



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

MARKO SKELIN

**OPTIMIRANJE NAČINA PRIMJENE  
LEVOTIROKSINA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2019.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

MARKO SKELIN

**OPTIMIZATION OF MODE OF ADMINISTRATION  
OF LEVOTHYROXINE**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2019



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

MARKO SKELIN

**OPTIMIRANJE NAČINA PRIMJENE  
LEVOTIROKSINA**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

dr. sc. Dario Rahelić, doc.

dr. sc. Jerka Dumić, red. prof.

Zagreb, 2019.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

MARKO SKELIN

**OPTIMIZATION OF MODE OF ADMINISTRATION  
OF LEVOTHYROXINE**

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Assistant Professor Dario Rahelić, Ph.D.

Professor Jerka Dumić, Ph.D.

Zagreb, 2019

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Ovaj je doktorski rad izrađen pod voditeljstvom doc. dr. sc. Daria Rahelića i prof. dr. sc. Jerke Dumić, u sklopu Sveučilišnoga poslijediplomskog dokorskog studija Farmaceutsko-biokemijske znanosti pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem mentorima doc. dr. sc. Dariju Raheliću i prof. dr. sc. Jerki Dumić na usmjeravanju u znanstveno-istraživačkom radu, poticanju, podršci i svim korisnim savjetima tijekom izrade doktorskog rada.

Veliko hvala svim suradnicima na pomoći i podršci tijekom provedbe ovog istraživanja.

Zahvaljujem svim ispitanicima na sudjelovanju jer bez njih ovu studiju ne bi bilo moguće provesti.

## SAŽETAK

Levotiroksin (LT4) je lijek prve terapijske linije u liječenju hipotireoze, s uskim terapijskim indeksom koji se primjenjuje u vrlo malim količinama ( $\mu\text{g}$ ), što ga čini osjetljivim na čimbenike koji utječu na njegovu apsorpciju, posebice prehrambene namirnice i lijekove. Stoga su takve interferencije uglavnom i klinički značajne. Kronična primjena LT4 i preporučeni režim uzimanja pola sata prije doručka (prema SmPC), koji je za mnoge bolesnike nepogodan, povećava rizik od smanjene adherencije. Cilj je ovog istraživanja bio ispitati učinke različitih vremena uzimanja LT4 (A - pola sata prije doručka; B - jedan sat prije glavnog jela; C - prije spavanja (najmanje 2 sata nakon večere)) na parametre funkcije štitnjače i lipidnog statusa bolesnika. U istraživanje je bilo uključeno 84 bolesnika s dijagnozom primarne hipotireoze, koji su primali stabilnu dozu LT4. Bolesnici su na početku bili randomizirano svrstani u jednu od skupina (A, B ili C) te su unakrsno prošli sva tri vremenska načina uzimanja LT4, svaki u trajanju od osam tjedana. Serumske koncentracije parametara funkcije štitnjače (tiroidni stimulirajući hormon (TSH), slobodni tiroksin (fT4) i slobodni trijodtironin (fT3) i parametara lipidnog statusa (trigliceridi, HDL- (eng. *high density lipoprotein*) kolesterol, LDL- (eng. *low density lipoprotein*) kolesterol i ukupni kolesterol) određene su na početku svakog vremenskog režima i na kraju studije. Analizom dobivenih rezultata nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima parametara funkcije štitnjače (TSH, fT4 i fT3), kao ni u parametrima lipidnog statusa (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol) između tri vremenska načina uzimanja LT4. Analizom stabilnosti nadomjesne terapije s LT4 nisu utvrđene statistički značajne razlike između koeficijenata varijacije parametara funkcije štitnjače te lipidnog statusa kao ni postotka bolesnika čije su vrijednosti ispitivanih parametara bile unutar pripadajućih referentnih intervala, nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4. Kako je primjena LT4 u sva tri vremena (A, B i C) bila jednako učinkovita u reguliranju parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa bolesnika, rezultati ovog istraživanja otvaraju dodatne mogućnosti personalizacije farmakoterapijskog pristupa i postizanja veće učinkovitosti liječenja, posebice za bolesnike koji standardnim načinom uzimanja nisu ostvarili terapijske ciljeve.

**Ključne riječi:** hipotireoza; levotiroksin; vrijeme uzimanja; adherencija; personalizacija farmakoterapije



## SUMMARY

**Background:** Hypothyroidism is a condition of reduced thyroid function in which a lack of the effects of thyroid hormones in the cells are evident. It is a common clinical problem more frequent in women than in men and its incidence increases with age. Hypothyroidism is successfully treated with hormone substitutes in the form of levothyroxine (LT4). LT4, a first-line therapy for hypothyroidism, is a drug with a narrow therapeutic index, used in a very small amount ( $\mu\text{g}$ ). These features make LT4 particularly sensitive to various factors interfering with its absorption, *e.g.* food, drugs and gastrointestinal disorders. These interferences are usually clinically relevant and mainly they cause reduced amount of LT4 available for absorption due to its adsorption on the interfering substance in the digestive tract. Beside interferences with absorption, adherence is another therapeutic problem, which can have a negative effect on the treatment efficacy. Chronic use of LT4 therapy and the recommended timing of LT4 administration, half an hour before breakfast (according to the Summary of Product Characteristics, SmPC), which is not suitable for many patients, increase the risk of reduced adherence.

**Methods:** This study was designed as an prospective open label randomized crossover clinical trial, which aim was to investigate effects of different timing of LT4 administration (A – half an hour before breakfast; B – an hour before the main meal of the day; C – at bedtime (minimally 2 hours after dinner)) on the parameters of thyroid function status which was the primary endpoint of the study and lipid profile of the patients. Study included patients older than 18 years with the diagnosis of primary hypothyroidism, which were using a stable dose of LT4. Patients who were pregnant, had celiac disease, thyroid cancer or Addison disease were not included in the trial. After inclusion and signed informed consent, patients were randomized into three different groups regarding the timing of LT4 administration and passed through all of them in a crossover fashion. Each timing of LT4 administration lasted 8 weeks in order to achieve steady state between the possible changes in LT4 absorption and thyroid-stimulation hormone (TSH) values. Control medical exams were scheduled at the beginning of each timing regime and at the end of the study. Patients continued to take the same dose of LT4 during the duration of the study. This study was conducted in the Republic of Croatia from November 2014 to September 2017.

**Results:** Study included 84 patients with the diagnosis of primary hypothyroidism and using a stable dose of LT4. Majority of the patients were females (89,3 %), with the 71.1 % of patients younger than 65 years. Patients were randomized into three different groups (A, B or C) and they passed all three different 8 week timings of LT4 administration in a crossover fashion. Serum concentrations of parameters of thyroid function (TSH, free thyroxin (fT4) free triiodothyronine (fT3) and lipid profile (triglycerides, high density lipoprotein- (HDL), low density lipoprotein- (LDL), and total cholesterol) were measured at the beginning of every timing regime and at the end of the study. The analysed results did not showed any statistically significant differences in parameters of thyroid function (TSH, fT4, or fT3) or the lipid profile (triglycerides, HDL-, LDL-, and total cholesterol) when compared between three different timing regimens of LT4 administration. Considering stability of LT4 supplemental hormone therapy, there was no difference among the calculated coefficients of variation of the thyroid function and lipid profile parameters. In addition, there was no difference in percentage of patients whose values of the examined parameters of thyroid function and lipid profile were within the corresponding reference intervals after different timing regimes of LT4 administration.

**Conclusion:** Since there was no difference in the effectiveness in regulating patients' thyroid function and lipid profile between different timings of LT4 administration, and stability of the supplemental LT4 therapy, this study provides additional options regarding the personalization of pharmacotherapy and achievement of increased efficacy of the treatment, especially for the patients who did not reached therapeutic goals with standard way of administration.

**Key words:** hypothyroidism; levothyroxine; timing of administration; adherence; personalisation of pharmacotherapy

## SADRŽAJ

1 UVOD .....	1
1.1 Hipotireoza .....	2
1.2 Liječenje hipotireoze .....	5
1.3 Levotiroksin u liječenju hipotireoze.....	6
1.4 Adherencija .....	8
1.5 Čimbenici koji utječu na apsorpciju levotiroksina .....	9
1.5.1 Gastrointestinalni poremećaji koji utječu na apsorpciju levotiroksina .....	10
<i>Celijakija</i> .....	10
<i>Laktozna intolerancija</i> .....	11
<i>Atrofični gastritis i infekcija s Helicobacter pylori</i> .....	12
<i>Infekcija s Giardia lamblia</i> .....	13
<i>Bariatrična kirurgija</i> .....	14
1.5.2 Hrana .....	14
<i>Kava</i> .....	15
<i>Dijetalna vlakna</i> .....	16
<i>Soja</i> .....	17
<i>Grejp</i> .....	18
<i>Vitamin C</i> .....	19
1.5.3 Lijekovi koji utječu na apsorpciju levotiroksina .....	20
<i>Aluminij hidroksid</i> .....	20
<i>Soli kalcija</i> .....	20
<i>Lantan</i> .....	21
<i>Orlistat</i> .....	22
<i>Polistiren sulfonat</i> .....	22
<i>Raloksifen</i> .....	23
<i>Sevelamer</i> .....	23
<i>Smole koje vežu žučnu kiselinu</i> .....	24
<i>Simetikon</i> .....	24
<i>Pripravci željeza</i> .....	25
<i>Ciprofloksacin</i> .....	25
<i>Rifampicin</i> .....	26
<i>Sukralfat</i> .....	26

---

<i>Antagonisti H<sub>2</sub> receptora</i> .....	27
<i>Inhibitori protonske pumpe</i> .....	28
<i>Krom</i> .....	29
1.6 Vrijeme uzimanja levotiroksina .....	30
1.7 Novi oblici levotiroksina.....	31
1.8 Ostale interakcije levotiroksina.....	41
2 OBRAZLOŽENJE TEME .....	42
3 ISPITANICI I METODE .....	45
3.1 Ispitanici .....	46
3.2 Dizajn studije.....	47
3.3 Ishodi studije .....	51
3.4 Statističke metode .....	51
4 REZULTATI.....	53
4.1 Osobine bolesnika na početku studije .....	54
4.2 Primarni ishod .....	56
4.3 Sekundarni ishod.....	59
4.4 Hormoni štitnjače i lipidni status nakon različitih perioda provođenja studije.....	62
4.5 Utjecaj prehrambenih namirnica na hormone štitnjače i lipidni status tijekom različitih vremenskih načina uzimanja levotiroksina .....	62
4.6 Analiza pojedinih podskupina.....	70
5 RASPRAVA.....	78
6 ZAKLJUČCI .....	90
7 POPIS LITERATURE .....	93
8 POPIS KRATICA .....	108
9 ŽIVOTOPIS .....	110
10 PRILOG .....	117

# **1 UVOD**

## 1.1 Hipotireoza

Hipotireoza je stanje smanjene funkcije štitnjače u kojem dolazi do izostanka učinka hormona štitnjače u stanicama. Prevalencija ovog stanja, prema opservacijskim studijama varira od 0,1-2,0 % [1-5], dok je prevalencija subkliničke hipotireoze nešto veća te varira od 4-10 % u odraslih bolesnika, s nešto većom frekvencijom u starijih osoba ženskog spola [1,2,6,7]. Hipotireoza je, također 5-8 puta češća u žena nego u muškaraca, a posebice u žena koje su imale malu tjelesnu masu prilikom rođenja i tijekom djetinjstva [5,8].

O učestalost poremećaja štitnjače najbolje govore podaci dobiveni NHANES III (eng. *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*) studijom, provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), koja je uključila 13344 ispitanika bez poznate bolesti štitne žlijezde ili pozitivnom obiteljskom anamnezom; ispitanicima je izmjeren serumski tiroidni stimulirajući hormon (eng. *Thyroid-Stimulation Hormon*, TSH), tiroksin (T4), tireoglobulinska antitijela i antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO). Rezultati su pokazali da je hipotireoza prisutna u 4,6 % ispitanika od kojih je 0,3 % imalo izraženu bolest dok je 4,3 % imalo subkliničku bolest. Za razliku od hipotireoze, hipertireoza je pronađena u 1,3 % bolesnika od čega je 0,5 % imalo izraženu bolest dok je 0,7 % imalo subkliničku bolest [5].

Simptomi hipotireoze mnogo su suptilniji od simptoma hipertireoze, a najčešći su umor, porast tjelesne težine, suha koža, intolerancija hladnoće, konstipacija, slabost mišića, natečenost oko očiju, promukli glas i slaba memorija [9]. Međutim, važno je za istaknuti kako osjetljivost individualnih simptoma varira od 2,9-28,3 % [4]. Premda se vjerojatnost hipotireoze povećava s brojem simptoma [4,10], njihov izostanak ne isključuje navedenu dijagnozu.

Prethodno navedeni simptomi jesu nespecifični te su vrlo učestali među općom populacijom, stoga primjerice čak 20 % eutireoidne populacije ima 4 ili više simptoma hipotireoze [4], pa se dijagnoza hipotireoze mora postavljati na osnovi laboratorijskih nalaza [9]. Hipotireoza, također može imati negativan učinak na lipidni status bolesnika rezultirajući posljedično s povišenim rizikom za kardiovaskularna (KV) oboljenja [11], s tim da se navedeni problem može riješiti adekvatnim liječenjem [12].

Hipotireozu, s obzirom na uzrok, možemo svrstati u 4 skupine:

- primarna (nedostatak hormona štitnjače)
- sekundarna (nedostatak TSH)
- tercijarna (nedostatak hormona koji oslobađa tireotropin) i
- periferna hipotireoza [13].

Vrlo su rijetki slučajevi centralne (obuhvaća sekundarnu i tercijarnu hipotireozu) i periferne hipotireoze te zajedno uzrokuju manje od 1 % slučajeva [13]. Primarna hipotireoza može biti uzrokovana raznim stanjima kao što su: autoimuna bolest, neadekvatan unos joda, lijekovi (amiodaron, litij, inhibitori tirozin kinaze, interferon-alpha, talidomid, ipilimumab, nivolumab, valproatna kiselina, lijekovi koji se koriste u drugoj liniji liječenja tuberkuloze), razni postupci liječenja (tretman radioaktivnim jodom, hemitireoidektomija, radioterapija, kirurgija u području glave i vrata), prolazni tireoiditis (De Quervainov sindrom, post-porođajni tireoiditis, tihi tireoiditis, destruktivni tireoiditis), infiltracija štitne žlijezde (mikoplazme, maligna bolest, limfom, sarkoidoza, Riedel-ov sindrom). Premda vrlo rijetko, primarna hipotireoza može imati i genetičku podlogu, uslijed defekata gena koji su povezani s autoimunogenošću ili bolestima štitne žlijezde, primjerice geni koji kodiraju: protein tirozin fosfatazu, ne-receptor tip 22 (*PTPN22*), SH2B adapterski protein 3 (*SH2B3*), transducijski proteini tirozin kinazu za aktivaciju Rho/Rac GTPazu (*VAV3*), tiroidni transkripcijski faktor (*FOXE1*), ataksin-2 (*ATXN2*), protein koji je dio kompleksa cGMP-PDE - fosfodiesteraza 6B (*PDEB*) [14].

Uzrokom centralne hipotireoze mogu biti tumori i poremećaji rada hipofize, disfunkcija hipotalamusa, rezistencija na TSH i lijekovi (dopamin, somatostatin, glukokortikoidi i retinoid X receptor selektivni ligandi), dok perifernu hipotireozu može uzrokovati smanjena osjetljivost tkiva na hormone štitne žlijezde (mutacije u genima za monokarboksilat transporter 8 (*SLC16A2*) ili receptor tiroidnog hormona alfa (*THRA*) ili beta (*THRB*)) [14].

Glavnim uzrokom hipotireoze u svijetu smatra se manjak joda, dok je u razvijenim zemljama s dovoljnim količinama joda u prehrani, glavni uzrok autoimuna bolest (Hashimotova bolest) te jatrogeni uzroci (liječenje hipertireoze) [15].

Hashimotova bolest uzrokuje razgradnju tkiva štitnjače posredovanu stanicama i antitijelima [16]. Manifestira se u dva oblika: gušavi i atrofični oblik bolesti koji se razlikuju opsegom limfocitne infiltracije, fibroze i hiperplazije tiroidnih folikularnih stanica štitne žlijezde, dok je patofiziologija obaju oblika bolesti ista.

Kod kronične, autoimune hipotireoze, stanični i humoralni čimbenici pridonose oštećenju štitne žlijezde. Citotoksične T stanice mogu izravno uništiti stanice štitnjače, dok su visoke serumske koncentracije antitijela na tireoglobulin, tiroidnu peroksidazu [17,18] ili natrij-jodidni transporter štitnjače [19] prisutne u više od 90 % bolesnika s kroničnom autoimunom hipotireozom. Uz to, kod mnogih bolesnika prisutna su antitijela koja mogu blokirati djelovanje TSH na receptor ili su citotoksična za stanice štitnjače [20,21].

Najpouzdaniji biljeg, koji se koristi za postavljanje dijagnoze i praćenje učinkovitosti liječenja primarne hipotireoze je serumska koncentracija TSH. Smatra se da bi uz normalnu koncentraciju TSH i serumska koncentracija slobodnog tiroksina (eng. *free Thyroxine*, fT4) trebala biti unutar referentnog intervala [22]. Centralna hipotireoza karakterizirana je niskim serumskim koncentracijama T4 i serumskom koncentracijom TSH koja nije propisno povišena. Subnormalne serumske koncentracije fT4 služe za dijagnosticiranje hipotireoze bilo primarne u kojoj je serumska koncentracija TSH povišena ili pak centralne hipotireoze u kojoj je serumska koncentracija TSH normalna ili snižena [14].

U izraženoj primarnoj hipotireozu nalazimo povišenu serumsku koncentraciju TSH (iznad referentnih vrijednosti) te nisku serumsku koncentraciju fT4. U slučaju kada je serumska koncentracija TSH povišena, a koncentracija fT4 u referentnom intervalu, tada se govori o subkliničkoj hipotireozu. Referentni interval serumske koncentracije TSH kreće se uglavnom između 0,4 i 4,5 mIU/L, dok većina bolesnika s izraženom hipotireozom ima vrijednosti iznad 10 mIU/L.

Međutim, postoje brojne rasprave vezane za referentne vrijednosti TSH, budući da 95 % populacije ima vrijednosti TSH ispod 2,5 mIU/L te da njihove vrijednosti nisu normalno distribuirane, postoje mišljenja se da gornje vrijednosti referentnih intervala predstavljaju tendenciju prema okultnoj disfunkciji štitnjače [23], pa se posljedično postavlja pitanje treba li se gornja granica vrijednosti TSH sniziti na 2,5 mIU/L [24-25].



Uz to, prepoznato je da bi u prvom trimestru trudnoće gornja granica referentnog intervala treba biti 2,5 mIU/L, a u kasnijim trimestrima 3 mIU/L [26,27]. S obzirom na to da su vrijednosti TSH pod utjecajem godina i etničke pripadnosti, predložena je također, upotreba referentnih intervala prilagođenih godinama ili rasi [28]. Intraindividualne varijacije vrijednosti TSH puno su manje nego interindividualne (u općoj populaciji), što sugerira da bi možda individualni pristup referentnom intervalu vrijednosti TSH mogao biti potencijalna opcija terapijskog pristupa [29].

## 1.2 Liječenje hipotireoze

Hipotireoza je kronična bolest koja se uspješno liječi supstitucijskom terapijom, u prvoj terapijskoj liniji, L-tiroksinom (levotiroksin, LT4) [30]. LT4 je jedan od prvih hormona uvedenih u farmakoterapiju te je hipotireoza bila jedan od prvih endokrinoloških poremećaja liječenih nadomjeskom hormona.

Prvi terapijski pripravci počeli su se koristiti prije više od 100 godina, a bili su pripremljeni od sasušene i samljevene štitne žlijezde životinja. Godine 1914. Edward Calvin Kendall prvi je izolirao T4 u čistom obliku iz štitnjače svinja [31], dok je tiroksin prvi put kemijski sintetizirao Charles Robert Harington 1927. godine [32]. Budući da je sintetizirana molekula bila kiselina, klinička uporaba navedenog lijeka bila je ograničena, sve dok sredinom 50-ih godina 20. stoljeća nisu razvijeni farmaceutski oblici koji su bili pogodni za kliničku upotrebu [30].

Od 60. godina 20. stoljeća, u liječenju hipotireoze primjenjuje se nadomjesna terapija sintetskim oblikom tiroksina, točnije njegovim L-kiralnim oblikom, LT4. Sintetski LT4 prvo je uveden na tržište u SAD-u. Budući da se smatrao nastavkom terapije starijih oblika hormona štitnjače, poput sušenih štitnih žlijezdi životinja, došao je na tržište bez potrebe za odobrenjem regulatornog tijela (eng. *Food and Drug Administration*, FDA) [30].

Danas je LT4 jedan od najčešće propisivanih lijekova te je primjerice, u Ujedinjenom Kraljevstvu treći najpropisivaniji lijek iza simvastatina i aspirina [9]. Od ostalih pripravaka u liječenju hipotireoze koristi se liotironin kao zasebni pripravak i u kombinaciji s LT4. Doza LT4 kod kompletne supstitucijske terapije iznosi uglavnom između 1,6 i 1,7 µg/kg/dan [22,33-35].

LT4 se optimalno apsorbira natašte, od čega se 62-82 % od početno primijenjene količine lijeka apsorbira tijekom prva 3 sata od uzimanja [36]. LT4 se apsorbira u gornjem dijelu tankog crijeva. Vrijeme potrebno za postizanje vršnih koncentracija ( $T_{max}$ ) jest otprilike 5 do 6 sati. U plazmi se lijek nakon apsorpcije veže na proteine i to u jako visokom postotku (99,97 %), zbog čega se lijek ne može ukloniti iz tijela ni hemodijalizom, niti hemoperfuzijom.

Važno je istaknuti kako kovalentne veze nisu prisutne prilikom vezivanja lijeka na plazmatske proteine zbog čega je lijek u brznoj i kontinuiranoj izmjeni sa svojom slobodnom frakcijom. Osim toga, tijelo ne može razlikovati endogeni i egzogeni LT4 budući da je sintetski LT4 po učinku identičan hormonu koji luči štitna žlijezda [37]. LT4 u perifernim organima se konvertira u trijodtironin (T3) na isti način kao i hormon koji luči štitnjača te se učinak lijeka manifestira na T3 receptorima. T3 je najaktivniji hormon štitnjače s aktivnošću koja je 10 do 20 puta veća nego aktivnost T4 [30].

Poluvijek levotiroksina ( $T_{1/2}$ ) lijeka iznosi 7 dana, dok je u bolesnika s hipertireozom znatno kraće i iznosi (3-4 dana), a kod bolesnika s hipotireozom znatno dulje i iznosi 9-10 dana. Hormoni štitnjače se metaboliziraju u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima, dok se metaboliti izlučuju urinom i fecesom. Volumen distribucije lijeka iznosi 10-12 L dok je metabolički klirens oko 1,2 L plazme dnevno [38].

