که جهت تعیین زمان بهینه شبانه‌روزی تجویز لووتیروکسین، انجام مطالعات بالینی بیشتر ضروری است.

□ **گاستریت آتروفیک و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری**
این گونه فرض شده که افزایش pH معده علت اصلی سو جذب لووتیروکسین در خلال عفونت با هلیکوباکتر پیلوری (HP) و یا در موارد توام با گاستریت آتروفیک است. البته، برخی نیز وجود التهاب را به جای افزایش pH علت اصلی می‌دانند. در مطالعه‌ای نیاز به لووتیروکسین خوراکی در بیماران با گواتر مولتی‌ندولار که هم‌زمان گاستریت آتروفیک 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 ریشه‌کنی 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 هیپرتیرویدیسم ایاتروژیک در ۲۱ درصد افراد پس از ریشه‌کنی HP رخ می‌دهد.

□ ژیار دیازیس

تاکنون دو مورد گزارش از بیمارانی وجود دارد که با لووتیروکسین درمان می‌شدند و پس از عفونت با ژیار دیازیا، سوء جذب لووتیروکسین و بروز مجدد هیپوتیرویدی رخ داده است. پس از درمان ژیار دیازیس نیز بیماران به حالت یوتیرویدی 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

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 خوراکی در یک نوزاد ۳ هفته‌ای مبتلا به هیپوتیرویدیسم مادرزادی که هم‌زمان شیر حاوی سویا مصرف می‌کرد، گزارش شد. بعد از سویچ کردن به شیر گاو مقاومت از بین رفت و TSH 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 هیپوتیرویدیسم 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 کم‌کاری تیروئید دارد، دیده می‌شود. بدین علت در برخی منابع رعایت فاصله مصرف حداقل ۴ ساعته میان مصرف قرص 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

محقق تجویز همزمان آنتاسید و لووتیروکسین 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 Adsorption در خصوص آلومینیوم و لووتیروکسین گزارش گردید، گرچه در مورد منیزیم مشاهده نشد. در هر حال، برخی منابع توصیه می کنند بیمار مصرف کننده لووتیروکسین حتی الامکان از ترکیبات حاوی آلومینیوم استفاده ننماید و در برخی منابع نیز رعایت حداقل ۲-۴ ساعت فاصله مصرف میان لووتیروکسین خوراکی و ترکیبات حاوی آلومینیوم یا منیزیم توصیه شده است.

□ املاح کلسیم

کاهش ۲۵-۲۰ درصد در جذب لووتیروکسین 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 لووتیروکسین نیز منتشر شده اند. بنابراین، رعایت حداقل ۲ ساعت فاصله میان لووتیروکسین و املاح کلسیم خوراکی توصیه شده است.

□ املاح آهن

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

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

□ آب گریپ فروت

Lilja و همکاران بیماری را گزارش دادند که روزانه ۱۰۰ میکروگرم لووتیروکسین مصرف می نموده و پس از شروع به مصرف آب گریپ فروت زیاد، دچار ازدیاد سطح TSH شده و مجبور به افزایش مقدار مصرف تا ۱۵۰ میکروگرم روزانه شد. ولی وقتی مصرف آب گریپ فروت قطع شد، TSH به سطح عادی برگشت. مدتی بعد Lilja مطالعه دیگری روی ده فرد سالم انجام داد بدین نحو که همراه ۶۰۰ میکروگرم لووتیروکسین به آن ها آب گریپ فروت داده شد و مشاهده گردید غلظت تیروکسین ۱۱ درصد کم می شود. هم چنان مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

■ اثر داروها بر جذب لووتیروکسین

□ آنتاسیدهای حاوی آلومینیوم و منیزیم

اولین بار گزارشی از تجویز همزمان آنتاسید حاوی آلومینیوم و منیزیم و لووتیروکسین در یک بیمار یوتیروید 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،

□ املاح صفراوی

کلستیرامین 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 کلستیرامین 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 در دستورالعمل‌های دارویی، رعایت حداقل 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 دریافت‌کننده لووتیروکسین اضافه شد یا حذف شد، پایش عملکرد تیروئید ضروری است.

□ لانتانوم

در یک مطالعه روی ۶ داوطلب سالم تجویز

هم‌زمان لووتیروکسین ۱ گرم و لانتانوم کربنات ۵۰۰ میلی‌گرم 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 ضمناً سطح TSH هم گاه‌گاهی چک شود.

□ سیپروفلوکساسین

دو مورد از تداخل این دارو با لووتیروکسین گزارش شده به نحوی که پس از قطع سیپروفلوکساسین 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 سیپروفلوکساسین ۷۵۰ میلی‌گرمی 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 یافت است که عمدتاً در حد یک یا دو مورد گزارش است. از جمله می‌توان به استاتین‌ها، رالوکسی فن، اریستات، سایمتیکون، مهارکنندگان گیرنده H_2 و مهارکنندگان پمپ K^+ ATP 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 لوواستاتین و سیمواستاتین به رژیم درمانی بیمار گردیده که پس از رفع مصرف استاتین، میزان هورمون تیروئیدی و TSH طبیعی شده است اما مطالعه دیگری روی ۴۱

منابع

1. Skelin M. Lucijauic 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 لووتیروکسین، پس از افزودن سیمواستاتین گزارش داده که تغییر معنی داری پس از سه ماه درمان در سطوح TSH و FT4 (هورمون تیروکسین آزاد) رخ نمی دهد. تا مشخص شدن اطلاعات بیشتر در مورد این داروهای ذکر شده، تنها پایش سطوح TSH و هورمون های تیرویدی پس از اضافه یا حذف شدن این داروها به جهت رصد کنترل هیپوتیرویدی یا لووتیروکسین درمانی توصیه می گردد.