Levotiroksin je indiciran:

- u liječenju benigne eutireoidne strume
- u profilaksi relapsa nakon operacije eutireoidne strume, ovisno o postoperativnom hormonalnom statusu
- kao supstitucijska terapija tiroidnim hormonima u liječenju hipotireoidizma
- u supresivskoj terapiji tiroidnog karcinoma [38].

### **1.3 Levotiroksin u liječenju hipotireoze**

Trenutne smjernice preporučuju monoterapiju levotiroksinom, koji predstavlja prvu liniju hormonske nadomjesne terapije u liječenju hipotireoze [22,35,39,40]. LT4 je lijek uske terapijske širine te se doza lijeka titrira prema vrijednostima TSH i simptomima bolesnika. Kao najpouzdaniji dijagnostički biljeg, a ujedno i najbolji pokazatelj učinkovitosti terapije, pokazala se serumska koncentracija TSH [41].

Osim serumske koncentracije TSH, u dijagnostičke svrhe može poslužiti i serumska koncentracija tiroksina (T4), koja se može mjeriti na dva načina, kao ukupni T4 i fT4. Poželjnije je mjeriti koncentraciju fT4 u odnosu na koncentraciju ukupnog T4, budući da je fT4 metabolički aktivni oblik koji nije vezan na proteine plazme [22].

Glavni je cilj liječenja hipotireoze nadomjestiti manjak hormona (T4 i T3), dok normalizacija vrijednosti TSH kasni za normalizacijom vrijednosti fT4 i T4 [42]. U studiji kojom je ispitana korelacija vrijednosti TSH i kliničkih ishoda u 17684 bolesnika na supstitucijskoj terapiji s LT4, pokazano je da su u usporedbi s eutiroidnim bolesnicima, bolesnici koji su imali snižene ili pak povišene vrijednosti TSH imali veću incidenciju kardiovaskularnih te aritmijama i frakturama uzrokovanih hospitalizacijama ili smrti [43].

Uspješnom terapijom, odnosno optimalnom supstitucijom LT4 smatra se ukoliko je vrijednost TSH  $\leq 2,5$  mIU/L [34]. Ukoliko terapija LT4 dovede do porasta ili smanjenja serumske koncentracije TSH, odnosno ukoliko su njegove vrijednosti izvan referentnih vrijednosti, može doći do razvoja simptoma hipo- ili hipertireoze, pa su pravilno doziranje i uzimanje terapije ključni za uspješnost liječenja. Trenutni sažetak opisa osobina lijeka (SmPC) preporučuje uzimanje lijeka pola sata prije doručka s čašom vode [38].

S obzirom na to da se životni stil bolesnika značajno promijenio od vremena kada je LT4 uveden na tržište, mnogi bolesnici poseban način uzimanja (pola sata prije doručka uz čašu vode) doživljavaju nezgodnim.

Dodatna je otegotna okolnost što se lijek uzima kronično tako da nedovoljna adherencija može bitno utjecati na ishod liječenja. Uz to, kruta pravila primjene mogu potencijalno negativno utjecati na adherenciju bolesnika kao i na čimbenike koji utječu na apsorpciju LT4, što može imati negativan utjecaj na ishode liječenja.

Posebice treba biti oprezan kad se supstitucijska terapija LT4 primjenjuje kod trudnica. Naime, u trudnoći dolazi do promjena u metabolizmu i veznim proteinima tiroksina što može rezultirati neadekvatnom supstitucijom s LT4 [27].

Prema preporukama, potrebno je prilagoditi dozu u ovim predvidljivim promjenama hormona štitnjače, na način da se ona podigne za 25-30 % nakon dokaza o trudnoći. Jedan od postupaka koji se može koristiti je da se regularna dnevna doza LT4 počne uzimati 9 puta tjedno što je povećanje od 29 %. Uz to, bolesnice na terapiji s LT4 koje imaju u planu trudnoću, trebale bi primati prilagođenu dozu LT4 u svrhu ostvarivanja ciljnih vrijednosti TSH <2,5 mIU/L [27].

## 1.4 Adherencija

Adherencija predstavlja jedan od velikih javno zdravstvenih problema te uzrokuje čak 33-69 % bolničkih prijema uzrokovanih lijekovima u SAD-u, a posljedični troškovi dosežu 100 milijardi dolara godišnje [44]. Dokazano je kako bolesnici s lošom adherencijom imaju znatno veću smrtnost u odnosu na bolesnike s dobrom adherencijom [45,46]. Iz svega navedenog proizlazi da adherencija predstavlja značajan problem glede učinkovitosti i sigurnosti liječenja bolesnika te zbog veličine navedenog problema ima i utjecaj na društvo u cjelini. Za ispravnu primjenu lijeka, kao i učinkovitost terapije iznimno je važna adherencija bolesnika jer prema SmPC-u LT4 zahtjeva poseban način uzimanja (primjenjuje se pola sata prije doručka uz čašu vode) [38]. Uz to lijek se uzima kronično što povećava rizik od nedovoljne adherencije, a to pak može imati nepovoljan utjecaj na ishode liječenja.

Zanimljivo je da čak 30 % bolesnika ne razumije da LT4 moraju uzimati kronično kako bi zadržali eutiroidno stanje [30]. Istraživanja su pokazala kako promjena oblika i boje tablete kod novopropisanih generičkih lijekova može biti izvor zabune u bolesnika te posljedično smanjiti adherenciju [47]. U svrhu poboljšanja adherencije potrebno je poduzeti mjere poput informiranja bolesnika o posljedicama loše adherencije te je poželjno izbjegavati bilo kakve promjene u farmakoterapijskom liječenju. Pokazano je također, kako praćenje bolesnika (eng. *follow-up*) od strane ljekarnika može povoljno utjecati na adherenciju rezultirajući njezinim poboljšanjem za čak preko 30 % [48]. Od ostalih strategija koje imaju povoljan učinak na adherenciju je korištenje posebnih spremnika za lijekove, u koje se stavljaju tablete koje bolesnik uzima po danima tijekom tjedna [30].

Ukoliko bolesnik uzima osim LT4 i drugu terapiju tijekom dana, raste rizik od pada adherencije, budući da je uočeno kako se adherencija smanjuje s učestalošću doziranja tijekom dana. Primjerice, dokazano je kako bolesnici koji su uzimali lijekove četiri puta dnevno imaju znatno nižu prosječnu adherenciju od bolesnika koji su uzimali lijekove jednom dnevno (51 % vs 79 %) [49].

## 1.5 Čimbenici koji utječu na apsorpciju levotiroksina

Interakcije lijekova jedan su od najčešćih uzroka medikacijskih pogrešaka u razvijenim zemljama, posebice kod starijih bolesnika zbog politerapije te predstavljaju značajan problem za zdravstveni sustav. Posljedično imaju veliki utjecaj na učinkovitost i troškove liječenja [50,51]. Dvije su osnovne podjele interakcija lijekova te se one dijele na farmakokinetičke koje nastaju tijekom apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja lijeka i farmakodinamičke koje su posredovane mehanizmom njegova djelovanja. LT4 podliježe brojnim interakcijama te će zbog specifične prirode lijeka dalje biti opisane samo interakcije bazirane na apsorpciji. Osim interakcija temeljenih na apsorpciji poznate su i interakcije koje za posljedicu imaju povećanje potreba za LT4 zbog povećanja metabolizma LT4 (indukcija enzima) ili smanjenja koncentracije fT4 (porast koncentracije tiroidno vezujućeg globulina). Za kliničku klasifikaciju interakcija korištena je Lexi-Interact™ Online baza podataka koja pruža usluge informiranja o lijekovima i njihovim interakcijama. U Tablici 1. navedene su interakcije prema Lexi-Interact™ Online klasifikaciji, dok su klinički značajne interakcije označene kao C, D i X.

**Tablica 1.** Interakcije lijekova prema Lexi-Interact™ Online kliničkoj klasifikaciji.

Stupanj kliničke značajnosti	Postupanje
<b>A</b>	Interakcija nije poznata
<b>B</b>	Nije potrebna intervencija pri liječenju
<b>C</b>	Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja
<b>D</b>	Razmisliti o prilagodbi terapije
<b>X</b>	Izbjegavati kombinaciju

Kako je LT4 lijek uske terapijske širine te se primjenjuje u maloj količini ( $\mu\text{g}$ ), bilo kakve interakcije s prehranbenim namirnicama ili lijekovima, kao i utjecaji određenih gastrointestinalnih (GI) poremećaja su uglavnom klinički značajni [52]. Želudac je glavno mjesto dezintegracije i otapanja LT4 iz oralne formulacije, a tanko crijevo glavno mjesto apsorpcije. Stoga promjene u funkcionalnosti navedenih anatomskih dijelova mogu utjecati na farmakokinetički profil lijeka, a time i na ishode liječenja. Tablica 2 prikazuje studije koje su ispitivale utjecaj GI bolesti na apsorpciju LT4.

Istodobno uzimanje LT4 i hrane može značajno utjecati na njegovu bioraspoloživost, uključujući početak i opseg apsorpcije. Pregled studija koje istražuju utjecaj hrane i lijekova na apsorpciju LT4 prikazan je u Tablici 3. Osim toga, napravljena je klasifikacija interakcija između apsorpcije LT4 i komorbiditeta te lijekova i hrane prema snazi dokaza te su dodane i preporuke vezane za izbjegavanje navedene interakcije (Tablica 4.) [52].

### **1.5.1 Gastrointestinalni poremećaji koji utječu na apsorpciju levotiroksina**

Kod bolesnika koji su uz dijagnozu hipotireoze imali resekciju tankog crijeva ili jejunioilealnu prenosnicu [53,54] kao i trudnica te izrazito pretilih bolesnika [55,56], bilo je potrebno primijeniti više doze LT4 kako bi se uspješno održavao eutiroidni status. Ponekad doza LT4 potrebna za održavanje željenih vrijednosti TSH nije u korelaciji s primijenjenom dozom te u slučaju da smo isključili probleme u adherenciji kao uzrok, sljedeći je korak tražiti problem u čimbenicima koji mogu smanjiti apsorpciju ili povećati metabolizam LT4. Jedan od faktora koji utječu na bioraspoloživost LT4 je i želučana kiselina, koja je jedan od glavnih čimbenika koji utječu na otapanje tablete. Pabla i suradnici opisali su smanjeno otapanje tableta LT4 pri višim pH vrijednostima što govori u prilog navedenoj pretpostavci o utjecaju želučane kiseline na bioraspoloživost lijeka [57].

#### ***Celijakija***

Celijakija i Hashimoto tireoiditis jesu srodne bolesti [58,59], svrstane u poliendokrine autoimune sindrome [60]. Važno je istaknuti kako su određeni radovi zabilježili i incidenciju Hashimoto tireoiditisa od čak 21 % u bolesnika s dijagnozom celijakije [58].

Zbog same prirode celijakije kao bolesti i LT4 kao lijeka, postoji opravdana sumnja da bi navedeni komorbiditet mogao utjecati na apsorpciju LT4 kod bolesnika koji primaju supstitucijsku terapiju. Navedena je sumnja potvrđena studijom koja je dokazala povećane potrebe za LT4 kod bolesnika s dijagnozom atipične celijakije i Hashimoto tireoiditisa u odnosu na bolesnike s izoliranim Hashimoto tireoiditisom. Zanimljivo je kako se apsorpcija LT4 značajno poboljšala uvođenjem glutenske dijeta [61]. Collins i suradnici su također zabilježili značajno niže doze LT4 kod bolesnika bez dijagnoze celijakije (1,3 µg/kg prema 2,6 µg/kg) u odnosu na bolesnike koji su imali uz dijagnozu celijakije i dijagnozu hipotireoze. Osim toga, u studiji je još zabilježena i redukcija doze LT4 (s 2,6 µg/kg na 1,89 µg/kg) nakon uvođenja glutenske dijeta u bolesnika s dijagnozom celijakije i hipotireoze [62].

Opisan je također slučaj 68 godišnje bolesnice s nereguliranom hipotireozom i s visokim dozama LT4 kao posljedicom glutenske enteropatije te je nakon isključivanja glutena iz prehrane došlo je do regulacije vrijednosti TSH [63]. Sličan je slučaj koji su opisali i Silva i Souza, prilikom kojeg je došlo do redukcije doze LT4 s 325 µg na 125 µg dnevno [64] nakon uvođenja glutenske dijeta. Zanimljiv je slučaj u kojem 58-godišnja bolesnica s novodijagnosticiranom hipotireozom (TSH preko 100 mIU/L i pozitivnim test na tireoidna mikrosomalna protutijela) nije uspjela postići ciljne vrijednosti TSH usprkos visokim dozama LT4. Celijakija je ustanovljena duodenalnom biopsijom premda su laboratorijski nalazi i klinički simptomi bili negativni te je tek nakon isključivanja glutena iz prehrane došlo do uspostavljanja eutiroidnog stanja, uz značajnu redukciju doze LT4 [65]. Upravo zbog suptilnosti simptoma celijakije određeni autori preporučuju testiranje na antiglijadinska tijela kod bolesnika koji primaju visoke doze LT4 potrebne za postizanje eutiroidnog stanja [65].

Utjecaj celijakije na apsorpciju LT4 je vrlo dobro dokazan te trenutni dokazi sugeriraju kako celijakija ima negativan učinak na apsorpciju LT4. Posljedično je potreban oprez prilikom liječenja celijakije zbog mogućnosti pojave jatrogenog hipertireoidizma.

### ***Laktozna intolerancija***

Učestalost laktozne intolerancije u pripadnika bijele rase kreće se u rasponu od 7-20 %, što je čini vrlo učestalom bolesti. Kada se govori o podjeli prema nastanku ona može biti primarna (genetička predispozicija) ili sekundarna (posljedica bolesti gastrointestinalnog trakta), a prema duljini trajanja kronična ili akutna (remisija se postiže uspostavljenjem normalne enzimske aktivnosti) [66].

Laktozna tolerancija jedna je od dokazanih interferencija s apsorpcijom LT4, o čemu svjedoči nekoliko studija. Muñoz-Torres i suradnici opisali su slučaj 55 godišnje bolesnice koja unatoč visokim dozama LT4 (300 µg dnevno) te dodavanja T3 u terapiju nije uspjela postići zadovoljavajuće TSH vrijednosti. Nakon dijagnostičke obrade bolesnici je dokazana laktozna intolerancija te u terapiju uveden farmaceutski oblik LT4 koji nije sadržavao laktozu kao pomoćnu tvar. Osim toga, uvedena joj je i laktozna dijeta, da bi se nakon 3 mjeseca bolesnica stabilizirala s dozom od 150 µg LT4 dnevno. Važno je istaknuti kako se laktoza koristi kao pomoćna tvar u jednom od najčešće popisivanih zaštićenih oblika lijeka LT4 u Hrvatskoj (Euthyrox®) [67].

U prilog navedenoj interferenciji laktozne intolerancije i apsorpcije LT4 može se navesti i studija u koju je bilo uključeno 38 ispitanika s dijagnosticiranim Hashimoto tireoiditisom i laktoznom intolerancijom, a koja je također utvrdila pad vrijednosti TSH nakon što je iz prehrane isključena laktoza [68]. Autori su preporučili da se kod bolesnika rezistentnih na terapiju s LT4 i povišenim vrijednostima TSH razmotri mogućnost utjecaja laktozne intolerancije na smanjenje apsorpcije LT4. Sličan utjecaj laktozne intolerancije na apsorpciju LT4 zabilježen je u još jednoj prospektivnoj opservacijskoj studiji [69].

Laktozna intolerancija je bolest koja ima vrlo dobro dokazan negativan učinak na apsorpciju LT4, stoga je posljedično potreban oprez zbog mogućnosti pojave jatrogenog hipertireoidizma.

### ***Atrofični gastritis i infekcija s *Helicobacter pylori****

Atrofični gastritis i infekcija s *Helicobacter pylori* uzrokuju povišenje pH vrijednosti želuca, a budući da je želudac mjesto otapanja tableta LT4, postojala je sumnja kako bi navedene dvije bolesti mogle utjecati na količinu LT4 dostupnog za apsorpciju. Kako bi se dokazala ova pretpostavka provedeno je nekoliko studija koje su potvrdile hipotezu o negativnom učinku ovih stanja na apsorpciju LT4. U jednoj od njih pokazano je da su ispitanici zaraženi s *H. pylori* trebali povišene doze LT4 za 22 %, a ispitanici s dijagnosticiranim atrofičnim gastritisom za 27 %, dok su ispitanici s obje dijagnoze trebali povišene doze LT4 za 34 % (P<0,001) u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije imala niti jedan od prethodno navedenih komorbiditeta [70].



Autori su smatrali kako je sniženje pH vrijednosti želučane kiseline glavni uzrok smanjene apsorpcije LT4, s obzirom na to da je normalni aciditet želuca poremećen u bolesnika s gastritisom uzrokovanim infekcijom *H.pylori* i/ili atrofičnim gastritisom kao i u bolesnika na dugoročnoj terapiji s inhibitorima protonske pumpe (IPP) [71-74]. U prilog tome govore i povišene doze LT4 za čak 37 % u svrhu postizanja eutiroidnog stanja u bolesnika kojima je tijekom studije uveden omeprazol. Zanimljivo je da se 10 bolesnika zarazilo s *H. pylori* u kontrolnoj skupini, što je za posljedicu imalo povišenje serumske koncentracije TSH koja se nakon eradikacijske terapije vratila u normalni interval vrijednosti [70].

Važno je istaknuti kako postoji opasnost od pojave jatrogene hipertireoze u bolesnika kod kojih je provedena eradikacijska terapija, što je dokazano u studiji koja je zabilježila incidenciju jatrogene hipertireoze u čak 21 % ispitanika [75].

Vjerojatni uzrok reducirane apsorpcije LT4 u bolesnika s atrofičnim gastritisom i/ili infekcijom s *H. pylori*, jest smanjena brzina otapanja tablete u želucu pri višim vrijednostima pH, zbog čega možemo očekivati dolazak tablete u duodenum parcijalno otopljene uzrokujući smanjenu količinu LT4 dostupnog za apsorpciju [57].

Sve navedeno potvrđuje negativan učinak atrofičnog gastritisa i infekcije s *H. pylori* na apsorpciju LT4. Tijekom liječenja ovih dviju bolesti potrebno je imati u vidu rizik od pojave jatrogene hipertireoze.

### ***Infekcija s Giardia lamblia***

Giardijaza je infekcija tankog crijeva uzrokovana parazitom *Giardia lamblia*. Budući da se LT4 apsorbira u tankom crijevu postojala je sumnja kako bi navedena infekcija mogla imati utjecaj na apsorpciju LT4. U literaturi su opisana dva slučaja infekcije ovim parazitom, koja su za posljedicu imala smanjenje apsorpcije LT4. Tako je opisan slučaj u kojem je do razvoja hipotireoze došlo kao posljedice kronične crijevne giardijaze te je tek nakon eradikacijske terapije uspostavljano eutroidno stanje uz uobičajene doze LT4 [76], a vrlo sličan slučaj, s istim učinkom infekcije *G. lamblia*-om na apsorpciju LT4, opisali su i Radaeli i suradnici [77].

Trenutni dokazi koji su ukazali na postojanje negativnog utjecaja infekcije s *G.lamblia*-om na apsorpciju LT4 su slabe kvalitete, ali ipak treba imati u vidu mogućnost pojave jatrogenog hipertireoidizma prilikom liječenja infekcije s *G. lamblia*-om.

### ***Bariatrična kirurgija***

Cilj bariatrične kirurgije jest smanjenje tjelesne mase. Zbog porasta pretila populacije u svijetu, istovremeno je zabilježen i porast bariatričnih operacija [78]. S obzirom na to da bariatrična kirurgija mijenja anatomske strukture gornjeg dijela GI trakta, postoji sumnja kako bi mogla utjecati na apsorpciju LT4. Poboljšana apsorpcija LT4 je dokazana nakon izvođenja *sleeve gastrektomije* i biliopankreatične diverzije, dok *Roux-en-Y* želučana premosnica (RYGB) nije pokazala efekt na apsorpciju navedenog lijeka [79]. Slične rezultate zabilježili su Rubio i suradnici studijom u kojoj su prikazali kako RYGB ne utječe na količinu apsorbiranog LT4, već samo produljuje vrijeme njegove apsorpcije [80].

Prethodno navedeni rezultati vrlo su zanimljivi, ako uzmemo u obzir da RYGB operacija mijenja anatomsku strukturu gornjeg probavnog trakta što posljedično uzrokuje smanjenje lučenja želučane kiseline. Važno je istaknuti postojanje dokaza koji upućuju na redukciju apsorpcije LT4 kao posljedicu izvođenja RYGB operacije, što je prikazao u svom radu Pirola sa suradnicima [81]. Zanimljivo, studija je pokazala oporavak apsorpcije LT4 nakon što se promijenio farmaceutski oblik lijeka, točnije nakon promjene iz oblika tablete u tekući oblik.

Utjecaj bariatrične kirurgije na apsorpciju LT4 još uvijek nije sasvim jasan, stoga je potrebno pratiti hormone štitnjače nakon operativnog zahvata kod bolesnika na nadomjesnoj terapiji s LT4.

### **1.5.2 Hrana**

Brojne su studije pokazale da hrana može imati negativan utjecaj na apsorpciju LT4. Osim sastava hrane, dokazano je kako je iznimno bitan i vremenski razmak od uzimanja LT4 u obliku tablete i obroka. Ipak, najnovije formulacije LT4 u obliku tekućih oblika pokazuju da hrana nema utjecaj na njihovu apsorpciju. Prvi dokazi o utjecaju hrane na apsorpciju LT4 dolaze iz studije koju je proveo Wenzel sa suradnicima i koja je uključila 35 ispitanika koji su bili primili 100 µg ili 3 mg LT4 na dva načina: prvi je bio natašte, a drugi neposredno prije obroka.

Ispitanici koji su uzeli LT4 natašte pokazali su značajno bolju apsorpciju u odnosu na ispitanike koji su uzeli lijek neposredno prije obroka [82]. Istraživanje je pokazalo kako uzimanje LT4 15 minuta prije jela nije dovoljno za izbjegavanje interakcije s hranom. Ispitanici nisu imali komorbiditete ili prisutne interakcije lijekova koje bi imale utjecaj na apsorpciju LT4 te su bili podvrgnuti testu apsorpcije s 1 g LT4 koji je pokazao određene abnormalnosti.

Krivulja apsorpcije LT4 je bila pomaknuta u desno, što sugerira smanjenu apsorpciju lijeka u ranoj fazi. Nakon što je obrok konzumiran 60 minuta nakon ingestije LT4 došlo je do normalizacije apsorpcije i primjerene supresije TSH vrijednosti [83].

Utjecaj hrane na apsorpciju LT4 opisan je u studiji s 10 bolesnika koji su imali povišene vrijednosti TSH te su uzimali LT4 uz doručak, osim jednog ispitanika koji je uzimao LT4 navečer. Umjesto povišenja doze LT4 bolesnicima je preporučeno uzimanje lijeka 45 do 60 minuta prije jela. Promjena režima doziranja nakon 2 mjeseca rezultirala je značajnim padom vrijednosti TSH i povećanjem vrijednosti fT4 [84].

Prospektivna studija koja je ispitivala utjecaj kontinuirane enteralne prehrane na apsorpciju LT4 je uključila 13 ispitanika s dijagnozom hipotireoze i koji su bili na stabilnoj terapiji s LT4. Lijek je apliciran putem cjevčice za hranjenje, a doza LT4 je bila ista kao i prije hospitalizacije te su testovi funkcije štitnjače napravljeni prije i poslije primjene LT4 u kombinaciji s hranom. Rezultati studije pokazali su razvoj subkliničke hipotireoze u 2 bolesnika (TSH  $>6$  i  $<10$  mIU/L + normalni fT4) i razvoj simptomatske hipotireoze u 6 bolesnika (TSH  $>10$  mIU/L + sniženi fT4) [85].

Sve prethodno navedene studije upućuju na negativan učinak hrane na apsorpciju LT4, stoga je potrebno navedeni lijek uzimati uz vremenski odmak od hrane.

### ***Kava***

Kava je složena mješavina koja sadrži oko 1500 tvari od kojih je polovica topljiva [86]. Osim toga, kava se često uzima ujutro, tako da je sumnja kako bi navedeni napitak mogao utjecati na apsorpciju LT4 bila opravdana. U literaturi su opisana 2 slučaja bolesnica koje su nakon što su počele uzimati LT4 uz kavu razvile simptome hipotireoze, premda su prethodno imale dobro regulirane vrijednosti hormona štitnjače uz 100  $\mu$ g LT4. Vrijednosti TSH su se vratile u normalne vrijednosti tek nakon uzimanja LT4 pola sata prije kave.

Autor je prijavio još 7 slučajeva nakon čega je napravio studiju koja je za cilj imala ispitati utjecaj kave na apsorpciju LT4. U studiji su ispitanici primali jednokratnu dozu od 200 µg LT4 na 3 načina.

Prvi je bio istovremeno s kavom, drugi istovremeno s vodom i treći s vodom 60 minuta prije kave. Smanjena apsorpcija LT4 dogodila se samo kad je lijek primijenjen istovremeno s kavom. Studijom je ispitana i *in vitro* interakcija između LT4 i kave, čime je zabilježeno kako kava adsorbira LT4, ali ipak manje u odnosu na sukralfat, aluminij hidroksid i prehrambena vlakna [86].

Vita i suradnici su međutim pokazali kako kava ne utječe na apsorpciju LT4 u formulaciji meke želatinske kapsule, čak i kada su uzeti u razmaku od 5 minuta, sugerirajući da je farmaceutski oblik LT4 bitan za interakciju [87].

Postojeći dokazi koji svjedoče o negativnom utjecaju kave na apsorpciju LT4 jesu vrlo dobre kvalitete te je stoga preporučljivo izbjegavati istodobnu primjenu ovog lijeka i kave.

### ***Dijetalna vlakna***

Dijetalna vlakna utječu na apsorpciju raznih lijekova, primjerice lovastatina i tricikličkih antidepresiva kao i nekih minerala (kalcij, magnezij, željezo, cink). Prvo ispitivanje koje je imalo za cilj ispitati utjecaj prehrambenih vlakana na apsorpciju LT4 proveli su Liel i suradnici, a u studiju su uključili bolesnike s neproporcionalno visokim dozama LT4 u terapiji hipotireoze koji su dijetalna vlakna konzumirali kroz vlaknima obogaćen kruh. Nakon što su vlakna izbačena iz prehrane, vrijednosti TSH su se značajno snizile što je posljedično dovelo i do smanjenja doze LT4. Isti autori su proveli i *in vitro* studiju, u kojoj su dokazali adsorpciju LT4 na pšenične mekinje [88]. Još je jednim radom opisana interakcija između prehrambenih vlakana i LT4; u njemu su dvojica bolesnika te dvoje zdravih ispitanika primili jednokratnu dozu od 200 µg LT4 istovremeno s 10,2 g vlaknaste hrane. Površina ispod krivulje (engl. *Area Under Curve*, AUC) apsorpcije LT4 smanjila se za 70-90 % kod bolesnika i 65 do 85 % u zdravih ispitanika [83].

Nasuprot prethodno navedenim rezultatima, studija u kojoj je 8 ispitanika u 3 ciklusa primalo jednokratnu dozu LT4 (600 µg) svaka 4 tjedna u režimima doziranja s vodom, s kalcijevim polikarbofilom (1 g) i s pripravkom od sjemenki trputca (3,4 g). Kalcijev polikarbofil i pripravak od sjemenki trputca su vlaknaste farmakološki aktivne tvari koje se koriste kao regulatori probave. Studija nije pokazala utjecaj vlaknastih tvari na apsorpciju LT4 [89].

Utjecaj prehrambenih vlakana na apsorpciju LT4 nije bas jasan, ali ipak je preporučljivo vremenski razdvojiti njihovo uzimanje.

### ***Soja***

Prehrana na bazi soje široko je korištena alternativa prehrani na bazi mlijeka u dojenčadi, što može biti potencijalno opasno u djece s kongenitalnom hipotireozom na nadomjesnoj terapiji s LT4. Opisan je slučaj rezistencije na terapiju s LT4 u 3 tjedna starog novorođenčeta s dijagnozom kongenitalne hipotireoze. Novorođenče je dobivalo hranu na bazi soje, koja je bila preporučena zbog potencijalne laktozne intolerancije. LT4 se primjenjivao 1 sat nakon uzimanja hrane na bazi soje, ali su usprkos dozama LT4 od 15 µg/kg, vrijednosti TSH bile znatno povišene (248 mIU/L). Nakon prelaska s prehrane na bazi soje, na kravlje mlijeko, u roku od 3 tjedna došlo je do normalizacije vrijednosti TSH i posljedično redukcije doze LT4 [90].

O istom učinku soje na apsorpciju LT4 govori rad u kojem su opisani slučajevi dojenčadi koja su trebala redukciju doze LT4 nakon promjene s hrane na bazi soje, na obično mlijeko. Jedno od opisane dojenčadi, imalo je povišen TSH uz terapiju od 19 µg/kg LT4 na dan te su se vrijednosti TSH normalizirale, a doza LT4 reducirala tek nakon prelaska s prehrane na bazi soje, na obično mlijeko [91]. Pregledom literature nailazimo na još jedan opis slučaja reducirane apsorpcije LT4 uzrokovane prehranom sojom, zabilježene u djeteta [92].

Studija koja je obuhvatila 78 ispitanika s dijagnozom kongenitalne hipotireoze (od kojih je osmero uzimalo prehranu na bazi soje), je pratila ispitanike tijekom prve godine života. Rezultati su pokazali da nije bilo značajnih razlika između dvije skupine u početnoj dozi LT4 i njenoj promjeni tijekom godine dana.

Međutim primijećeno je da kod ispitanika koji su uzimali prehranu na bazi soje, potrebno dulje vrijeme za normalizaciju TSH vrijednosti. Osim toga, veći udio ispitanika s povišenim TSH vrijednostima, uz češću potrebu praćenja T4 i TSH vrijednosti, zabilježen je u skupini s prehranom na bazi soje. Autori pretpostavljaju da je uzrok povišenim potrebama LT4 njegova malapsorpcija i povećani gubitak stolicom [93].

Opisan je slučaj u kojem je 45 godišnja žena s hipotireozom kao posljedicom tireoidektomije i terapije radioaktivnim jodom u svrhu liječenja papilarnog karcinoma štitnjače trebala neobično visoke doze LT4 za primjerenu supresiju TSH. LT4 je uzimala istovremeno sa pićem na bazi soje. Razdvajanje unosa soje od uzimanja LT4, rezultiralo je boljim odgovorom na terapiju i posljedično značajno manjim dozama LT4. Zaključak autora jest da zajednička upotreba soje i LT4 ima za posljedicu smanjenu apsorpcijom i posljedično veće doze LT4 potrebne za postizanje željenih vrijednosti TSH [94].

Soja ima negativan učinak na apsorpciju LT4, za što postoje vrlo dobri dokazi. Preporučeno je razdvojiti njihovu primjenu koliko je moguće.

### ***Grejp***

Kako je grejp voće koje je pokazalo brojne interakcije s različitim lijekovima postojala je opravdana sumnja kako bi grejp mogao utjecati na učinkovitost nadomjesnog liječenja hormonima štitnjače.

Lilja sa suradnicima opisuje slučaj u kojem je žena stara 36 godina na stabilnoj dozi LT4 od 100 µg dnevno počela piti veće količine soka od grejpa, nakon čega je imala povišene vrijednosti TSH. Doza LT4 je povišena na 150 µg dnevno, ali bez učinka. Nakon što je prestala piti veće količine soka od grejpa, na savjet liječnika, serumska se koncentracija TSH vratila u referentne vrijednosti [95].

Na osnovi ovog slučaja isti autori napravili su unakrsnu studiju s 10 zdravih ispitanika u kojoj je dokazan utjecaj soka od grejpa na smanjenu maksimalnu koncentraciju tiroksina u plazmi nakon jednokratnog uzimanja 600 µg LT4 [95].

Ispitanici su uzimali sok od grejpa (200 mL) ili vodu (kontrolna skupina) tri puta dnevno tijekom dva dana, dok su treći dan uzeli sok od grejpa (200 mL) ili vodu (kontrolna skupina) jedan sat prije i jedan sat poslije uzimanja LT4. Vrijednosti T4 i TSH mjerene su u serumu tijekom 24 sata [95]. Pretpostavlja se da je za ovu interakciju odgovorna inhibicija OATP1A2 (eng. *Organic Anion-Transporting Polypeptid 1A2*) grejpom, koji je odgovoran za unos LT4 [96]. Dokazi o interakciji su limitirani, a klinička značajnost interakcije je mala.

Utjecaj grejpa na smanjenu apsorpciju LT4 temelji se na dobrim dokazima, stoga je preporučljivo izbjegavati njihovu istodobnu primjenu. Premda su smanjenja apsorpcije u ispitivanoj studiji bila relativno mala, prethodno opisani slučaj zahtijevao je promjenu doze LT4 što čini ovu interakciju klinički značajnom.

### **Vitamin C**

Vitamin C osim što ima korisne učinke na organizma ima i povoljan učinak na apsorpciju LT4. Postoji dokaz [70] kako smanjena kiselost u želucu ima za posljedicu negativan utjecaj na apsorpciju LT4. Na osnovi toga su Antúnez i Licht dizajnirali su studiju, kojoj je bio cilj ispitati utjecaj vitamina C (askorbinske kiseline) na apsorpciju LT4. U studiji je bolesnicima s dijagnozom hipotireoze, od kojih je svaki ispitanik imao neadekvatan odgovor na terapiju s LT4 (doze veće od 1,70 µg/kg i povišeni TSH), uključen vitamin C u terapiju. Prije toga su isključeni svi čimbenici koji bi mogli utjecati na apsorpciju LT4 (celijakija, interakcije lijekova i OTC lijekova, nedovoljna adherencija). Tijekom studije bolesnici su uz nepromijenjenu dozu LT4 istodobno uzimali i 1 g vitamina C u čaši vode.

Vitamin C u dozi od 1 g otopljen u 0,2 L vode snižava pH vrijednost otopine (pH 3), što je dovoljno kiselo za adekvatno otapanje LT4 tableta. Serumske koncentracije TSH mjerene su se nakon 6-8 tjedana, a rezultati su pokazali smanjenje vrijednosti TSH kod svih bolesnika (prosječno smanjenje 69,79 ±22,19 %), kao i povratak vrijednosti TSH u referentne intervale za 19 od 28 bolesnika [97]. Osim toga provedena je i slična studija koja je pokazala povoljan učinak vitamina C na apsorpciju LT4 [98].

Dokazi o povoljnom učinku vitamina C na apsorpciju LT4 vrlo su dobre kvalitete, pa se stoga konzumiranje vitamina C može razmotriti kao potencijalna terapijska opcija u bolesnika s malapsorpcijom LT4.

### 1.5.3 Lijekovi koji utječu na apsorpciju levotiroksina

#### *Aluminij hidroksid (D)*

Trenutni dokazi sugeriraju kako antacidi na bazi aluminijevih soli imaju negativan utjecaj na apsorpciju LT4, kao posljedicu stvaranja netopljivog kompleksa između kationa aluminija i levotiroksina. Na taj se način limitira dostupna količina LT4 za apsorpciju i posljedično imamo smanjenu apsorpciju navedenog lijeka.

Prvi slučaj utjecaja aluminijevog hidroksida na apsorpciju LT4 opisali su Sperber i Liel. Bolesniku je zabilježena nagla promjena vrijednosti TSH s 1,1 na 36 mIU/L nakon što je uveden antacid koji je sadržavao aluminijev hidroksid u terapiju. Važno je istaknuti kako su se vrijednosti TSH vratile u normalne granice tek nakon prestanka uzimanja navedenog antacida te su ponovno porasle nakon uvođenja istog [99].

Autori su nakon primijećene interakcije dizajnirali studiju na 5 ispitanika sa stabilnom dozom LT4, kojima je uveden isti antacid u terapiju u doziranju od 4 puta dnevno. Usprkos dizajnu studije koji je imao u vidu izbjegavanje kontakta antacida i LT4 u crijevu, na način da je minimalan vremenski razmak između uzimanja LT4 i antacida bio 2 sata, zabilježen je porast srednjih vrijednosti TSH s 2,62 na 7,19 mU/L ( $P=0,003$ ). Ista su zapažanja zabilježena i u *in vitro* uvjetima gdje je dokazana korelacija između postotka adsorbiranog LT4 i koncentracije aluminijevog hidroksida [100].

Dokazi o negativnom utjecaju aluminijevog hidroksida na apsorpciju LT4 jesu vrlo dobre kvalitete pa je preporučljivo njihovu primjenu razdvojiti na više od 2 sata.

#### *Soli kalcija (D)*

Soli kalcija su još jedan od učestalo korištenih dodataka prehrani, a koje su u više ispitivanja pokazale kako mogu negativno utjecati na apsorpciju LT4. Zamfirescu i suradnici su u studiji koja je uključivala 8 zdravih ispitanika, dokazali smanjenu apsorpciju LT4 kada je uziman s pripravcima kalcija u obliku karbonata, acetata i citrata (svaka kalcijeva sol je sadržavala 500 mg elementarnog kalcija) [101].



Slična zapažanja zabilježena su i u prospektivnoj studiji s 20 ispitanika koji su primali stabilnu terapiju LT4 te su počeli uzimati 1,2 g kalcij karbonata kroz 3 mjeseca. Studija je pokazala smanjenje srednje koncentracije fT4 s 16,7 pmol/L na 15,4 pmol/L i ponovno povećanje na 18 pmol/L nakon ukidanja kalcijevog karbonata iz terapije.

Srednja koncentracija ukupnog T4 smanjila se sa 118 nmol/L na 111 nmol/L pa povećala na 120 nmol/L, dok se srednja vrijednost TSH prvo povećala s 1,6 mIU/L na 2,7 mIU/L, a potom smanjila na 1,4 mIU/L ovisno o uzimanju kalcijevog karbonata (P=0,008). U čak četvero bolesnika zabilježen je izlazak TSH vrijednosti izvan referentnog intervala prilikom konkomitantne primjene kalcijevog karbonata s LT4 [102]. Isti su autori napravili i farmakokinetičku studiju u kojoj je 7 zdravih ispitanika uzelo 1 g kalcijeva karbonata jednokratno s vodom te ponovo nakon mjesec dana, ali tada s 2 g kalcijeva karbonata istodobno.

Rezultati su pokazali kako se vrijeme za postizanje vršne koncentracije udvostručilo prilikom zajedničke upotrebe kalcijevog karbonata i LT4 u odnosu na primjenu samoga LT4. Osim toga, primijećena je i manja AUC<sub>0-6</sub> od tiroksina prilikom istodobne primjene s kalcijevim karbonatom [103]. Bitno je istaknuti da je navedena interakcija zabilježena i kod bolesnika s karcinomom štitnjače koji je uz LT4 uzimao i bezreceptni lijek za osteoporozu. Budući da je navedeni lijek sadržavao kalcijev karbonat, ubrzo je došlo do naglog porasta TSH vrijednosti s 0,08 mIU/L na 13,3 mIU/L uz normalizaciju i povratak na stare vrijednosti nakon isključivanja navedenog pripravka iz terapije [104].

Osim što u literaturi nailazimo na još nekoliko slučajeva koji opisuju prethodno navedenu interakciju [105,106], ista zapažanja zabilježena su i u *in vitro* uvjetima gdje je kalcij karbonat vezivao LT4 pri niskim pH vrijednostima (pH 2) sugerirajući mehanizam interakcije [102].

Kalcij ima negativan učinak na apsorpciju LT4, za što postoje vrlo dobri dokazi. Preporučeno je razdvojiti primjenu kalcija i LT4 na barem 2 sata.

### **Lantan (D)**

Lantanov karbonat se koristi za vezanje fosfata u bolesnika s dijagnozom hiperfosfatemije. Trenutni dokazi sugeriraju kako lantan može negativno utjecati na apsorpciju LT4 prilikom istodobne primjene.

U farmakokinetičkoj studiji na 6 zdravih ispitanika primijenjena je jednokratna doza od 1g LT4 istovremeno s 500 mg lantanova karbonata te su rezultati su pokazali smanjenje  $AUC_{0-6}$  od LT4 za 40 % [107].

Lantan ima negativan učinak na apsorpciju LT4 za što postoje vrlo dobri dokazi, stoga je preporučeno razdvojiti primjenu navedena dva lijeka.

### ***Orlistat (D)***

Orlistat je bezreceptni lijek koji se koristi u liječenju pretilosti, a djeluje na principu inhibicije gastrointestinalnih lipaza. U literaturi nailazimo na jedan slučaj koji opisuje interakciju između orlistata i LT4 u 46-godišnje bolesnice na stabilnoj dozi LT4 od 250 µg dnevno kao posljedicom tireoidektomije.

Bolesnica je razvila simptome hipotireoze prilikom konkomitantne primjene orlistata s LT4 uz povišenje vrijednosti TSH na 73,6 mIU/L. Nakon što je isključen orlistat iz terapije te doza LT4 podignuta na 300 µg dnevno, došlo je do poboljšanja simptoma hipotireoze i regulacije TSH vrijednosti što može biti i rezultat povišenja doze LT4 [108].

Učinak orlistata na apsorpciju LT4 nije baš jasan, ali ipak je preporučljivo razdvojiti primjenu navedena dva lijeka.

### ***Polistiren sulfonat (D)***

Polistiren sulfonat je lijek koji se koristi za liječenje visokih koncentracija kalija. U literaturi je opisan jedan slučaj bolesnice na stabilnoj terapiji sa 150 µg LT4 koja je razvila simptome hipotireoze nakon što joj je propisan natrij polistiren sulfonat (15 g uziman zajedno s LT4) zbog hiperkalijemije kao posljedicom bubrežne insuficijencije.

Vrijednosti hormona štitnjače bolesnice regulirale su se tek nakon što je doza LT4 povišena na 200 µg te nakon što je vrijeme uzimanja natrij polistiren sulfonata i LT4 razdvojeno za 10 sati. U prilog postojanju navedene interakcije govori i *in vitro* studija koja je dokazala adsorpciju LT4 u kiselom mediju (pH 2) na natrijev polistiren sulfonat i to u iznosu od 93 %, dok je pri pH 7 adsorpcija iznosila 98 % količine lijeka od početno primijenjene doze. Sličan učinak na apsorpciju LT4 rezultate može se očekivati i od kalcijevog polistiren sulfonata [109].

Polistiren sulfonat ima slabe dokaze o utjecaju na apsorpciju LT4, ali je ipak preporučeno razdvojiti primjenu navedena dva lijeka.

### ***Raloksifen (D)***

Raloksifen spada u skupinu selektivnih estrogenskih modulatora receptora te se koristi u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. U literaturi su opisana samo 2 slučaja interakcije raloksifena i LT4 koja su rezultirala smanjenom apsorpcijom LT4 nakon višemjesečnog zajedničkog uzimanja navedena dva lijeka. Prvi slučaj opisao je 79-godišnju bolesnicu na stabilnoj terapiji s LT4 (150 µg dnevno) koja je razvila simptome hipotireoze uz povišene vrijednosti TSH (14,5 mU/L) nakon što je počela uzimati raloksifen konkomitantno s LT4. Bolesnici je u narednim mjesecima postupno povišavana doza LT4 na čak 300 µg dnevno, međutim bez učinka; tek je nakon uvođenja vremenskog razmaka između uzimanja navedena 2 lijeka postignuta ciljna vrijednost TSH [110].

Drugi je slučaj također opisao smanjenje apsorpcije LT4 prilikom konkomitantne primjene s raloksifenom te je interakcija riješena tako da se primjena ta dva lijeka razdvojila za 12 sati [111].

Interakcija između LT4 i raloksifena nije čvrsto utemeljena, međutim postoje dva slučaja koja sugeriraju povezanost, pa su potrebna daljnja istraživanja. Ipak, ako se sumnja na interakciju ta dva lijeka, onda je preporuka da se njihovo uzimanje vremenski razdvoji koliko je to moguće.

### ***Sevelamer (D)***

Sevelamer indiciran za kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika koji su na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi. Retrospektivnom studijom koja je uključivala 67 ispitanika dokazane su značajno povišene vrijednosti TSH pri istodobnoj primjeni kalcijevog karbonata i sevelamera s LT4 [112]. Jedna je prospektivna farmakokinetička studija sa 7 zdravih ispitanika, također ispitala navedenu interakciju, na način da su ispitanici jednokratno uzeli LT4 u dozi od 1 g, a nakon dva tjedna istu su dozu uzeli zajedno sa sevelamerom (800 mg). Kao rezultat zajedničke primjene ta dva lijeka zabilježeno je smanjenje AUC<sub>0-6</sub> od LT4 za čak 50 % [113]. Pretraživanjem literature, nailazimo na još jedan slučaj koji opisuje negativan utjecaj sevelamera na apsorpciju LT4 [114].

Sevelamer ima vrlo dobre dokaze koji upućuju na njegov negativan učinak na apsorpciju LT4, stoga je potrebno razdvojiti njihovu istodobnu primjenu.

### ***Smole koje vežu žučnu kiselinu (D)***

Smole koje vežu žučnu kiselinu jesu tvari koje se u crijevima vežu sa žučnim kiselinama koje sadržavaju kolesterol te ga eliminiraju stolicom. Na taj način uzrokuju korisno smanjenje LDL-kolesterola. Farmakokinetička studija kojom je ispitivana interakcija između kolesevelama i LT4, uključivala je 6 ispitanika koji su istodobno uzeli 1 g LT4 i 3,75 g kolesevelama, nakon čega je mjerena apsorpcija LT4. Rezultati studije pokazali su kako je AUC<sub>0-6</sub> od tiroksina bila smanjena za čak 96 % [107]. Slične je rezultate opisala još jedna studija uz napomenu kako se navedena interakcija može izbjeći razdvajanjem uzimanja lijekova za 4 sata [115]. Kolesevelam, kolestipol i kolestiramin jesu žučne kiseline koje se ne apsorbiraju u crijevu, a budući da postoje indicije kako LT4 podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji to bi još više moglo pridonijeti navedenoj interakciji [116,117]. Interakcija između kolestiramina i LT4 dokazana je u studiji koja je koristila I<sup>131</sup> obilježeni LT4. Radioaktivni LT4 uziman je istodobno s kolestiraminom te su rezultati studije pokazali kako se radioaktivnost stolice dvostruko povećala, a urina smanjila kada je radioaktivni LT4 uzet s kolestiraminom, upućujući na smanjenu intestinalnu apsorpciju i posljedični gubitak radioaktivnog tiroksina stolicom. Važno je za istaknuti kako je razdvajanjem uzimanja ta dva lijeka na 4-5 sati, zabilježeno smanjenje interakcije, međutim nije u potpunosti spriječena [118]. Osim navedenog, opisana su još dva slučaja koja su uputila na postojanje interakcije između kolestiramina i LT4 uz posljedično smanjenu apsorpciju LT4 [119,120]. Zanimljivo je istaknuti kako je navedena interakcija korištena u liječenju u bolesnika s jatrogenom hipertireozom [121] te u jednom slučaju predoziranja LT4 radi bržeg postizanja eutiroidnog stanja [122].

O negativnom utjecaju smole koje vežu žučnu kiselinu na apsorpciju LT4 postoje vrlo dobri dokazi, pa je stoga potrebno razdvojiti primjenu LT4 s prethodno navedenom skupinom lijekova.

### ***Simetikon (D)***

Simetikon je antiflatulans koji se ne reapsorbira poslije oralne primjene te se nepromijenjen izlučuje nakon prolaska kroz GI trakt. Slučaj interakcije između LT4 i simetikona opisan je u malog djeteta koje je uzimalo navedena dva lijeka istodobno. Terapija

s LT4, usprkos adekvatno primijenjenoj dozi prema masi djeteta, nije pokazala željeni učinak, budući da su TSH vrijednosti ostale povišene. Nakon isključivanja simetikona iz terapije, došlo je do pada vrijednosti TSH uz posljedično redukciju doze LT4 [123].

Premda simetikon ima slabe dokaze koji upućuju na njegov negativan učinak na apsorpciju LT4, preporučeno je razdvojiti primjenu ta dva lijeka.

### ***Pripravci željeza (D)***

Pripravci željeza u prethodnim su ispitivanjima pokazali utjecaj na apsorpciju i kliničku učinkovitost brojnih lijekova prilikom istodobne primjene. Zbog osjetljivosti LT4 na interakcije u fazi apsorpcije postojala je opravdana sumnja kako bi pripravci željeza mogli prilikom istodobne primjene ometati apsorpciju LT4 i posljedično imati utjecaj na ishode liječenja. Studija koja je uključila 14 ispitanika na stabilnoj dozi LT4 i kojima je u terapiju dodan željezov sulfat u dozi od 300 mg kroz 12 tjedana, prva je dokazala interakciju između željeza i LT4. Važno je istaknuti kako su oba lijeka uzimana istodobno te je zabilježen porast prosječne vrijednosti TSH s 1,6 mU/L na 5,4 mU/L [124]. Pretraživanjem literature nailazimo na još nekoliko opisanih slučajeva navedene interakcije [125,126] uz dodatnu potvrdu dobivenu kroz *in vitro* ispitivanje koje je dokazalo kako željezo stvara slabo topljivi kompleks s LT4 te se smatra da na taj način željezo smanjuje apsorpciju LT4 [124].

Dokazi o negativnom utjecaju pripravaka željeza na apsorpciju LT4 vrlo su dobri, pa je potrebno njihovu primjenu razdvojiti koliko je moguće.

### ***Ciprofloksacin (C)***

Ciprofloksacin je antibiotik iz skupine kinolona koji se koristi u liječenju brojnih infekcija te se vrlo učestalo koristiti u bolničkom, ali i izvanbolničkom okruženju. Spada u drugu generaciju fluorokinolona sa širokim spektrom djelovanja. U dostupnoj znanstvenoj i stručnoj literaturi opisana su dva slučaja koja govore u prilog postojanju interakcije između LT4 i ciprofloksacina. Prvi je slučaj opisao bolesnicu sa stabilnom dozom LT4 od 150 µg, koja je nakon zajedničkog uzimanja ciprofloksacina u dozi od 500 mg dva puta dnevno tijekom 3 tjedna imala više nego desetostruko povećanje vrijednosti TSH. Hormoni štitnjače su se normalizirali tek nakon što je primjena ta dva lijeka razdvojena na 6 sati, sugerirajući da istodobno uzimanje ta dva lijeka može uzrokovati smanjenu apsorpciju LT4. Navedena interakcija opisana je i u 80-godišnje bolesnice s uznapredovanim karcinomom štitnjače te je

do normalizacije TSH vrijednosti došlo tek nakon isključivanja ciprofloksacina iz terapije [127]. Jedna prospektivna randomizirana dvostruko slijepa unakrsna studija u 8 zdravih ispitanika, također je potvrdila navedenu interakciju. Ispitanici su uzeli jednokratno LT4 u dozi od 1 g zajedno s placebo, odnosno ciprofloksacinom (750 mg) ili rifampicinom (600 mg). Studija je pokazala kako je ciprofloksacin smanjio AUC od T4 za 39 % ( $P=0,035$ ), dok je rifampicin povećao AUC od T4 za 25 % ( $P=0,003$ ) u odnosu na placebo [128].

Postoje vrlo dobri dokazi o negativnom učinku ciprofloksacina na apsorpciju LT4 te stoga je preporučeno izbjegavati istodobnu primjenu navedena dva lijeka.

### ***Rifampicin (C)***

Rifampicin je lijek koji se danas najčešće koristi u prvoj liniji liječenja tuberkuloze te s obzirom na to da uzrokuje indukciju enzimskog sustava, stupa u interakcije s brojnim lijekovima. Premda rifampicin u uobičajenom načinu primjene enzimskom indukcijom izaziva smanjenje učinka LT4 na organizam [129], u prethodno navedenoj farmakokinetičkoj studiji od Goldberga i suradnika koja je uz rifampicin ispitala i utjecaj ciprofloksacina na apsorpciju LT4 [128], rifampicin je u jednokratnoj dozi poboljšao apsorpciju LT4.

S obzirom na to da postoje vrlo dobri dokazi koji upućuju na to da rifampicin utječe na učinkovitost liječenja s LT4, potrebno pratiti hormone štitnjače prilikom liječenja rifampicinom u bolesnika na nadomjesnoj terapiji s LT4.

### ***Sukralfat (C)***

Sukralfat je aluminijeva sol saharoze sulfata te se koristi u liječenju ulkusne bolesti dvanaesnika, gastritisa i refluksne bolesti. Budući da se ne može apsorbirati postojala je sumnja kako može utjecati na apsorpciju LT4. U literaturi nailazimo na slučaj bolesnice s hipotireozom koja je imala neregulirane vrijednosti hormona štitnjače usprkos dozama LT4 od čak 4,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dnevno. Nakon što je utvrđeno kako je bolesnica uzimala LT4 sa sukralfatom, preporučeno je uvođenje vremenskog razmaka od 4,5 sati između uzimanja navedena 2 lijeka, nakon čega su se vrijednosti hormona štitnjače vratile unutar referentnog intervala [130]. Na osnovi prethodno opisanog slučaja provedena je studija u kojoj je na 5 zdravih ispitanika primijenjena jednokratna doza od 1 g LT4 na tri načina uzimanja; bez sukralfata, istodobno sa sukralfatom te uz vremenski razmak od 8 sati od uzimanja sukralfata.

Studija je pokazala kako uzimanje LT4 i sukralfata u vremenskom razmaku od 8 sati nije utjecalo na apsorpciju LT4 te da je istodobna primjena uzrokovala smanjenje apsorpcije LT4 za 72 % i odgodila vrijeme potrebno za postizanje njegove vršne apsorpcije za 2 sata [131]. I u *in vitro* ispitivanju zabilježeno je također, kako sukralfat snažno veže LT4 te se smatra da se ista stvar događa i u crijevu te na taj način uzrokuje smanjenje apsorpcije LT4 [130].

Postoje, međutim i dokazi koji govore u prilog nepostojanju interakcije između sukralfata i LT4, primjerice studija koja je uključila 10 ispitanika koji su bili na stabilnoj dozi LT4, a kojima je u terapiju uveden sukralfat u dozi od 1 g primijenjen istodobno s LT4. Nakon 6 tjedana zajedničkog uzimanja nije bilo promjena u vrijednostima T4 i TSH [132]. Slične rezultate je dobio i Campbell sa suradnicima u studiji s 9 ispitanika, koja također nije pokazala utjecaj sukralfata na apsorpciju LT4 [133].

Dokazi o utjecaju sukralfata na apsorpciju LT4 nisu jednoznačni, ali ipak je preporučeno izbjegavati istodobnu primjenu ova dva lijeka.

### ***Antagonisti H<sub>2</sub> receptora (B)***

Kako je pokazano da određene bolesti koje utječu na redukciju lučenja želučane kiseline poput infekcije *H. pylori* i atrofičnog gastritisa imaju negativan učinak na apsorpciju LT4 [70], postojala je opravdana sumnja kako bi lijekovi koji negativno utječu na lučenje želučane kiseline poput antagonista H<sub>2</sub> receptora također mogli imati i negativan utjecaj na apsorpciju LT4. U studiji provedenoj na 10 bolesnika, cimetidin uziman 90 minuta prije LT4, uzrokovao je smanjenje apsorpcije LT4 za 21 %. U istoj je studiji ispitano i djelovanje ranitidina (300 mg) koji je bio primijenjen na isti način kao i cimetidin, međutim pokazano je da on ne utječe na apsorpciju LT4 [134]. Famotidin, još jedan od lijekova iz skupine antagonista H<sub>2</sub> receptora, pokazao je sličan učinak na apsorpciju kao ranitidin. Naime, u studiji s 10 zdravih ispitanika koji su uzimali kroz 2 tjedna 20 mg famotidina dva puta dnevno, nije došlo do promjene AUC-a LT4 nakon njegove jednokratne primjene u dozi od 600 µg [135]. Uz to, jedna je velika retrospektivna studija opovrgnula postojane interakcije između LT4 i antagonista H<sub>2</sub> receptora [136].

Utjecaj antagonista H<sub>2</sub> receptora na apsorpciju LT4 nije sasvim jasan, stoga je potrebno pratiti hormone štitnjače u bolesnika liječenih antagonistima H<sub>2</sub> receptora koji su na nadomjesnoj terapiji s LT4.

### ***Inhibitori protonске pumpe (B)***

Inhibitori protonске pumpe su skupina lijekova koji smanjuju sekreciju želučane kiseline putem inhibicije protonске pumpe parijetalnih stanica želuca. Budući da utječu na kiselost želučanog soka postojala je opravdana sumnja kako bi navedena skupina lijekova mogla imati utjecaj na apsorpciju LT4. Prvi dokazi o njihovom utjecaju na apsorpciju LT4 dolaze iz prethodno navedene studije [70] koja je dokazala utjecaj infekcije *H. pylori* i atrofičnog gastritisa na apsorpciju LT4. U navedenoj je studiji 10 bolesnika na terapiji s LT4 i 40 mg omeprazola kroz 6 mjeseci imalo povišenje vrijednosti TSH s 0,1 mIU/L na 1,7 mIU/L. Bilo je potrebno povisiti dozu LT4 na 2,16 µg/kg, u usporedbi s 1,58 µg/kg prije korištenja omeprazola u svrhu održavanja eutiroidnog stanja [70].

Uz to, jedna je retrospektivna studija ispitivala utjecaj istovremene upotrebe LT4 i lanzoprazola. U studiji je analizirano 37 ispitanika koji su bili na stabilnoj terapiji LT4 od barem 6 mjeseci te su potom počeli uzimati lanzoprazol (30 mg) istovremeno s LT4 tijekom najmanje 2 mjeseca. Konkomitantna primjena pokazala je povećanje srednjih vrijednosti TSH za 0,69 mIU/L ± 1,9 mIU/L (P=0,035) te je u čak 19 % bolesnika zabilježen izlazak vrijednosti TSH izvan referentnog intervala uzrokujući posljedično potrebu za povećanjem doze LT4 u svrhu održavanja eutiroidnog stanja [137]. Osim toga zabilježene su povećane potrebe za LT4 (22-34 %) u bolesnika sa smanjenim želučanim aciditetom u odnosu na zdrave ispitanike, međutim navedene opservacije ne isključuju utjecaj same bolesti kao razlog reducirane apsorpcije LT4 [70]. Još su dvije velike retrospektivne studije pokazale negativan utjecaj IPP na apsorpciju LT4 [136,138].

Utjecaj želučane kiseline na apsorpciju LT4 nije u potpunosti jasan. Naime randomizirano unakrsno ispitivanje na 20 zdravih ispitanika pokazalo je kako pantoprazol u dozi 40 mg nema utjecaja na apsorpciju LT4. Ispitanici su primili 4 µg/kg LT4 zasebno, a potom zajedno s pantoprazolom kojeg su uzimali kroz tjedan dana, a rezultati su pokazali kako nema nikakvog utjecaja pantoprazola na apsorpciju LT4. Važno je za istaknuti kako je supresija izlučivanja želučane kiseline dokazana kroz povišene vrijednosti gastrina, posljedično sugerirajući kako možda u prethodno navedenim studijama uzrok smanjene apsorpcije LT4 nije bilo smanjeno lučenje želučane kiseline već sama bolest koja ga je uzrokovala [139]. Slične rezultate je dobio i Ananthakrishnan sa suradnicima koji je pokazao kako esomeprazol ne utječe na apsorpciju LT4. U studiji je 10 zdravih ispitanika jednokratno primilo 600 µg LT4 zasebno i istovremeno s 40 mg esomeprazola kojeg su prethodno uzimali



tjedan dana te im je izmjerena apsorpcija LT4 tijekom 8 sati. Rezultati studije pokazali su kako konkomitantna primjena LT4 s esomeprazolom nema utjecaja na hormone štitnjače [135].

Premda su rezultati studija koje su ispitivale utjecaj IPP na apsorpciju LT4 kontroverzni, treba istaknuti kako razlog u različito zabilježenim rezultatima između studija možda leži u drugačijem dizajnu studija. Naime, studije koje su pokazale interakciju su bile kratke farmakokinetičke studije s iznimno velikim (nefiziološkim) dozama LT4, dok su studije koje su pokazale interakciju, po svom dizajnu bile puno bliže stvarnim kliničkim uvjetima. Moguće je da navedeni kratki periodi nisu dovoljni kako bi se uočile razlike enterohepatičkoj cirkulaciji, klirensu i apsorpciji LT4 te zbog toga kraće farmakokinetičke studije nisu zabilježile utjecaj IPP na apsorpciju LT4.

Postojeći dokazi koji sugeriraju negativan učinak IPP na apsorpciju LT4 su dobre kvalitete, pa je preporučeno pratiti hormone štitnjače tijekom uzimanja IPP u bolesnika na nadomjesnoj terapiji s LT4. Premda Lexi-Interact™ Online klasifikacija svrstava ovu interakciju u skupinu B (klinički nije značajna), teško da se možemo složiti s takvom klasifikacijom budući da su u bolesnika s primijećenom interakcijom bile potrebne promjene doza LT4.

### ***Krom (B)***

Krom pikolinat je pripravak koji se nalazi u režimu izdavanja bez liječničkog recepta u kojem se krom nalazi u obliku soli kao trovalentni kation. Budući da je u takvom obliku sličan po naboju i veličini željezu postojala je pretpostavka kako bi mogao imati utjecaj na apsorpciju LT4. Smanjena apsorpcija LT4 dokazana je u 7 zdravih ispitanika koji su uzeli 1 g LT4 istodobno s krom pikolinatom. Rezultati studije pokazali su 17 % smanjenje  $AUC_{0-6}$  tiroksina. Premda je mehanizam interakcije nepoznat, uzrokom smanjenoj apsorpciji smatra se stvaranje netopljivog kompleksa krom-tiroksin u probavnom traktu [114]. Premda je krom pokazao mali, klinički neznačajan negativan utjecaj na apsorpciju LT4, navedeni dokaz je ipak bio vrlo dobre kvalitete. Preporučeno je pratiti hormone štitnjače u bolesnika su na nadomjesnoj terapiji s LT4 i uzimaju pripravke kroma.

## 1.6 Vrijeme uzimanja levotiroksina

Nekoliko je studija utvrdilo kako vrijeme uzimanja LT4 može biti kritično za njegovu apsorpciju. Bolk i suradnici su pokazali kako uzimanje LT4 prije spavanja (minimalno 2 sata iza večere) ima za posljedicu bolju apsorpciju lijeka u usporedbi sa standardnim uzimanjem prema uputama SmPC-a (pola sata prije doručka) [140]. Prema mišljenju autora do bolje apsorpcije u večernjim satima dolazi zbog cirkadijanih svojstava GI trakta, poput smanjenog motiliteta crijeva tijekom noći i povećanog lučenja želučane kiseline. Smanjeni motilitet crijeva tijekom noći, mogao bi imati povoljan utjecaj na apsorpciju jer posljedično može povećati izloženost lijeka crijevnoj stijenci, kao i povećano bazalno lučenje želučane kiseline tijekom noći [141] koje može imati povoljan utjecaj na apsorpciju LT4, s obzirom da postoje dokazi koji govore u prilog povoljnom utjecaju želučane kiselina na apsorpciju LT4 [70].

Čimbenik koji bi također mogao utjecati na poboljšanje apsorpcije jest potencijalno manja izloženost LT4 interakcijama s ostalim lijekovima i hranom, premda je bitno istaknuti kako autori nisu analizirali konkomitantne lijekove i prehrambene navike ispitanika. Zanimljiva je činjenica kako je čak polovica bolesnika nastavila uzimati LT4 navečer, sugerirajući da uobičajeni način uzimanja lijeka, velikom broju bolesnika je manje prihvatljiv u odnosu na alternativne načine uzimanja.

Jedna retrospektivna analiza lista lijekova, također je pokazala neinferiornost večernjeg uzimanja LT4 (3 sata nakon zadnjeg obroka) u odnosu na 1 sat nakon doručka. Analizom su ispitani bolesnici u staračkom domu, pa je osim posebnosti populacije (prosječna dob 84 godine) i činjenice da su oba režima uzimanja bila postprandijalna, nedostatak studije bio i mali broj ispitanika (15) [142].

Bach-Huyn i suradnici su dokazali u svojoj trostrukoj unakrsnoj studiji bolju apsorpciju i manju varijabilnost apsorpcije LT4 koji se uzimao jedan sat prije doručka u odnosu na uzimanje dva sata nakon večere (prije spavanja) i unutar 20 minuta nakon doručka [142]. Bitno je istaknuti kako su u studiju osim bolesnika s primarnom hipotireozom bili uključeni i bolesnici s dijagnozom karcinoma štitnjače. Studija je uključila ukupno 65 bolesnika od čega su 23 bolesnika imala dijagnozu karcinoma štitnjače.

Međutim, treba biti oprezan prilikom interpretacije ove studije s obzirom na to da ispitivana populacija predstavlja samo 19 % od početno kontaktirane populacije, što upućuje na već selekcioniranu populaciju s povećanom adherencijom te posljedično ruši generabilnost studije. Osim toga, teško je za očekivati kako će bolesnici s današnjim životnim navikama imati dobru adherenciju prilikom uzimanja lijeka 1 sat prije doručka.

Utjecaj vremena uzimanja na apsorpciju LT4 ispitan je kod “*drug naive*“ bolesnika, tj. kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni s LT4. Studija je uključila 152 ispitanika u finalnu analizu koji su imali dijagnozu Hashimoto tireoiditisa. Ispitanici su randomizirano podijeljeni na početku studije u jednu od sljedeće dvije skupine; skupinu koja je uzimala lijek prije spavanja minimalno dva sata poslije jela i kontrolnu skupinu koja je lijek uzimala ujutro minimalno pola sata prije jela. Rezultati studije pokazali su neinferiornost večernjeg uzimanja LT4 [144].

Još je jedna je randomizirana dvostruko slijepa unakrsna placebo kontrolirana klinička studija ispitivala razlike u apsorpciji LT4 tijekom standardnog uzimanja LT4 (pola sata prije doručka) u odnosu na uzimanja sat prije večere. Studija je uključila ukupno 50 bolesnika te je pokazala nešto manju apsorpciju LT4 (blago povišene vrijednosti TSH) tijekom uzimanja LT4 1 sat prije večere [145].

Perez i suradnici su u randomiziranoj unakrsnoj kliničkoj studiji koja je uključila 42 bolesnika s dijagnozom hipotireoze, dokazali kako su TSH vrijednosti bile više prilikom uzimanja LT4 zajedno s doručkom u odnosu na uzimanje natašte [146].

## 1.7 Novi oblici levotiroksina

U novije vrijeme na tržištu su osim klasičnih tableta dostupni i novi oblici LT4 u obliku meke želatinske kapsule i oralnih otopina. Meka želatinska kapsula sadrži LT4 otopljen u glicerolu koji je obložen sa slojem želatine, dok tekući oblik sadrži LT4 otopljen u glicerolu i etanolu. Ovi su novi oblici LT4 dobili pozornost medicinske javnosti zbog njihovih drugačijih farmakokinetičkih svojstava. Naime, pokazalo se kako su noviji tekući oblici značajno otporniji na faktore koji utječu na apsorpciju LT4 u obliku tableta [81,147-151].

**Tablica 2.** Pregled studija u kojima je ispitivan utjecaj vremena uzimanja, farmaceutske formulacije i gastrointestinalnih poremećaja na apsorpciju levotiroksina [52].

Autor (godina studije)	Dizajn studije	Populacija/Stanje ispitanika	Izloženost	Ishod
<i>Farmaceutska formulacija LT4</i>				
Vita i sur. (2013) [87]	Prospektivna unakrsna klinička studija s visokim dozama LT4	8/bolesnika s hipotireozom i malapsorpcijom LT4 uzrokovanom kavom (unakrsna studija) 2/bolesnika s hipotireozom (visoke doze LT4)	8 bolesnika je prebačeno s LT4 u obliku tablete na oblik meke želatinske kapsule uz zadržavanje iste dnevne doze 2 bolesnika su uzela jednokratno 600 µg LT4 u obliku meke želatinske kapsule s kavom ili vodom	Meke želatinske kapsule se mogu koristiti u bolesnika koji uzimaju LT4 zajedno s kavom
Brancato i sur. (2014) [147]	Retrospektivna studija	53/bolesnika s hipotireozom	Bolesnici na terapiji s LT4 u obliku tableta su prebačeni na tekući oblik lijeka bez promjene dnevne doze	Povećana apsorpcija LT4 u tekućem obliku u usporedbi s oblikom u tabletama
Peroni i sur. (2014) [148]	Retrospektivna studija	78/novorodjenčad s kongenitalnom hipotireozom	39 bolesnika je primilo tekući LT4 (skupina A), a 39 bolesnika je primilo LT4 u obliku tablete (skupina B)	Skupina A je imala značajno niže TSH vrijednosti u usporedbi sa skupinom B usprkos sličnim dozama LT4
Santaguida i sur. (2015) [149]	Prospektivna unakrsna klinička studija	31/bolesnik s hipotireozom i malapsorpcijom LT4 uzrokovanom želučanim poremećajima	Bolesnici na stabilnoj terapiji s LT4 u obliku tablete su prebačeni na oblik meke želatinske kapsule uz nešto nižu dozu (17 %)	Potrebne doze LT4 u obliku meke želatinske kapsule za održavanje eutiroidnog stanja bile su niže od doza u formulaciji tablete
Vita i sur. (2014) [151]	Prospektivna opservacijska kohortna studija	24/bolesnika koji su imali smanjenu apsorpciju LT4 uzrokovanu IPP	Bolesnici su s oblika tablete prebačeni na LT4 u formulaciji oralne otopine uz zadržavanje iste doze LT4	Serumske vrijednosti TSH su bile niže prilikom primjene LT4 u obliku oralne otopine
Seng Yue i sur. (2015) [150]	Unakrsna studija s visokim dozama LT4	16 zdravih ispitanika u studiji 1. 16 zdravih ispitanika u studiji 2.	16 ispitanika je primilo jednokratnu dozu od 600 µg LT4 (meka želatinska kapsula ili tableta) s ili bez prethodne intravenske primjene esomeprazola 16 ispitanika je primilo 600 µg LT4 u obliku meke želatinske kapsule i tablete nakon intravenske primjene esomeprazola	LT4 u obliku meke želatinske kapsule je primjerenija formulacija LT4 u ispitanika s poremećenim želučanim aciditetom

<i>Vrijeme uzimanja LT4</i>				
Elliott i sur. (2001) [141]	Retrospektivna studija	15/starijih bolesnika s hipotireozom	Vrijeme uzimanja lijeka je promijenjeno s jutarnjeg režima na uzimanje u ponoć	Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima TSH između jutarnjeg uzimanja LT4 i uzimanja oko ponoći
Bach-Huynh i sur. (2009) [142]	Prospektivna randomizirana unakrsna klinička studija	42/bolesnika s hipotireozom 20/bolesnika s karcinomom štitnjače	Bolesnici su uzimali LT4 natašte, prije spavanja i uz doručak	Uzimanje LT4 natašte je omogućilo da vrijednosti TSH ostanu u najužem terapijskom rasponu
Rajput i sur. (2011) [143]	Randomizirana klinička studija	152/bolesnika s hipotireozom koji nisu imali LT4 u terapiji	Bolesnici u prvoj skupini su uzimali LT4 ujutro dok su bolesnici u drugoj skupini uzimali LT4 navečer 2 sata iza večere	Večernje uzimanje lijeka je bilo jednako učinkovito kao i jutarnje
Bolk i sur. (2010) [140]	Randomizirana dvostruko-slijepa placebo kontrolirana studija	90/bolesnika s hipotireozom	Bolesnici su uzimali kroz 6 mjeseci jednu tabletu ujutro i jednu tabletu prije spavanja uz zamjenu uzimanja tablete s aktivnom supstancom (LT4) nakon 3 mjeseca	LT4 primijenjen navečer značajno je smanjio TSH vrijednosti u usporedbi s jutarnjim uzimanjem lijeka
Perez i sur. (2013) [145]	Prospektivna, randomizirana unakrsna klinička studija	42/bolesnika s hipotireozom	Bolesnici su uzimali LT4 natašte ili uz doručak	TSH vrijednosti su bile više prilikom uzimanja LT4 zajedno s doručkom u odnosu na uzimanje natašte
<i>GI poremećaji</i>				
Centanni i sur. (2006) [70]	Prospektivna klinička studija s dvije paralelne skupine	248/bolesnika s gušom (53 gastritis uzrokovan <i>H. pylori</i> ) (60 atrofični gastritis) (135 guša bez želučanih poremećaja)	Bolesnici s gušom i GI poremećajem koji smanjuje sekreciju želučane kiseline su bili tretirani s LT4 u svrhu postizanja ciljnih vrijednosti TSH (0,05 to 0,20 mU/L) i uspoređeni s bolesnicima s gušom koji nemaju navedene GI poremećaje	Bolesnici sa smanjenom sekrecijom želučane kiseline trebaju veće doze LT4
Bugdaci i sur. (2011) [75]	Prospektivna klinička studija s jednom skupinom	27/bolesnika s hipotireozom i dozama LT4 većima od 1,6 µg/kg/dan	Bolesnicima je funkcija štitnjače provjeravana prije i nakon eradikacije <i>H. pylori</i>	Eradikacija <i>H. pylori</i> je smanjila TSH vrijednosti i uzrokovala hipertireozu u 21 % bolesnika
Rubio i sur. (2012) [80]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	30/iznimno pretilih bolesnika	15 bolesnika je uzelo 600 µg LT4 u obliku tableta prije RYGB operacije 15 bolesnika je uzelo 600 µg obliku tableta poslije RYGB operacije	RYGB operacija ne smanjuje apsorpciju LT4 već uzrokuje samo blago odgađanje apsorpcije

Gkotsina i sur. (2013) [79]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	32/pretile osobe bez dijagnoze hipotireoze koje su bile podvrgnute bariatričnim zahvatima: <i>sleeve gastrektomiji</i> (10), Roux-en-Y želučanoj prenosnici (7), biliopankreatičnoj diverziji (15).	Bolesnici su uzeli oralnu otopinu s 600 µg LT4 prije operacije te je isti postupak proveden 35 dana nakon operacije	Apsorpcija LT4 se značajno poboljšala nakon provedena <i>sleeve gastrektomije</i> i biliopankreatične diverzije
Collins i sur. (2012) [62]	<i>Case control</i> studija	207/bolesnika s hipotireozom (7 s celijakijom) (200 bez celijakije)	Ispitivane su doze LT4 potrebne za održavanje eutiroidnog stanja prije i nakon uvođenja liječenja za celijakiju	Poboljšanje apsorpcije LT4 nakon uvođenja liječenja za celijakiju
Virili i sur. (2012) [61]	Prospektivna opservacijska klinička studija	50/bolesnika s hipotireozom i atipičnom celijakijom	Ispitivana je sposobnost iste doze LT4 u ostvarivanju terapijskih ciljeva prije i tijekom dijete bez glutena	Dijeta bez glutena je uzrokovala poboljšanje apsorpcije LT4
Asik i sur. (2014) [68]	Prospektivna klinička studija s dvije skupine	50/bolesnika s hipotireozom) (38 laktozna intolerancija) (12 bez laktozne intolerancija)	U obje skupine je uvedena laktozna dijeta	U bolesnika s laktoznom intolerancijom uvođenje laktozne dijete je rezultiralo sa značajno smanjenim vrijednostima TSH
Cellini i sur. (2014) [69]	Prospektivna opservacijska studija	34/bolesnika s hipotireozom i laktoznom intolerancijom koji su neadherentni prema laktoznoj djeti	Bolesnici su počeli uzimati LT4 natašte 1 sat prije jela ili pića	Laktozna intolerancija je značajno povećala potrebe za LT4 u bolesnika s hipotireozom

**Tablica 3.** Pregled studija koje su ispitivale utjecaj hrane i lijekova na apsorpciju levotiroksina [52].

Autor (godina studije)	Dizajn studije	Populacija/Stanje ispitanika	Izloženost	Ishod
<i>Hrana</i>				
Wenzel and Kirschsieper (1977) [82]	Prospektivna klinička studija s normalnim i visokim dozama LT4	37/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzeli 100 µg ili 3 mg LT4 na dva načina: (1) natašte, (2) neposredno prije uzimanja hrane	Apsorpcija LT4 je bila značajno bolja natašte
Bevenga i sur. (1995) [83]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	21/bolesnika s hipotireozom 5/zdravih ispitanika	15-20 min prije doručka ispitanici su uzeli 1 g LT4	Autori preporučuju odgađanje doručka barem 60 minuta od uzimanja LT4
Dickerson i sur. (2010) [85]	Retrospektivna studija	13/bolesnika s hipotireozom	Bolesnici su istodobno uzimali enteralnu prehranu i LT4	Više od polovice bolesnika koji su istodobno uzimali LT4 i enteralnu prehranu razvilo je hipotireozu koja je zahtijevala terapijsku intervenciju
Seechurn i sur. (2012) [84]	Retrospektivna studija	10/ bolesnika s hipotireozom i povišenim TSH vrijednostima	Bolesnici su počeli uzimati istu dozu LT4 45-60 min prije doručka	Promjena vremena uzimanja LT4 na 45-60 min prije doručka je uzrokovala smanjenje TSH vrijednosti
Chiu i Sherman (1998) [89]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	8/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzeli jednokratno 600 µg LT4 s polikarbofilom, zatim s s trputcem, te potom sami LT4	Kalcij polikarbofil i trputac nisu utjecali na apsorpciju LT4
Benvenega i sur. (2008) [86]	Prospektivna intervencijska klinička studija	4/bolesnika od čega s hipotireozom 2 i 2 zdrava ispitanika	Bolesnici su uzeli 200 µg LT4 s vlaknima	Vlakna imaju negativan efekt na apsorpciju LT4
Conrard i sur. (2004) [93]	Retrospektivna studija	78/kongenitalna hipotireoza (8 prehrana bazirana na soji) (70 prehrana ne uključuje soju)	Dojenčad s LT4 u terapiji je bila hranjena s prehranom na bazi soje ili prehranom koja nije sadržavala soju	Dojenčad koja je hranjena s hranom na bazi soje je imala produljeno povećanje TSH vrijednosti u odnosu na dojenčad koja nije hranjena s hranom na bazi soje
Lilja i sur. (2005) [95]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	10/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzimali sok od grejpa ili vodu 3 puta dnevno kroz 2 dana. Treći dan jednokratna doza od 600 µg LT4 je bila uzeta zajedno s vodom ili sokom od grejpa	Sok od grejpa odgađa apsorpciju LT4 ali izgleda da ima mali učinak na smanjenje bioraspodivnosti LT4

Benventa i sur. (2008) [86]	Prospektivna klinička studija	9/bolesnika s hipotireozom i zdravih ispitanika	Ispitanici su uzeli 200 µg LT4 s kavom, vodom ili 60 minuta prije kave	Kava je imala negativan učinak na apsorpciju LT4
Antúnez and Licht (2011) [97]	Prospektivna klinička studija	28/bolesnika s hipotireozom i dozama LT4 >1.70 µg/kg	Bolesnici su uzimali uobičajenu dozu LT4 zajedno s 1 g vitamina C	Vitamin C je poboljšao apsorpciju LT4
Jubiz i Ramirez (2014) [98]	Prospektivna klinička studija	31/bolesnik s hipotireozom i povijesti gastritisa	Bolesnici su uzimali istu dozu LT4 na uobičajen način uz dodatak 500 mg vitamina C	Vitamin C je poboljšao apsorpciju LT4
<i>Lijekovi</i>				
Liel i sur. (1994) [100]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	5/bolesnika s hipotireozom na stabilnoj dozi LT4	Aluminij hidroksid je uziman zajedno s LT4	Zajednička primjena aluminij hidroksida s LT4 rezultirala je sa značajnim povišenjem vrijednosti TSH
Hagag i sur. (1998) [117]	Randomizirana kontrolirana klinička studija	92/bolesnika s hipertireozom	Bolesnici su randomizirano uzimali tiamazol sam ili u kombinaciji s kolestipolom	Kolestipol se pokazao kao učinkoviti dodatni lijek u liječenju hipertireoze
Kaykhaei i sur. (2008) [116]	Randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana studija	45/novodijagnosticiranih hipertiroidnih bolesnika s Gravesovom bolesti	Bolesnici su randomizirano uzimali tiamazol i placebo ili tiamazol s kolestiraminom	Kolestiramina se pokazao kao učinkovit i dobro tolerirani lijek u liječenju hipertireoze uzrokovane s Gravesovom bolesti
Weitzman i sur. (2009) [107]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	6/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzimali 1 g LT4 na 3 načina: samog, s kolesevelamom, s lantanom	Kolesevelam i lantan su smanjili apsorpciju LT4
Brown i sur. (2010) [115]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	110/zdravih ispitanika	LT4 u dozi od 600 µg je primijenjen u raznim vremenskim periodima u odnosu na kolesevelam	LT4 se treba primijeniti barem 4 sata prije kolesevelama kako bi se spriječila interakcija
Singh i sur. (2000) [102]	Prospektivna kohortna studija	20/bolesnika s hipotireozom i stabilnom dozom LT4	Bolesnici su uzimali 1200 mg kalcij karbonata zajedno s LT4	Kalcij karbonat smanjuje apsorpciju LT4
Singh i sur. (2001) [103]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	7/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzeli 1 g LT4 s ili bez kalcija karbonata	Kalcij karbonat smanjuje apsorpciju LT4
Zamfirescu i Carlson (2011) [101]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	8/zdravih ispitanika	Svaki je ispitanik uzeo jednokratno 1 g LT4 samog ili zajedno s kalcij karbonatom, kalcij citratom ili kalcij acetatom	Istodobno uzimanje LT4 s bilo kojim od 3 navedena pripravka kalcija je rezultiralo sa smanjenom apsorpcijom LT4



Goldberg i sur. (2013) [128]	Randomizirana dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija s visokim dozama LT4	8/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzeli 1 g LT4 zajedno s placeboom, ciprofloksacinom ili rifampicinom 600 mg	Istodobna primjena LT4 s ciprofloksacinom je smanjila apsorpciju LT4
Irving i sur. (2015) [136]	Retrospektivna studija	10 999/bolesnika liječenih s LT4	Pratile su se promjene u TSH vrijednostima nakon uvođenja LT4	Pripravci željeza, kalcija i IPP su povisili TSH vrijednosti. Nije bilo nikakvog učinka antagonista H <sub>2</sub> receptora na apsorpciju LT4
Trifiro i sur. (2015) [138]	Retrospektivna studija	5426/ispitanika kojima je barem jednom bio propisan LT4 u razdoblju od 2002 do 2011 te su bili stariji od 18 godina	Vrijednosti TSH i broj LT4 receptata u ispitanika te srednja doza LT4 su uspoređeni prije i tijekom potencijalnih interakcija lijekova	Konkomitantno propisivanje LT4 i lijekova s kojima stupa u interakciju može rezultirati povećanjem propisivanja LT4 i povišenim dozama LT4
Campbell i sur. (1992) [124]	Prospektivna intervencijska studija	14/bolesnika s hipertireozom	Bolesnici su uzimali istodobno željezov sulfat i uobičajenu dozu LT4	Zajednička primjena željezovog sulfata i LT4 je rezultirala s povišenjem TSH vrijednosti
Jonderko i sur. (1992) [134]	Randomizirana dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija s dvije skupine	20/bolesnica s gušom	Bolesnice su randomizirano primile placebo ili 400 mg cimetidina, dok je druga skupina primila placebo ili 300 mg ranitidina	Cimetidin je smanjio apsorpciju LT4 dok ranitidin nije pokazao utjecaj na apsorpciju LT4
Centanni i sur. (2006) [70]	Prospektivna klinička studija	10/bolesnika s hipotireozom i stabilnom dozom LT4	Bolesnici na stabilnoj dozi LT4 su počeli uzimati IPP	Srednja doza LT4 se trebala povećati za 37 % u svrhu održavanja eutiroidnog stanja
Dietrich i sur. (2006) [139]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	20/zdravih ispitanika	Bolesnici su uzimali 4 µg/kg LT4 s i bez IPP primijenjenog kroz tjedan dana	IPP nisu pokazali utjecaj na apsorpciju LT4
Sachmechi i sur. (2007) [137]	Retrospektivna studija	37/bolesnika s hipotireozom i stabilnom dozom LT4 kojima je IPP uključen u terapiju 55/bolesnika s hipotireozom i stabilnom dozom LT4 kojima je IPP nije bio uključen u terapiju	Studija je uključila eutiroidne bolesnike koji su bili na stabilnoj dozi LT4 od barem 6 mjeseci te im je uključen IPP u terapiju dok u kontrolnoj skupini IPP nisu bili uključeni u terapiju	Uključivanje IPP je rezultiralo sa statistički značajnim povećanjem TSH vrijednosti

Ananthkrishnan i sur. (2008). [135]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	30/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzimali kroz 1 tjedan famotidin ili esomeprazol ili jednokratnu dozu ezetimiba zajedno s 600 µg LT4 (10 ispitanika u svakoj skupini)	Famotidin, esomeprazol i ezetimib nisu utjecali na apsorpciju LT4
Diskin i sur. (2007) [112]	Retrospektivna studija	67/bolesnika s hipotireozom na hemodijalizi	Bolesnici su uzimali LT4 uz 3 lijeka: kalcij karbonat, kalcij acetat, sevelamer HCl	Sevelamer i kalcij karbonat su za razliku od kalcij acetata utjecali na bioraspoloživost LT4
John-Kalarickal i sur. (2007) [114]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	7/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzimali 1 g LT4 odvojeno ili zajedno s sevelamerom, kromom i ezetimibom	Sevelamer i krom su značajno smanjili apsorpciju LT4 dok ezetimib nije pokazao nikakav utjecaj
Khan i sur. (1993) [132]	Prospektivna intervencijska klinička studija	10/bolesnika s hipotireozom na stabilnoj dozi LT4	1 g sukralfata je uziman zajedno s LT4	Sukralfat nije značajno utjecao na apsorpciju LT4
Campbell i sur. (1994) [133]	Placebo kontrolirana randomizirana klinička studija	9/bolesnika s hipotireozom	Bolesnici su randomizirano raspoređeni u skupine koje su uzimale: sukralfat 4x1 g ili placebo u odgovarajućem režimu uzimanja	Sukralfat nije smanjio apsorpciju LT4
Sherman i sur. (1994) [131]	Prospektivna klinička studija s visokim dozama LT4	5/zdravih ispitanika	Ispitanici su uzeli 1 g LT4 bez sukralfata, s sukralfatom i 8 sati nakon uzimanja sukralfata	Istodobna primjena sukralfata i LT4 uzrokuje smanjenje apsorpcije LT4

**Tablica 4.** Čimbenici koji utječu na gastrointestinalnu apsorpciju LT4 [52].

Čimbenik	Snaga dokaza	Rezultat interakcije (Klinička značajnost)	Preporuke
<i>GI poremećaj</i>			
Celijakija	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Potreban oprez prilikom liječenja zbog rizika od pojave jatrogene hipertireoze
Laktozna intolerancija	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Potreban oprez prilikom liječenja zbog rizika od pojave jatrogene hipertireoze
Atrofični gastritis i <i>H. pylori</i>	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Potreban oprez prilikom liječenja zbog rizika od pojave jatrogene hipertireoze
Giardijaza	Slaba	↑↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Potreban oprez prilikom liječenja zbog rizika od pojave jatrogene hipertireoze
Bariatrična kirurgija*	Kontroverzna	↑/↓ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Pratiti hormone štitnjače nakon operacije
<i>Hrana</i>			
Vlakna	Kontroverzna	↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Soja	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Kava*	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Grejp	Dobra	↑ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Vitamin C**	Vrlo dobra	↓↓↓ potrebe za LT4 (klinički značajne)	Može poboljšati apsorpciju
<i>Lijek</i>			
Aluminijev hidroksid	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (D)	Razdvojiti konkomitantnu primjenu za barem 2 sata
Soli kalcija	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (D)	Razdvojiti konkomitantnu primjenu za barem 2 sata
Pripravci željeza	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (D)	Razdvojiti konkomitantnu primjenu za barem 2 sata
Lantan	Vrlo dobra	↑↑ potrebe za LT4 (D)	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Orlistat	Kontroverzna	↑↑↑ potrebe za LT4 (D)	Razdvojiti konkomitantnu primjenu za barem 2 sata

Polistiren sulfonat	Slaba	↑↑↑ potrebe za LT4 (D) (Umjerene)	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Raloksifen	Dobra	↑↑ potrebe za LT4 (D; Manje)	Razdvojiti konkomitantnu primjenu koliko god je moguće
Smole koje vežu žučnu kiselinu	Vrlo dobra	↑↑↑ potrebe za LT4 (D; Umjerene )	Razdvojiti konkomitantnu primjenu koliko god je moguće
Sevelamer	Vrlo dobra	↑↑↑ potrebe za LT4 (D; Umjerene )	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Simetikon	Slaba	↑↑ potrebe za LT4 (D; Umjerene )	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Ciprofloksacin	Vrlo dobra	↑↑↑ potrebe za LT4 (C; Umjerene )	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Rifampicin	Vrlo dobra	↑ / ↓ potrebe za LT4 (C; Umjerene )	Pratiti hormone štitnjače
Sukralfat	Kontroverzna	↑↑↑ potrebe za LT4 (C; Umjerene )	Izbjegavati konkomitantnu primjenu
Krom	Vrlo dobra	↑ potrebe za LT4 (B; Umjerene )	Pratiti hormone štitnjače
Antagonist H <sub>2</sub> receptora	Kontroverzna	↑ potrebe za LT4 (B)	Pratiti hormone štitnjače
Inhibitor protonske pumpe*	Dobra	↑↑ potrebe za LT4 (B; Umjerene)	Pratiti hormone štitnjače

Legenda: Interakcije lijekova su klasificirane prema Lexi-Interact™ Online (A-X) i Micromedex (Manje, Umjerene, Velike) klasifikaciji. Klinički značajne interakcije lijekova označene su kao C, D i X.

\*Interakcija ne postoji za farmaceutske oblike LT4 u obliku meke želatinske kapsule i tekućih oblika LT4

\*\*Bolesnici s poremećenom apsorpcijom

↑- povećanje

↓- smanjenje

## 1.8 Ostale interakcije levotiroksina

Premda su zbog same prirode lijeka najčešće i uglavnom klinički značajne interakcije LT4 bazirane na apsorpciji, LT4 stupa u interakcije i preko drugih farmakokinetičkih mehanizama. Tako primjerice lijekovi koji induciraju jetrene mikrosomske enzime, poput rifampicina, barbiturata, karbamazepina, fenitoina i inhibitori proteaza, mogu povećavati metabolizam endogenih i egzogenih hormona štitnjače te posljedično uzrokovati povećane potrebe za LT4 u bolesnika na nadomjesnoj terapiji. S druge strane, taj se učinak ne primjećuje kod eutiroidnih bolesnika s obzirom da štitnjača sama kompenzira povećane potrebe za tiroksinom povećavajući njegovu produkciju.

**Tablica 5.** Klinički značajne interakcije ostalih lijekova s levotiroksinom.

Farmakokinetičke interakcije	
Lijek	Lexi-Interact™ Online
Estrogeni [152-154]	<b>C</b>
Fenitoin [155-157]	<b>C</b>
Karbamazepin [158-161]	<b>C</b>
Rifampicin [129,162-165]	<b>C</b>
Nepoznati mehanizam interakcije	
Piracetam [166]	<b>C</b>
SSRI [167,168]	<b>C</b>

## **2 OBRAZLOŽENJE TEME**

Hipotireoza je vrlo učestala bolest koja se danas uspješno liječi s nadomjesnom terapijom levotiroksinom (LT4). LT4 je lijek koji se primjenjuje u jako malim količinama ( $\mu\text{g}$ ) što ga čini posebno osjetljivim na faktore koji utječu na apsorpciju lijeka. S obzirom na njegovu usku terapijsku širinu, interakcije na bazi apsorpcije uglavnom su klinički značajne. LT4 se uzima kronično čime suradljivost postaje bitan čimbenik koji utječe na učinkovitost liječenja. Uz to, preporučeni način uzimanja LT4 pola sata prije doručka (prema SmPC), za mnoge je bolesnike nepovoljan, što dodatno povećava rizik od smanjene adherencije. U nekoliko prethodnih studija ispitivan je utjecaj vremena uzimanja LT4 na učinkovitost liječenja, gledano prema vrijednosti TSH, međutim trenutno nema jasnih zaključaka.

Svrha ovog istraživanja bila je pridonijeti uspješnosti liječenja bolesnika s dijagnozom primarne hipotireoze kroz personalizaciju terapijskog pristupa, odnosno prilagodbu vremena uzimanja LT4.

Glavni je cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj vremena uzimanja LT4 na parametre terapijske učinkovitosti u bolesnika s dijagnozom primarne hipotireoze.

Ciljevi istraživanja su bili:

- utvrditi utječe li vrijeme, odnosno različiti vremenski načini, uzimanja LT4 (A – pola sata prije doručka, B – jedan sat prije glavnog obroka u dan i C – prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere), u trajanju od 8 tjedana, svaki) na parametre terapijske učinkovitosti u liječenju hipotireoze (praćeno kroz serumske koncentracije TSH, fT4 i slobodnog trijodtironina (eng. *free Triiodothyronine*, fT3)) (primarni cilj)
- utvrditi imaju li različiti vremenski načini uzimanja LT4 (A, B i C) utjecaja na lipidni status bolesnika (praćeno kroz serumske koncentracije triglicerida, HDL- (eng. *high density lipoprotein*) kolesterola, LDL- (eng. *low density lipoprotein*) kolesterola i ukupnog kolesterola) (sekundarni cilj)
- procijeniti stabilnost terapije:
  - određivanjem varijabilnost vrijednosti hormona štitnjače i lipidnog statusa bolesnika tijekom različitih vremenskih načina uzimanja lijeka,

- određivanjem razlika u postotku bolesnika čiji se ispitivani parametri (parametri funkcije štitnjače i lipidnog statusa) nalaze u referentnim intervalima, ovisno o vremenskom načinu uzimanja LT4 (A, B i C)
- ispitati utječe li slijed različitih načina uzimanja (A, B i C) na promatrane parametre hormona štitnjače i lipidnog statusa
- procijeniti utjecaj odabranih prehrambenih namirnica (soje, grejpa i prehrambenih vlakana) i lijekova (antagonisti H<sub>2</sub> receptora, inhibitori protonske pumpe, statini, fibrati, Ω-3 masne kiseline) na apsorpciju LT4, analizom vrijednosti parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa dobivenih za tri različita vremenska načina uzimanja (A, B i C).

Kako bi se ostvarili zadani ciljevi provedeni su sljedeći postupci:

- Organizirana je multicentrična studija koja je uključila bolesnike s dijagnozom primarne hipotireoze na terapiji s LT4.
- Bolesnicima su na početku svakog pojedinog vremenskog načina uzimanja lijeka (A, B i C) i na kraju studije, određene vrijednosti ciljanih parametara funkcije štitnjače (TSH, fT4 i fT3) i lipidnog statusa (trigliceridi, ukupni, HDL i LDL kolesterol)
- Statističkom analizom dobivenih podataka procijenjeno je imaju li različiti vremenski načini uzimanja LT4 utjecaj na vrijednosti ciljanih parametara funkcije štitnjače (TSH, fT4 i fT3) i lipidnog statusa (trigliceridi, ukupni, HDL i LDL kolesterol)



## **3 ISPITANICI I METODE**

### 3.1 Ispitanici

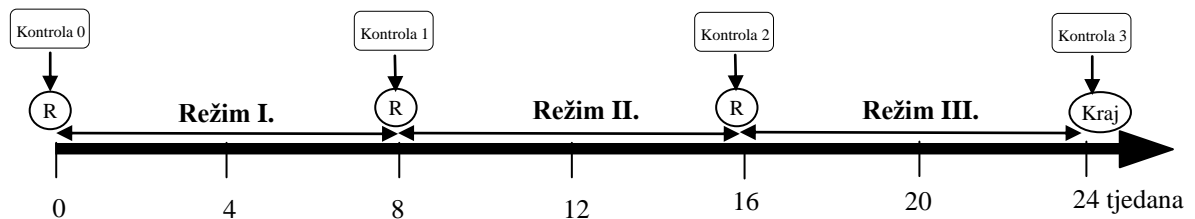
Studija je uključila bolesnike od 18 ili više godina s dijagnozom primarne hipotireoze, koji su bili na stabilnoj dozi LT4. Nakon uključivanja, bolesnici su nastavili uzimati jednaku dozu LT4 tijekom cijele studije. U svrhu što manjeg utjecaja na rezultate te na osnovi prethodnih studija, iz studije su bili isključeni bolesnici s dijagnozom celijakije te bolesnici s Addisonovom bolesti. Uz to, iz studije su isključene trudnice te bolesnici s karcinomom štitnjače kako se potencijalno ne bi dovele u opasnost najrizičnije skupine bolesnika na nadomjesnoj terapiji s LT4. Nadalje, kako bi se dodatno povećala sigurnost uključenih bolesnika, onima koji su imali povećani rizik od razvoja simptoma hipo- ili hipertireoze prema kliničkoj procijeni liječnika, napravljenoj prema posljednjim laboratorijskim nalazima i kliničkim pregledom bolesnika, bili su isključeni iz studije. Bolesnici koji su trebali promijeniti dozu LT4 prema prema kliničkoj procijeni liječnika, napravljenoj prema posljednjim laboratorijskim nalazima i kliničkim pregledom bolesnika, bili su zbog sigurnosnih isključeni iz studije te su vraćeni na redovni način uzimanja LT4 prema SmPC-u (pola sata prije doručka).

Kako je jedan od ciljeva studije bio ispitati učinak promjene vremena uzimanja LT4 na lipidni status bolesnika (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol), bolesnici kojima je tijekom trajanja studije uveden lijek koji utječe na koncentracije lipida (statini, fibrati), bili su isključeni iz analize lipidnog statusa kako novouvedeni lijekovi ne bi interferirali s vrijednostima triglicerida, HDL-, LDL- i ukupnog kolesterola, no navedeni su bolesnici ostali uključeni u analizu vrijednosti hormona štitnjače, što je bio primarni cilj ove studije.

Studija je bila provedena u četiri bolnice (Klinička bolnica Dubrava, Klinička bolnica "Sveti Duh", Klinički bolnički centar Rijeka, Opća bolnica Zadar) u Republici Hrvatskoj od studenog 2014. do rujna 2017. Bolesnici su regrutirani kroz ambulante i odjele za liječenje endokrinoloških poremećaja. Ispitivanje je bilo odobreno od strane etičkih povjerenstava bolnica, a svi su postupci bili u skladu s Helsinškom deklaracijom. Svi su bolesnici koji su sudjelovali u studiji prilikom uključivanja u studiju potpisali informirani pristanak te su bili upoznati sa svrhom i tijekom studije od strane svoga liječnika koji ih je uključio u studiju.

### 3.2 Dizajn studije

Studija je bila randomiziranog, prospektivnog multicentričnog unakrsnog i *open label* dizajna s 3 promatrana vremenska načina uzimanja lijeka. Provedena je sukladno shemi prikazanoj na Slici 1.



**Slika 1.** Dizajn studije.

R - Randomizacija; Kontrola - Kontrolni medicinski pregled i procjena stanja štitnjače i lipidnog statusa

Svaki režim sastojao se od jednog od sljedećih vremena uzimanja:

- (A) pola sata prije doručka (8 tjedana),
- (B) jedan sat prije glavnog obroka dana (8 tjedana)
- (C) prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere) (8 tjedana)

Bolesnici su uključeni u studiju nakon kontrolnog pregleda koji je obavio liječnik u svrhu utvrđivanja ispunjavanja uvjeta za sudjelovanje u studiji te potpisivanja informiranog pristanka. Prilikom ulaska u studiju objašnjena im je svrha i ciljevi studije kao i postupci koji će biti provedeni tijekom trajanja studije. Osim toga, bolesnici su prilikom uključivanja u studiju popunili upitnik koji je kreiran s ciljem dobivanja dodatnih informacija vezanih za bolesnike tijekom trajanja studije. Nakon što su bolesnici uključeni u studiju, randomizirani su na jedan od tri različita vremenska načina uzimanja, a randomizacija je izvršena putem web stranice Randomization.com (<http://www.randomization.com>). Nakon uključivanja bolesnici su randomizirano prelazili iz jednog režima uzimanja u drugi sve dok nisu prošli sva tri vremenska načina uzimanja lijeka.

Bolesnici su uzimali LT4 na jedan od tri vremenska načina uzimanja:

- (A) pola sata prije doručka,
- (B) jedan sat prije glavnog obroka u dan i
- (C) prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere) (Slika 1).

Budući da su prethodne studije pokazale kako je sigurno vrijeme za uspostavljanje ravnotežnog stanja između apsorpcije LT4 i vrijednosti TSH osam (8) tjedana, svaki od vremenskih načina uzimanja (A, B i C) u ovoj studiji trajao je osam tjedana.

Kontrolni medicinski pregledi su bili zakazani na početku svakog ispitivanog vremenskog perioda te na kraju studije. Prilikom kontrolnih posjeta bolesnici su bili upućeni na koji način da uzimaju LT4 prema sljedećem nasumično odabranom vremenskom načinu uzimanja lijeka.

Ispitanicima se početku svakog pojedinog vremenskog načina uzimanja lijeka (A, B i C) i na kraju studije uzimao uzorak krvi u svrhu mjerenja serumskih koncentracija TSH, fT4 i fT3 te vrijednosti triglicerida, HDL-, LDL- i ukupnog kolesterola. Uzorkovanje i određivanje vrijednosti traženih laboratorijskih parametara odvijale su se prema standardiziranim metodama u svakom od lokalnih bolničkih laboratorija. Tijekom studije bolesnici su uzimali LT4 prema prethodno dogovorenom režimu sve dok nije dogovoren novi vremenski način uzimanja na kontrolnom pregledu.

U ovoj studiji korištene su samo generičke paralele LT4, poput Euthyrox®-a (Merck), Letrox®-a (Berlin-Chemie AG) i Tyraq®-a (Pliva), s obzirom na činjenicu da originalni oblik nije dostupan na hrvatskom tržištu. Važno je za istaknuti kako je većina bolesnika, točnije čak 72 %, koristila tablete koje sadrže laktozu kao pomoćnu tvar pod zaštićenim imenom Euthyrox®, što je ujedno i jedno od ograničenja studije, s obzirom na to da je za očekivati kako određeni broj bolesnika ima laktoznu intoleranciju koja je dobro dokumentirani čimbenik koji negativno utječe na apsorpciju LT4.

Klinički i laboratorijski podaci korišteni su za procjenu sigurnosti bolesnika i mogućnost sudjelovanja u istraživanju te je potrebna evaluacija bila obavljena tijekom svakog kontrolnog pregleda.

Bolesnici su prilikom uključivanja i kontrolnih pregleda ispunjavali upitnik koji je posebno dizajniran za potrebe ove studije. Taj je upitnik imao za cilj ispitati prehrambene navike bolesnika uključenih u studiju, budući da se pokazalo kako određene namirnice poput soje, grejpa i prehrambenih vlakana imaju utjecaj na apsorpciju LT4. Upitnik je također, sadržavao pitanja vezana za opće osobine bolesnika poput težine, visine i dobi te je i ispitao koliko dugo su bolesnici uzimali LT4. Bolesnici su također pitani koje sve lijekove, OTC lijekove i dodatke prehrani koriste, budući da za određene pripravke postoje dokazi koji upućuju na njihov negativan utjecaj na apsorpciju LT4. Stoga je jedno pitanja u upitniku bilo posvećeno i tom problemu. Također su napravljene dodatne analize vezane za lijekove, OTC lijekove i prehrambene namirnice, za koje postoje nejasni dokazi koji upućuju na njihov utjecaj na apsorpciju LT4.

**Primjer upitnika:**

Datum:

Ime:

Prezime:

Dob:

Visina:

Tjelesna težina:

Kontakt u svrhu provjere suradljivosti (telefon/mobitel/e-mail)

**Zaokružite zaštićeno ime levotiroksina kojeg uzimate :**

1. Euthyrox®
2. Letrox®
3. Tyraq®

**Navedite dozu lijeka koju uzimate:****Na koji način glavnom uzimate levotiroksin (Euthyrox®, Letrox®, Tyraq®) u odnosu hranu i piće (kava, sokovi)?**

1. pola sata prije doručka i kave
2. više od pola sata prije doručka i kave
3. 20 minuta unutar doručka i kave
4. uzimam lijek kad se sjetim, neovisno o dobu dana i jelu
5. neki drugi način \_\_\_\_\_

**Soju konzumirate:**

1. 2 do 3 puta mjesečno
2. jednom tjedno
3. svaki dan
4. uopće ne konzumiram soju

**Grejp konzumirate:**

1. 2 do 3 puta mjesečno
2. jednom tjedno
3. svaki dan
4. uopće ne konzumiram grejp

**Hranu bogatu prehrambenim vlaknima (povrće, voće) konzumirate:**

1. 2 do 3 puta mjesečno
2. jednom tjedno
3. svaki dan
4. uopće ne konzumiram granu bogatu prehrambenim vlaknima

**Najviše bi vam odgovaralo da levotiroksin (Euthyrox®, Letrox®, Tyraq®) uzimate:**

1. ujutro pola sata prije doručka
2. prije spavanja
3. jedan sat prije glavnog obroka
4. svejedno mi je.

**Koliko dugo uzimate levotiroksin (Euthyrox®, Letrox®, Tyraq®)?****Zaboravio/la sam uzeti lijek:**

1. Prošli tjedan
2. Prije 1-2 tjedna
3. Prije 2-4 tjedna
4. Prije 1-3 mjeseca
5. Prije više od 3 mjeseca
6. Nikada ne zaboravim uzeti lijek

**Zbog kojeg razloga ne želite sudjelovati u studiji? (ako želite sudjelovati ostavite prazno)****Navedite koje sve lijekove (na recepti i u slobodnoj prodaji) i dodatke prehrani (vitamini, minerali i sl) koristite te približno vrijeme kada ih uzimate.**

### 3.3 Ishodi studije

Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj vremena uzimanja LT4 na serumsku koncentraciju TSH te koncentracije fT4 i fT3 (primarni cilj). Sekundarni je cilj ovog istraživanja bio ispitati utjecaj vremena uzimanja LT4 na lipidni status (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol). Nadalje, ispitana je i varijabilnost vrijednosti hormona štitnjače i lipidnog statusa bolesnika nakon različitih vremenskih načina uzimanja lijeka. Uz to, ispitano je postoje li razlike u postotku bolesnika koji se nalazi u referentnom intervalu traženih parametara, nakon različitih vremena uzimanja LT4. Nadalje, ispitan je utjecaj vremenskog slijeda različitih perioda provođenja studije na promatrane parametre hormona štitnjače i lipidnog statusa. Studijom je također, ispitan utjecaj određenih prehrambenih namirnica (soje, grejpa i prehrambenih vlakana) kao i lijekova (antagonisti H<sub>2</sub> receptora, inhibitori protonske pumpe, statini, fibrati, Ω-3 masne kiseline) na apsorpciju LT4 gledanu kroz tri različita vremenska režima uzimanja.

### 3.4 Statističke metode

Analiza veličine uzorka temeljena je na usporedbi vrijednosti TSH između dva pojedina vremenska načina uzimanja LT4 T-testom za zavisne uzorke. Razlika u vrijednostima TSH od 1,0 mIU/L smatrana je klinički značajnom na osnovi prethodno objavljenih podataka [169]. S obzirom na to da su analizirana tri različita vremenska načina uzimanja LT4, prisutne su tri istovremene usporedbe te smo pogrešku tipa 1 postavili na razinu 0,0166 u skladu s Bonferronijevom prilagodbom (za statistički značajan rezultat na razini  $P < 0,05$  za tri istovremene usporedbe bila bi potrebna granična P vrijednost od  $0,05/3 = 0,0166$  za svaku usporedbu). Pogreška tipa II postavljena je na razinu 0,1 (90 % snage). Ostali potrebni podaci (standardna devijacija razlike) dobiveni su iz vlastitih pilot podataka te je standardna devijacija razlika iznosila 2,28. Na temelju navedenih ulaznih parametara, izračunat je minimalni potrebni broj bolesnika koji je iznosio 74 bolesnika.

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. S obzirom da parametri funkcije štitnjače i parametri statusa lipida nisu bili normalno distribuirani, za sve analize korišteni su neparametrijski testovi. Ove i druge ne-normalno distribuirane numeričke varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*, IQR).

Numeričke varijable koje su pratile normalnu distribuciju prikazane su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Kategorijske varijable prikazane su kao omjer i postotak.

Za usporedbu karakteristika ispitanika između podskupina u pojedinačnim vremenskim točkama mjerenja korišteni su Mann Whitney U test za ne-normalno distribuirane numeričke varijable, T test za nezavisne uzorke za normalno distribuirane numeričke varijable i  $X^2$  (hi kvadrat) / Fisherov test za kategorijske varijable. Korelacija između numeričkih varijabli testirana je Spearmanovom korelacijom, a za opis povezanosti korišten je Spearmanov koeficijent korelacije Rho.

Parametri funkcije štitnjače i parametri lipidnog statusa uspoređeni su između različitih vremenskih točaka (drugačiji tretmani) koristeći Friedmanov ANOVA test za ponovljene mjere. U slučaju ukupno statistički značajne razlike između vremenskih točaka korišten je naknadni test prema Conoveru za utvrđivanje između kojih se pojedinih točaka razlika nalazi. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

Varijabilnost pojedinih mjerenja u određenim vremenskim točkama izražena je kao koeficijent varijacije (omjer između standardne devijacije i aritmetičke sredine) i uspoređena je između vremenskih točaka koristeći Brown-Forsythe varijantu Leveneovog testa. P vrijednosti  $<0,0166$  (prema Bonferroni korekciji za tri usporedne usporedbe) smatrane su se statistički značajnim. Postotak ispitanika s pojedinim mjerenjima unutar referentnog raspona za pojedine parametre uspoređen je između pojedinih vremenskih načina uzimanja LT4 koristeći McNemarov test. Za sve analize upotrijebljen je statistički program MedCalc, verzija 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).



## **4 REZULTATI**

## 4.1 Osobine bolesnika na početku studije

Od 104 bolesnika regrutirana na početku studije, u završnu analizu uključeno je bilo 84 bolesnika (*per protocol*); 13 je bolesnika bilo isključeno jer nisu završili sva tri vremena uzimanja LT4, 4 bolesnika su bila isključena zbog promjene doze LT4, dok je 3 bolesnika bilo isključeno zbog kršenja protokola. Medijan dobi uključenih bolesnika bio je 57 godina (IQR, 44,5 – 67,5), a većina uključenih bolesnika bila je ženskog spola (75/84, 89,3 %). Prosječan indeks tjelesne mase (eng. *Body Mass Index*, BMI) je iznosio  $28,1 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> te je prosječna doza LT4 iznosila 2,6 (IQR, 1,7 – 3,3) µg/BMI m<sup>2</sup>/kg. Uključeni bolesnici bili su uglavnom na dugogodišnjoj terapiji s LT4, a čak je 66,7 % bolesnika koristilo LT4 dulje od 4 godine. Ukupno je 20,2 % bolesnika bilo na terapiji statinima, a osim statina još je 8,3 % bolesnika uzimalo neki drugi lijek za snižavanje lipida u terapiji. Uz to, 9,5 % bolesnika koristilo je lijekove koji snižavaju želučanu kiselinu (IPP ili antagoniste H<sub>2</sub> receptora) te ih je 13,1 % imalo antipsihotik u terapiji. Što se tiče hrane za koju postoje dokazi da utječe apsorpciju LT4, velika većina bolesnika uzimala je prehrambena vlakna (98,8 %), a značajno manji broj konzumirao je soju (4,9 %) i grejp (13,4 %). Statističkom je analizom utvrđeno da za gotovo sve parametre (osim visine i vrijednosti fT3), nije bilo statistički značajne razlike između spolova. Zabilježene statistički značajne razlike između vrijednosti fT3 vjerojatno su posljedica lažnog statističkog nalaza čija se vjerojatnost značajno povećava s povećanjem broja subanaliza, dok je razlika u visini očekivana. Početne karakteristike bolesnika stratificirane po spolu prikazane su u Tablici 6. Analiza početne vrijednosti hormona štitnjače pokazala je kako je prilikom uključanja 89,3 % bolesnika imalo vrijednosti TSH u referentnom rasponu, dok je 95,8 % imalo fT4 i 90,9 % fT3 vrijednosti u referentom intervalu (Tablica 7.). Međutim, vrijednosti triglicerida bile su regulirane u samo 64,5 % bolesnika, dok su vrijednosti LDL - kolesterola bile regulirane kod 39 % bolesnika, ukupnog kolesterola kod 50,6 % i HDL - kolesterola kod 80,5 % bolesnika (Tablica 8.).

**Tablica 6.** Početne karakteristike bolesnika.

	Ukupno	Muškarci	Žene	P vrijednost
Broj bolesnika	84	10,7 %	89,3 %	-
Dob	57,0 IQR (44,5 – 67,5)	59,0 IQR (24,0 – 63,0)	56,5 IQR (45,0 – 68,0)	0,514
<65	71,1 %	77,8 %	70,3 %	1,000
≥65	28,9 %	22,2 %	29,7 %	
Visina (cm)	165,7 ±8,7	177,8 ±9,2	164,4 ±7,6	<0,001*
Težina (kg)	76,8 ±13,5	83,8 ±10,6	76,0 ±13,6	0,100
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 ± 4,9	26,7 ± 4,7	28,3 ± 4,9	0,401
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
<18,5	1,3 %	0,0 %	1,4 %	0,383
18,5 – 24,9	25,0 %	50,0 %	22,2 %	
25 – 29,9	41,3 %	25,0 %	43,1 %	
≥30	32,5 %	25,0 %	33,3 %	
Statini u terapiji	20,2 %	33,3 %	18,7 %	0,378
Drugi lijek za snižavanje lipida u terapiji	8,3 %	22,2 %	6,7 %	0,162
IPP ili antagonist H <sub>2</sub> receptora u terapiji	9,5 %	11,1 %	9,3 %	1,000
Antipsihotik u terapiji	13,1 %	11,1 %	13,3 %	1,000
Konsumira soju	4,9 %	0,0 %	5,5 %	1,000
Konsumira grejp	13,4 %	12,5 %	13,5 %	1,000
Prehrambena vlakna	98,8 %	100,0 %	98,6 %	1,000
Prosječna doza LT4 μg /BMI m <sup>2</sup> /kg	2,6 IQR (1,7 – 3,3)	2,8 IQR (1,8 – 3,5)	2,6 IQR (1,7 – 3,3)	0,887
Duljina uzimanja LT4 (godine)	6,0 IQR (3,0 – 9,0)	4,0 IQR (2,0 – 12,5)	6,0 IQR (3,0 – 9,0)	0,856
Duljina uzimanja LT4 (god.)				
<1 godine	5,1 %	0,0 %	5,7 %	0,192
1-4 godine	8,2 %	50,0 %	25,7 %	
4-9 godine	43,6 %	12,5 %	47,1 %	
>10 godine	23,1 %	37,5 %	21,4 %	
TSH (mIU/L)	2,0 IQR (1,2 – 2,8)	2,3 IQR (1,6 – 4,0)	2,0 IQR (1,2 – 2,8)	0,269
fT4 (pmol/L)	15,6 IQR (13,6 – 17,3)	15,2 IQR (14,0 – 16,3)	15,6 IQR (13,5 – 17,4)	0,718
fT3 (pmol/L)	4,5 IQR (4,1 – 5)	5,6 IQR (4,8 – 5,8)	4,4 IQR (4,1 – 4,9)	0,002*
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 IQR (1,0 – 2,1)	1,0 IQR (0,9 – 1,5)	1,4 IQR (1,0 – 2,3)	0,055
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,1 IQR (4,6 – 6,3)	4,6 IQR (4,0 – 6,1)	5,2 IQR (4,7 – 6,3)	0,194
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,4 IQR (1,2 – 1,7)	1,3 IQR (1,1 – 1,4)	1,4 IQR (1,2 – 1,7)	0,121
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,2 IQR (2,7 – 4,3)	3,5 IQR (2,7 – 3,8)	3,2 IQR (2,8 – 4,3)	0,833

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišteni su Mann Whitney U test, T test za nezavisne uzorke i X<sup>2</sup> test.

IQR- medijan interkvartilnog raspona s pripadajućim vrijednostima 95 % intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI)

**Tablica 7.** Udio bolesnika (%) čije su serumske koncentracije parametra funkcije štitnjače na početku studije bile unutar referentnih vrijednosti.

	Ukupno u referentnom intervalu	Muškarci u referentnom intervalu	Žene u referentnom intervalu	P vrijednost
TSH (mIU/L)	89,3 %	88,9 %	89,3 %	1,000
fT4 (pmol/L)	95,8 %	88,9 %	96,8 %	0,334
fT3 (pmol/L)	90,9 %	88,9 %	91,2 %	1,000

Korišteni su Mann Whitney U test, T test za nezavisne uzorke i  $X^2$  test.

**Tablica 8.** Udio bolesnika (%) čije su serumske koncentracije parametara lipidnog statusa na početku studije bile unutar referentnih vrijednosti.

	Ukupno u referentnom intervalu	Muškarci u referentnom intervalu	Žene u referentnom intervalu	P vrijednost
Trigliceridi (mmol/L)	64,5 %	66,7 %	64,2 %	1,000
Ukupni kolesterol (mmol/L)	50,6 %	66,7 %	48,5 %	0,481
HDL - kolesterol (mmol/L)	80,5 %	88,9 %	79,4 %	0,680
LDL - kolesterol (mmol/L)	39,0 %	44,4 %	38,2 %	0,730

Korišteni su Mann Whitney U test, T test za nezavisne uzorke i  $X^2$  test.

## 4.2 Primarni ishod

Kako bi se ispitalo, utječu li različita vremena uzimanja LT4 na hormonski status štitnjače, uspoređeni su rezultati mjerenja serumskih koncentracija TSH, fT4 i fT3 nakon svakog pojedinog vremenskog načina uzimanja. Njihovom statističkom obradom utvrđeno je da nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima TSH, fT4 ili fT3 kada su uspoređivane vrijednosti dobivene nakon svakog od tri vremenska načina primjene LT4 i početnih vrijednosti ( $P > 0,05$  za sve usporedbe) (Tablica 9.; Slika 2).

Međutim, serumske su koncentracije TSH su bile statistički neznačajno niže nakon režima A u usporedbi s ostalim vremenskim režimima uzimanja (B i C) s interkvartilnim rasponima pomaknutim prema gore u režimima B (1,4-3,3) i C (1,3-3,4) u usporedbi s režimom A (1,1- 3,2).

S obzirom na to da vrijednosti 95 % CI medijana razlika vrijednosti TSH između početnih vrijednosti i onih određenih nakon pojedinih načina uzimanja nisu dostigle vrijednost od 1 mIU/L, što je smatrano klinički značajnim na osnovi prethodno objavljenih podataka [169], može se zaključiti da su svi načini uzimanja bili neinferiorni u odnosu na početne vrijednosti u vidu TSH (Tablica 10.).

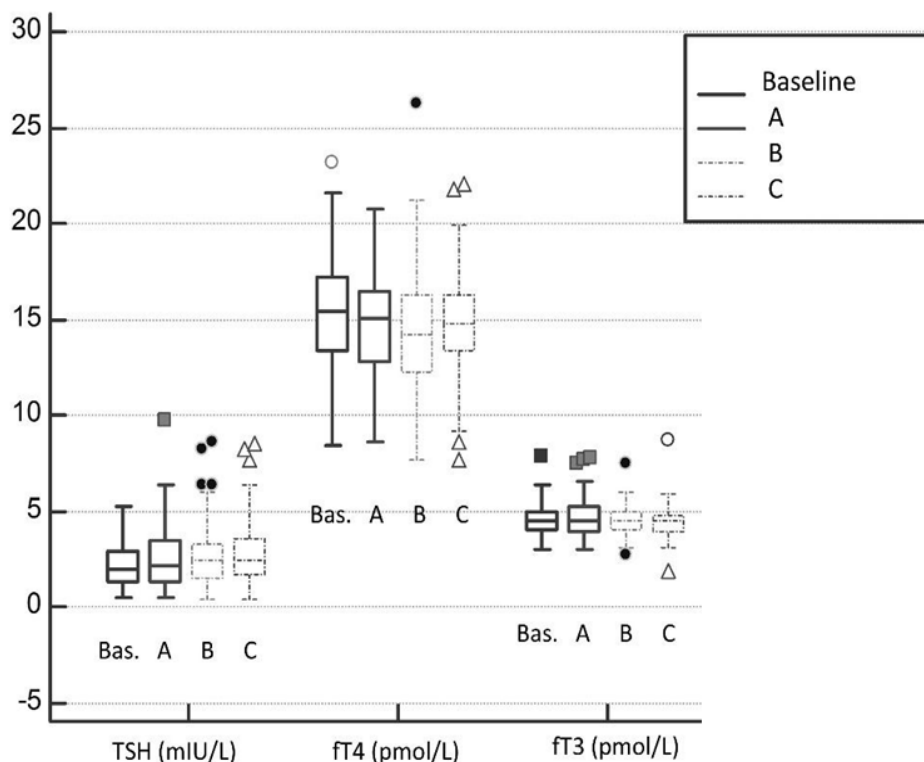
Budući da je stabilnost terapije kod bolesnika na nadomjesnoj terapiji s LT4 iznimno važna, jedan do ciljeva studije bio je ispitati razlike u varijabilnosti hormona štitnjače (TSH, fT4, fT3) nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4. Rezultati su pokazali kako nije bilo statistički značajne razlike u varijabilnosti TSH, fT4, ili fT3 prilikom međusobne usporedbe podataka drugačijih vremenski načina uzimanja LT4 ( $P > 0,05$  /  $> 0,0166$  za sve usporedbe) (Tablica 11.). Osim toga, nije utvrđena statistički značajna razliku u postotku ispitanika s vrijednostima TSH, fT4 i fT3 unutar referentnog raspona, između pojedinih vremenskih načina uzimanja LT4 ( $P > 0,05$  /  $> 0,0166$ ) za sve usporedbe (Tablica 12.).

**Tablica 9.** Serumske koncentracije parametara funkcije štitnjače nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

	Početne vrijednosti	Režim A	Režim B	Režim C	P vrijednost
TSH (mIU/L)	2,0 (1,2 – 2,8)	1,9 (1,1 – 3,2)	2,3 (1,4 – 3,3)	2,2 (1,3 – 3,4)	0,193
fT4 (pmol/L)	15,6 (13,6 – 17,3)	15,1 (12,9 – 16,6)	14,3 (12,4 – 16,5)	14,9 (13,4 – 16,9)	0,145
fT3 (pmol/L)	4,5 (4,1 – 5,0)	4,5 (4,0 – 5,2)	4,6 (4,1 – 5,0)	4,5 (4,0 – 5,0)	0,793

Korišten je Friedmanov ANOVA test za uparene uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.



**Slika 2.** Serumske koncentracije parametara funkcije štitnjače nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4, prikazane kao medijani IQR  
Simboli (točka, trokut, kvadrat) predstavljaju izvanjsko/dalekometno mjerenje i automatski su nacrtani statističkim programom.

**Tablica 10.** Medijani razlika između početnih vrijednosti TSH i onih izmjerenih nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja

	Početne vrijednosti vs Režim A	Početne vrijednosti vs Režim B	Početne vrijednosti vs Režim C
TSH (mIU/L)	-0,017 (-0,400 – 0,192)	-0,325 (-0,562 – 0,023)	-0,260 (-0,475 – 0,000)

U zagradama se nalaze vrijednosti 95 % CI

**Tablica 11.** Koeficijenti varijacije ispitivanih parametara funkcije štitnjače i njihova usporedba nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

	Režim A	Režim B	Režim C	P vrijednost A vs. B	P vrijednost A vs. C	P vrijednost B vs. C
TSH (mIU/L)	71,74 %	69,35 %	71,21 %	0,652	0,463	0,771
fT4 (pmol/L)	19,91 %	22,19 %	19,68 %	0,551	0,928	0,558
fT3 (pmol/L)	20,09 %	15,72 %	18,81 %	0,055	0,162	0,714

Korišten je Leveneov test, varijanta prema Brown-Forsytheu.

**Tablica 12.** Udio bolesnika (%) s vrijednostima ispitivanih parametara funkcije štitnjače koji su bili unutar referentnog raspona nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 i njihova međusobna usporedba.

	Režim A	Režim B	Režim C	P vrijednost A vs. B	P vrijednost A vs. C	P vrijednost B vs. C
TSH (mIU/L)	85,7 %	79,8 %	77,4 %	0,275	0,108	0,637
fT4 (pmol/L)	88,0 %	94,0 %	95,2 %	0,166	0,058	0,705
fT3 (pmol/L)	90,4 %	95,2 %	94,0 %	0,102	0,317	0,655

Korišten je McNemarov test.

### 4.3 Sekundarni ishod

Kao sekundarni ishod studije ispitano je utječe li vrijeme uzimanja LT4 na lipidni status, mjerenjem serumskih koncentracija triglicerida, HDL-, LDL- i ukupnog kolesterola. Statističkom obradom rezultata utvrđeno je da nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima niti jednog od mjerenih parametara između svih vremenskih načina uzimanja LT4 i početnih vrijednosti ( $P > 0,05$  za sve usporedbe) (Tablica 13. i Slika 3.).

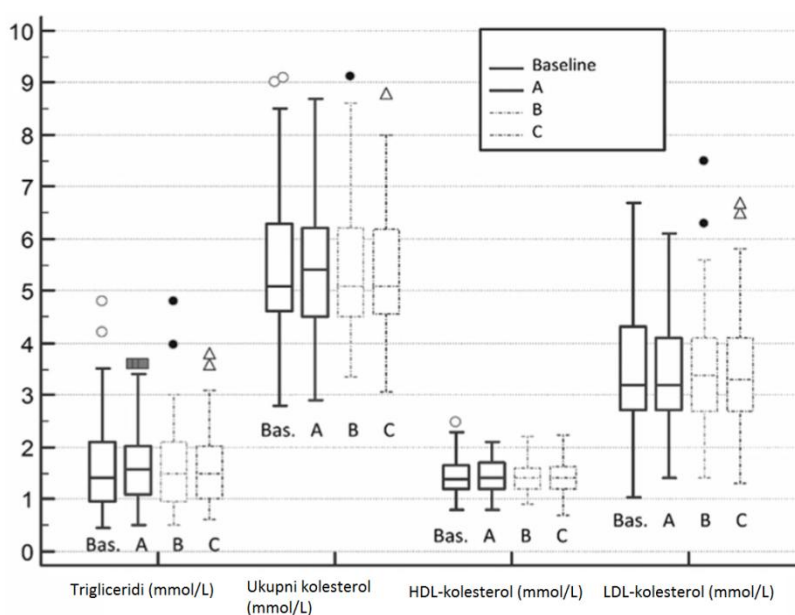
Jedan od ciljeva studije je bio ispitati i varijabilnost parametara lipidnog statusa (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol) nakon različitih vremenskih načina uzimanja. Rezultati su pokazali kako nije bilo statistički značajne razlike u varijabilnosti vrijednosti triglicerida, HDL-, LDL- ili ukupnog kolesterola prilikom usporedbe podataka između svih vremenskih načina uzimanja LT4 ( $P > 0,05$  /  $> 0,0166$  za sve usporedbe) (Tablica 14.). Osim toga, nije pronađena statistički značajna razlika u postotku ispitanika s vrijednostima triglicerida, HDL-, LDL- i ukupnog kolesterola unutar referentnog raspona između pojedinih vremenskih načina uzimanja LT4 ( $P > 0,05$  /  $> 0,0166$ , za sve usporedbe) (Tablica 15.).

**Tablica 13.** Serumske koncentracije parametara lipidnog statusa nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

	Početne vrijednosti	Režim A	Režim B	Režim C	P vrijednost
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,6 (1,1 – 2,2)	1,5 (1 – 2,1)	1,5 (1,1 – 2,1)	0,213
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,1 (4,6 – 6,3)	5,4 (4,5 – 6,3)	5,2 (4,5 – 6,2)	5,2 (4,6 – 6,2)	0,506
HDL - kolesterol (mmol/L)	1,4 (1,2 – 1,7)	1,4 (1,2 – 1,7)	1,4 (1,2 – 1,6)	1,4 (1,2 – 1,7)	0,177
LDL - kolesterol (mmol/L)	3,2 (2,7 – 4,3)	3,2 (2,8 – 4,1)	3,4 (2,8 – 4,1)	3,3 (2,7 – 4,1)	0,696

Korišten je Friedmanov ANOVA test za uparene uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.



**Slika 3.** Serumske koncentracije parametara lipidnog statusa nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4 prikazane kao medijani IQR  
 Posebni simboli (točka, trokut, kvadrat) predstavljaju izvanjsko/dalekometno mjerenje i automatski su nacrtani statističkim programom



**Tablica 14.** Koeficijenti varijacije ispitivanih parametara lipidnog statusa i njihova usporedba nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

	Režim A	Režim B	Režim C	P vrijednost A vs. B	P vrijednost A vs. C	P vrijednost B vs. C
Trigliceridi (mmol/L)	47,27 %	48,75 %	44,03 %	0,474	0,476	0,386
Ukupni kolesterol (mmol/L)	22,98 %	23,53 %	22,57 %	0,612	0,688	0,723
HDL - kolesterol (mmol/L)	22,38 %	22,07 %	21,83 %	0,510	0,497	0,627
LDL - kolesterol (mmol/L)	31,98 %	32,00 %	30,70 %	0,628	0,660	0,606

Korišten je Leveneov test, varijanta prema Brown-Forsytheu.

**Tablica 15.** Udio bolesnika (%) s vrijednostima ispitivanih parametara lipidnog statusa unutar referentnog raspona nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 i njihova međusobna usporedba.

	Režim A	Režim B	Režim C	P vrijednost A vs. B	P vrijednost A vs. C	P vrijednost B vs. C
Trigliceridi (mmol/L)	61,3 %	51,2 %	61,4 %	0,117	0,827	0,178
Ukupni kolesterol (mmol/L)	40,7 %	45,1 %	45,8 %	0,096	0,285	0,808
HDL - kolesterol (mmol/L)	80,0 %	82,9 %	84,3 %	0,739	0,366	0,317
LDL - kolesterol (mmol/L)	39,5 %	39,0 %	45,8 %	1,000	0,134	0,157

Korišten je McNemarov test.

#### **4.4 Hormoni štitnjače i lipidni status nakon različitih perioda provođenja studije**

Ovom studijom željelo se ispitati ima li vremenski slijed različitih perioda provođenja studije utjecaja na promatrane parametre hormona štitnjače i lipidnog statusa. Ova analiza omogućava uvid u mogući pad adherencije tijekom trajanja studije, što je bio potencijalni rizik zbog duljine trajanja studije.

Analize su pokazale kako nije bilo statistički značajne razlike ( $P > 0,05$  za sve usporedbe) za parametre funkcije štitnjače promatrane kroz vrijednosti TSH ( $P = 0,205$ ), fT4 ( $P = 0,777$ ), fT3 ( $P = 0,576$ ) kao ni za parametre lipidnog statusa promatrane kroz vrijednosti triglicerida ( $P = 0,408$ ), ukupnog kolesterola ( $P = 0,681$ ), HDL - kolesterola ( $P = 0,325$ ) i LDL - kolesterola ( $P = 0,731$ ), između tri različita perioda studije i početnih vrijednosti. Posljedično se može zaključiti kako vremenski slijed različitih perioda u studiji nije imao utjecaja na rezultate.

#### **4.5 Utjecaj prehrambenih namirnica na hormone štitnjače i lipidni status tijekom različitih vremenskih načina uzimanja levotiroksina**

Kako bi se utvrdilo je li tijekom studije konzumiranje pojedinih prehrambenih namirnica utjecalo na apsorpciju LT4, a time i na hormonski status štitnjače (TSH, fT4, fT3) te na lipidni status (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol), analizirani su podaci vezani za konzumaciju prehrambenih namirnica. Podaci su dobiveni iz upitnika koji je kreiran za potrebe ove studije kojim je ispitivan utjecaj prehrambenih namirnica (soje, grejpa i prehrambenih vlakana), budući da za ove namirnice postoje dokazi o njihovom utjecaju na apsorpciju LT4. Upitnik je popunilo 57 bolesnika što čini 67,8 % od ukupnog broja bolesnika uključenih u završnu analizu.

Dodatne analize pokazale su kako soja, grejp, i prehrambena vlakna uglavnom nemaju utjecaj na parametre funkcije štitnjače promatrane kroz vrijednosti TSH (Tablica 16.), fT4 (Tablica 17.), fT3 (Tablica 18.), kao ni na lipidni status promatran kroz vrijednosti triglicerida (Tablica 19.), ukupnog kolesterola (Tablica 20.), HDL- kolesterola (Tablica 21.) i LDL- kolesterola (Tablica 22.), nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4 ( $P > 0,05$  za sve analize).

Jedina značajna razlika primijećena je kod bolesnika koji su uzimali grejp s obzirom na to da je kod tih bolesnika zabilježeno statistički značajno povišenje vrijednosti fT4 tijekom jutarnjeg uzimanja u odnosu na uzimanje navečer (P=0,031) (Tablica 17.). Navedena razlika u vrijednostima fT4 tijekom drugačijih vremenskih načina uzimanja, biološki se ne može objasniti te je vjerojatno rezultat lažnog pozitivnog rezultata koji se javlja prilikom provođenja brojnih subanaliza. Treba napomenuti da su ove analize eksploratorne i ograničene malim brojem bolesnika u pojedinim podskupinama te pate od problema višestrukih usporedbi (inflacija pogreške tipa I / povećane vjerojatnosti lažnih pozitivnih nalaza), pa ih stoga treba tumačiti s oprezom.

**Tablica 16.** Utjecaj prehrambenih namirnica na serumsku koncentraciju TSH nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	TSH Režim A	TSH Režim B	TSH Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Konzumira soju	1,56 (1,32 – 2,25)	0,63 (0,49 – 1,21)	1,49 (0,69 – 2,65)	0,536	-
Konzumira soju NE	2,00 (1,10 – 3,34)	2,50 (1,43 – 3,38)	2,20 (1,27 – 3,36)	0,408	-
Konzumira grejp	2,03 (1,03 – 3,53)	3,07 (0,84 – 5,39)	2,17 (1,25 – 3,79)	0,239	-
Konzumira grejp NE	1,78 (1,10 – 3,03)	2,38 (1,40 – 3,23)	2,20 (1,26 – 3,34)	0,659	-
Prehrambena vlakna	1,83 (1,10 – 3,05)	2,38 (1,40 – 3,26)	2,17 (1,25 – 3,35)	0,567	-
Prehrambena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 17.** Utjecaj prehrambenih namirnica na serumsku koncentraciju fT4 nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	fT4 Režim A	fT4 Režim B	fT4 Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Konzumira soju	16,65 (14,80 – 18,50)	18,25 (14,05 – 20,90)	16,30 (14,78 – 18,90)	0,824	-
Konzumira soju NE	15,10 (12,69 – 16,55)	14,25 (12,5 – 16,35)	14,90 (13,40 – 16,55)	0,119	-
<b>Konzumira grejp</b>	<b>15,82</b> <b>(14,80 – 17,95)</b>	<b>14,08</b> <b>(14,23 – 16,38)</b>	<b>14,70</b> <b>(14,13 – 17,13)</b>	<b>0,031*</b>	<b>A vs C</b>
Konzumira grejp NE	14,98 (12,67 – 16,5)	14,09 (12,2 – 16,40)	15,10 (13,40 – 16,50)	0,135	-
Prehrambena vlakna	15,10 (12,75 – 16,65)	14,25 (12,5 – 16,45)	14,95 (13,40 – 16,80)	0,155	-
Prehrambena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 18.** Utjecaj prehrambenih namirnica na serumsku koncentraciju fT3 nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	fT3 Režim A	fT3 Režim B	fT3 Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Konzumira soju	4,10 (3,85 – 4,29)	4,43 (4,15 – 4,93)	4,46 (3,90 – 4,96)	0,084	-
Konzumira soju NE	4,60 (4,03 – 5,21)	4,60 (4,10 – 5,00)	4,50 (4,00 – 4,99)	0,550	-
Konzumira grejp	3,86 (3,55 – 5,03)	4,17 (3,92 – 4,95)	4,40 IQR (3,97 – 4,74)	0,938	-
Konzumira grejp NE	4,61 (4,10 – 5,27)	4,60 (4,16 – 5,03)	4,50 (4,00 – 5,00)	0,550	-
Prehrambena vlakna	4,50 (4,00 – 5,20)	4,60 (4,10 – 5,00)	4,50 (4,00 – 4,99)	0,765	-
Prehrambena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 19.** Utjecaj prehrambenih namirnica na serumsku koncentraciju triglicerida nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	Trigliceridi Režim A	Trigliceridi Režim B	Trigliceridi Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Konzumira soju	1,38 (1,17 – 1,77)	1,70 (1,10 – 1,81)	1,68 (1,13 – 2,00)	0,790	-
Konzumira soju NE	1,06 (1,10 – 2,19)	1,50 (1,00 – 2,10)	1,50 (1,09 – 2,10)	0,344	-
Konzumira grejp	1,53 (0,90 – 2,10)	1,39 (0,90 – 2,59)	1,00 (0,80 – 2,38)	0,835	-
Konzumira grejp NE	1,59 (1,10 – 2,17)	1,62 (1,00 – 2,10)	1,50 (1,20 – 2,10)	0,229	-
Prehrambena vlakna	1,59 (1,10 – 2,17)	1,62 (1,00 – 2,10)	1,50 (1,09 – 2,10)	0,300	-
Prehrambena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 20.** Utjecaj prehrambenih namirnica na serumsku koncentraciju ukupnog kolesterola nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	Ukupni kolesterol Režim A	Ukupni kolesterol Režim B	Ukupni kolesterol Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Konsumira soju	4,85 (4,26 – 5,70)	4,80 (4,45– 5,85)	4,57 (4,37 – 5,35)	0,536	-
Konsumira soju NE	5,45 (4,50 – 6,36)	5,29 (4,50 – 6,20)	5,41 (4,65 – 6,20)	0,179	-
Konsumira grejp	5,40 (4,50 – 6,03)	4,70 (4,48– 5,70)	5,10 (4,18 – 5,65)	0,974	-
Konsumira grejp NE	5,40 (4,50 – 6,45)	5,29 (4,50 – 6,20)	5,30 (4,60 – 6,20)	0,136	-
Prehrambena vlakna	5,40 (4,50 – 6,31)	5,24 (4,50 – 6,20)	5,30 (4,57– 6,20)	0,108	-
Prehrambena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 21.** Utjecaj prehrambenih namirnica na serumsku koncentraciju HDL-kolesterola nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	HDL-kolesterol Režim A	HDL-kolesterol Režim B	HDL-kolesterol Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Konsumira soju	1,30 (1,11 – 1,55)	1,35 (1,11 – 1,75)	1,21 (1,12 – 1,47)	0,364	-
Konsumira soju NE	1,40 (1,20 – 1,70)	1,40 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,60)	0,229	-
Konsumira grejp	1,20 (1,13 – 1,65)	1,39 (1,23 – 1,63)	1,05 (1,15 – 1,60)	0,472	-
Konsumira grejp NE	1,40 (1,23 – 1,70)	1,40 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,66)	0,317	-
Prehrambena vlakna	1,40 (1,20 – 1,70)	1,04 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,64)	0,151	-
Prehrambena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.



**Tablica 22.** Utjecaj prehrabnenih namirnica na serumsku koncentraciju LDL-kolesterola nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

Podskupina	LDL-kolesterol Režim A	LDL-kolesterol Režim B	LDL-kolesterol Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4
Konzumira soju	3,05 (2,93 – 4,25)	3,69 (3,04 – 4,05)	2,85 (2,50 – 3,52)	0,178	-
Konzumira soju NE	3,27 (2,81 – 4,15)	3,40 (2,80 – 4,25)	3,35 (2,78 – 4,10)	0,704	-
Konzumira grejp	3,05 (2,65 – 3,68)	2,81 (2,53 – 3,85)	3,30 (2,88 – 3,83)	0,900	-
Konzumira grejp NE	3,22 (2,84 – 4,15)	3,40 (2,85 – 4,4)	3,30 (2,70 – 4,15)	0,602	-
Prehrabnena vlakna	3,22 (2,81 – 4,15)	3,40 (2,80 – 4,16)	3,30 (2,70 – 4,10)	0,560	-
Prehrabnena vlakna NE	-	-	-	-	-

\*statistički značajno na razini  $P < 0,05$ . Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

## 4.6 Analiza pojedinih podskupina

S ciljem ispitivanja mogućih razlika u apsorpciji LT4 u određenim podskupinama bolesnika, obavljene su dodatne analize primarnog ishoda promatranog kroz serumske koncentracije TSH (Tablica 23.), fT4 (Tablica 24.), fT3 (Tablica 25.) te sekundarnog ishoda promatranog kroz serumske koncentracije triglicerida (Tablica 26.), ukupnog kolesterola (Tablica 27.), HDL- kolesterola (Tablica 28.) i LDL- kolesterola (Tablica 29.), unutar sljedećih podskupina:

- muški spol
- ženski spol
- bolesnici stariji od 65 godina
- bolesnici s  $BMI \leq 30$
- bolesnici s  $BMI > 30$
- bolesnici koji uzimaju/ne uzimaju druge lijekove za smanjenje lipida ( $\Omega$ -3 masne kiseline ( $\Omega$ M3), fenofibrat)
- bolesnici koji uzimaju/ne uzimaju IPP ili antagoniste  $H_2$  receptora
- bolesnici koji uzimaju/ne uzimaju statine

Subanalize nisu pokazale statistički značajnu razliku ni u primarnom ni u sekundarnom ishodu između analiziranih podskupina ( $P > 0,05$  za sve analize), osim u podskupini bolesnika s  $BMI \leq 30$ , kod kojih je uočena je statistički značajna razlika u HDL- kolesterolu ( $P = 0,027$ ) i trigliceridima ( $P = 0,041$ ). Ovi rezultati upućuju na nepovoljan učinak večernjeg uzimanja lijeka na lipidni status bolesnika (Tablica 26. i 28.).

Ipak, treba napomenuti da su ove analize eksploratorne i ograničene malim brojem bolesnika u pojedinim podskupinama te pate od problema višestrukih usporedbi (inflacija pogreške tipa I / povećane vjerojatnosti lažnih pozitivnih nalaza), pa ih stoga treba tumačiti s oprezom.

**Tablica 23.** Razlike u serumskim koncentracijama TSH nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podskupina	TSH Režim A	TSH Režim B	TSH Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4 na razini P<0,05
Muški spol	3,00 (1,94 – 4,05)	2,90 (2,22 – 3,37)	3,73 (2,28 – 4,64)	0,437	-
Ženski spol	1,74 (1,09 – 3,08)	2,20 (1,40 – 3,29)	2,17 (1,24 – 3,27)	0,433	-
Dob >65 godina	2,63 (1,60 – 3,81)	2,71 (2,15 – 5,33)	2,41 (1,35 – 5,01)	0,388	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	2,27 (1,10 – 3,00)	2,49 (1,41 – 2,73)	2,61 (1,25 – 3,73)	0,860	-
BMI ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	1,70 (1,04 – 3,10)	2,19 (1,39 – 3,34)	2,03 (1,23 – 3,15)	0,361	-
Fibrati i ΩM3u terapiji	2,03 (0,75 – 2,87)	2,20 (0,34 – 2,99)	2,71 (0,83 – 3,70)	0,096	-
Fibrati i ΩM3nisu u terapiji	1,78 (1,10 – 3,40)	2,38 (1,42 – 3,32)	2,20 (1,27 – 3,36)	0,443	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	1,69 (0,90 – 2,31)	2,12 (1,46 – 3,32)	3,33 (1,20 – 4,20)	0,444	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	1,99 (1,10 – 3,34)	2,43 (1,40 – 3,27)	2,19 (1,26 – 3,35)	0,708	-
Statin u terapiji	2,03 (1,50 – 2,83)	2,48 (1,57 – 3,67)	2,74 (1,72 – 3,91)	0,110	-
Statin nije u terapiji	1,70 (1,05 – 3,28)	2,20 (1,32 – 3,21)	2,17 (1,26 – 3,36)	0,863	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 24.** Razlike u serumskim koncentracijama fT4 nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podgrupa	fT4 Režim A	fT4 Režim B	fT4 Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između modaliteta uzimanja LT4 na razini P<0,05
Muški spol	14,50 (13,60 – 16,90)	14,50 (13,19 – 16,70)	14,80 (13,57 – 17,11)	0,516	-
Ženski spol	15,10 (12,80 – 16,50)	14,25 (12,29 – 16,40)	14,95 (13,4 – 17,00)	0,222	-
Dob >65 godina	15,20 (14,00 – 16,65)	15,50 (13,75 – 17,11)	15,33 (13,70 – 16,65)	0,932	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	14,80 (13,70 – 15,40)	14,05 (13,10 – 15,90)	14,85 (13,40 – 15,80)	0,543	-
BMI ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	15,50 (12,77 – 7,35)	14,60 (12,18 – 16,65)	15,19 (13,4 – 17,23)	0,347	-
Fibrati i ΩM3 u terapiji	14,00 (12,79 – 16,30)	13,80 (12,49 – 16,20)	15,40 (14,57 – 16,40)	0,157	-
Fibrati i ΩM3 nisu u terapiji	15,10 (13,1 – 16,55)	14,40 (12,5 – 16,45)	14,85 (13,34 – 17,05)	0,249	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	14,90 (10,88–6,42)	11,54 (10,20 – 14,05)	13,80 (11,45 – 14,61)	0,062	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	15,10 (13,39–6,65)	14,6 (13,13 – 16,80)	15,30 (13,50 – 17,10)	0,386	-
Statin u terapiji	16,60 (13,65 – 18,13)	15,30 (13,58 – 17,15)	15,60 (13,9 – 17,38)	0,573	-
Statin nije u terapiji	14,83 (12,67 – 16,24)	14,20 (12,12 – 16,20)	14,71 (13,1 – 16,50)	0,248	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 25.** Razlike u serumskim koncentracijama fT3 nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podgrupa	fT3 Režim A	fT3 Režim B	fT3 Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između modaliteta uzimanja LT4 na razini P<0,05
Muški spol	5,20 (4,90 – 5,79)	4,80 (4,63 – 5,16)	5,10 (4,94 – 5,54)	0,054	-
Ženski spol	4,50 (3,90 – 5,09)	4,50 (4,10 – 5,00)	4,44 (4,00 – 4,80)	0,420	-
Dob >65 godina	4,50 (4,03 – 5,03)	4,18 (3,7 – 4,55)	4,30 (3,75 – 4,75)	0,168	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	4,80 (4,12 – 5,28)	4,70 (4,1 – 5,03)	4,44 (4,00 – 4,76)	0,528	-
BMI ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	4,50 (3,89 – 5,11)	4,50 (4,1 – 4,97)	4,50 (4,08 – 4,99)	0,679	-
Fibrati i ΩM3u terapiji	4,30 (4,26 – 5,25)	4,80 (4,13 – 5,15)	4,80 (4,21 – 4,99)	0,797	-
Fibrati i ΩM3 nisu u terapiji	4,60 (3,93 – 5,21)	4,60 (4,10 – 5,00)	4,50 (4,00 – 4,94)	0,629	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	5,07 (4,66 – 5,67)	4,92 (4,15 – 5,27)	4,44 (4,27 – 4,95)	0,652	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	4,50 (4,00 – 5,20)	4,60 (4,10 – 5,00)	4,50 (4,00 – 4,99)	0,679	-
Statin u terapiji	4,30 (4,22 – 5,20)	4,40 (3,91 – 4,88)	4,30 (3,93 – 4,85)	0,744	-
Statin nije u terapiji	4,62 (3,90 – 5,27)	4,60 (4,10 – 5,00)	4,53 (4,08 – 4,99)	0,645	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 26.** Razlike u serumskim koncentracijama trigliceridima nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podgrupa	Trigliceridi Režim A	Trigliceridi Režim B	Trigliceridi Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između modaliteta uzimanja LT4 na razini P<0,05
Muški spol	1,19 (1,09 – 1,95)	1,49 (0,91 – 2,33)	1,40 (1,10 – 2,14)	0,561	-
Ženski spol	1,59 (1,10 – 2,19)	1,55 (1,00 – 2,10)	1,50 (1,07 – 2,10)	0,391	-
Dob >65 godina	1,70 (1,20 – 2,23)	1,70 (1,00 – 2,10)	1,50 (1,30 – 2,03)	0,718	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	1,70 (1,10 – 2,45)	1,70 (1,00 – 2,10)	1,40 (1,00 – 2,00)	0,116	-
<b>BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>1,40 (1,07 – 2,07)</b>	<b>1,40 (0,98 – 2,03)</b>	<b>1,50 (1,19 – 2,10)</b>	<b>0,041*</b>	<b>B vs C</b>
Fibrati i ΩM3u terapiji	2,00 (1,84 – 2,63)	1,83 (1,59 – 2,19)	1,95 (1,6 – 2,54)	0,263	-
Fibrati i ΩM3 nisu u terapiji	1,50 (1,10 – 2,02)	1,50 (0,93 – 2,10)	1,50 (1,01 – 2,09)	0,484	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	1,62 (1,10 – 2,03)	2,01 (1,40 – 2,30)	1,54 (1,45 – 2,18)	0,555	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	1,51 (1,10 – 2,20)	1,50 (1,00 – 2,10)	1,50 (1,04 – 2,10)	0,289	-
Statin u terapiji	2,24 (1,50 – 2,80)	2,10 (1,70 – 2,45)	1,83 (1,50 – 2,10)	0,795	-
Statin nije u terapiji	1,44 (1,07 – 1,90)	1,40 (0,90 – 1,90)	1,43 (1,00 – 2,04)	0,277	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 27.** Razlike u serumskim koncentracijama ukupnog kolesterola nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podgrupa	Ukupni kolesterol Režim A	Ukupni kolesterol Režim B	Ukupni kolesterol Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između modaliteta uzimanja LT4 na razini P<0,05
Muški spol	5,35 (4,43 – 5,90)	5,30 (4,46 – 6,15)	5,49 (4,65 – 6,15)	0,889	-
Ženski spol	5,40 (4,50 – 6,31)	5,15 (4,50 – 6,20)	5,10 (4,60 – 6,20)	0,172	-
Dob >65 godina	5,70 (4,90 – 6,50)	5,55 (5,00 – 6,90)	5,60 (4,70 – 6,40)	0,053	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	5,35 (4,77 – 6,15)	5,10 (4,65 – 6,20)	5,00 (4,40 – 5,90)	0,228	-
BMI ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	5,40 (4,40 – 6,40)	5,24 (4,50 – 6,10)	5,30 (4,60 – 6,30)	0,548	-
Fibrati i ΩM3 u terapiji	5,40 (5,08 – 5,96)	4,90 (4,78 – 5,60)	5,60 (5,38 – 5,91)	0,269	-
Fibrati i ΩM3 nisu u terapiji	5,40 (4,50 – 6,30)	5,20 (4,50 – 6,26)	5,10 (4,52 – 6,20)	0,068	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	4,40 (3,95 – 5,45)	4,50 (4,21 – 4,66)	4,20 (3,68 – 4,65)	0,397	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	5,40 (4,53 – 6,38)	5,40 (4,50 – 6,39)	5,41 (4,70 – 6,20)	0,294	-
Statin u terapiji	4,70 (4,33 – 5,63)	4,70 (4,25 – 5,30)	5,00 (4,08 – 5,48)	0,633	-
Statin nije u terapiji	5,50 (4,53 – 6,38)	5,40 (4,51 – 6,39)	5,47 (4,63 – 6,28)	0,298	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

**Tablica 28.** Razlike u serumskim koncentracijama HDL-kolesterola nakon svakog od različitih vremenskih načina uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podgrupa	HDL-kolesterol Režim A	HDL-kolesterol Režim B	HDL-kolesterol Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između modaliteta uzimanja LT4 na razini P<0,05
Muški spol	1,29 (1,11 – 1,37)	1,19 (1,12 – 1,40)	1,18 (1,08 – 1,39)	0,502	-
Ženski spol	1,48 (1,20 – 1,70)	1,42 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,67)	0,274	-
Dob >65 godina	1,40 (1,24 – 1,70)	1,41 (1,20 – 1,80)	1,40 (1,30 – 1,80)	1,000	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	1,30 (1,15 – 1,51)	1,30 (1,16 – 1,53)	1,35 (1,20 – 1,60)	0,812	-
<b>BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>1,50 (1,24 – 1,80)</b>	<b>1,50 (1,20 – 1,71)</b>	<b>1,43 (1,20 – 1,67)</b>	<b>0,027*</b>	<b>A vs C B vs C</b>
Fibrati i ΩM3 u terapiji	1,40 (1,23 – 1,59)	1,30 (1,15 – 1,53)	1,40 (1,13 – 1,43)	0,666	-
Fibrati i ΩM3 nisu u terapiji	1,40 (1,20 – 1,70)	1,40 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,66)	0,311	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	1,10 (0,91 – 1,42)	1,10 (0,98 – 1,46)	1,10 (0,90 – 1,40)	0,367	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	1,42 (1,22 – 1,70)	1,40 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,66)	0,299	-
Statin u terapiji	1,30 (1,00 – 1,60)	1,40 (1,03 – 1,60)	1,40 (0,95 – 1,68)	0,730	-
Statin nije u terapiji	1,42 (1,22 – 1,70)	1,40 (1,20 – 1,60)	1,40 (1,20 – 1,60)	0,088	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.



**Tablica 29.** Razlike u serumskim koncentracijama LDL-kolesterola nakon svakog od različitih vremenskih uzimanja LT4 u pojedinim podskupinama ispitanika.

Podskupina	LDL-kolesterol Režim A	LDL-kolesterol Režim B	LDL-kolesterol Režim C	Ukupna P vrijednost	Razlika između režima uzimanja LT4
Muški spol	3,05 (2,58 – 3,95)	3,63 (2,62 – 4,35)	3,80 (2,92 – 4,15)	0,550	-
Ženski spol	3,21 (2,82 – 4,20)	3,39 (2,80 – 4,11)	3,30 (2,7 – 4,10)	0,649	-
Dob >65 godina	3,30 (3,00 – 4,10)	3,55 (3,00 – 4,50)	3,45 (2,76 – 3,80)	0,109	-
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	3,16 (2,90 – 4,05)	3,35 (2,65 – 4,25)	2,85 (2,47 – 3,75)	0,452	-
BMI ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	3,21 (2,61 – 4,2)	3,40 (2,80 – 4,10)	3,40 (2,8 – 4,24)	0,246	-
Fibrati i ΩM3 u terapiji	3,47 (3,03 – 4,09)	3,10 (3,02 – 3,84)	3,82 (3,62 – 3,95)	0,600	-
Fibrati i ΩM3 nisu u terapiji	3,20 (2,72 – 4,20)	3,40 (2,70 – 4,13)	3,28 (2,7 – 4,1)	0,450	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora u terapiji	2,72 (2,48 – 3,84)	3,05 (2,46 – 3,09)	2,80 (2,60 – 2,95)	0,652	-
IPP i antagonisti H <sub>2</sub> receptora nisu u terapiji	3,23 IQR (2,87 – 4,18)	3,40 (2,80 – 4,28)	3,40 (2,73 – 4,10)	0,651	-
Statin u terapiji	2,70 (2,20 – 3,40)	3,05 (2,10 – 3,54)	2,80 (2,23 – 3,62)	0,938	-
Statin nije u terapiji	3,30 (2,99 – 4,20)	3,40 (2,90 – 4,45)	3,40 (2,80 – 4,18)	0,493	-

\*statistički značajno na razini P<0,05. Korišten je Friedmanov ANOVA test za zavisne uzorke.

Brojevi u tablici prikazuju medijan interkvartilnog raspona (IQR) s pripadajućim vrijednostima 95 % CI u zagradi.

## **5 RASPRAVA**

Hipotireoza je stanje smanjene funkcije štitnjače. Ima visoku prevalenciju u općoj populaciji, koja se kreće od 0,1-2 % [1-5], dok je prevalencija subkliničke hipotireoze nešto veća i varira od 4-10 % u odraslih bolesnika. U ovu studiju bili su uključeni bolesnici s primarnom hipotireozom koji predstavljaju veliku većinu bolesnika s dijagnozom hipotireoze. Primarna hipotireoza je karakterizirana visokim serumskim koncentracijama TSH i niskim koncentracijama T4, a uspješno se liječi hormonskom nadomjesnom terapijom u obliku sintetskog L-kiralnog oblika tiroksina (levotiroksin, LT4).

LT4 je prvi lijek izbora u liječenju hipotireoze koji se primjenjuje u jako malim količinama ( $\mu\text{g}$ ). Optimalno se apsorbira natašte, sa 62-82 % doze apsorbirane tijekom prvih 3 sata nakon uzimanja [36], a apsorpcija se odvija u gornjem dijelu tankoga crijeva. Osnovni mehanizam prema kojem LT4 stupa u interakciju s hranom i drugim lijekovima temelji se na adsorpciji LT4 na interferirajuću tvar i posljedično smanjenom apsorpcijom. LT4 je posebno osjetljiv na takav tip interakcije zbog svoje prirode, jer se primjenjuje u jako malim dozama ( $\mu\text{g}$ ). Još je dodatna otegotna okolnost što su te interakcije uglavnom klinički značajne zbog uske terapijske širine LT4.

Prema trenutnim spoznajama brojni čimbenici mogu utjecati na apsorpciju LT4 te posljedično imati utjecaj i na ishode liječenja. Određeni gastrointestinalni poremećaji poput celijakije, atrofičnog gastritisa, laktozne intolerancije te infekcija s *H. pylori* i *G. lamblia*-om [61-65,67-70,75-77], dokazano uzrokuju smanjenje apsorpcije LT4 te je prilikom njihovog liječenja u bolesnika na supstitucijskoj terapiji s LT4 potrebno pratiti vrijednosti hormona štitnjače s ciljem smanjenja rizika od razvoja jatrogene hipertireoze.

Klinički značajne interakcije između LT4 i lijekova i hrane događaju uglavnom tijekom apsorpcije. Soja i kava su pokazale najveći učinak na redukciju apsorpcije LT4 [86,90-94], dok je grejp [95] također pokazao negativan učinak na apsorpciju LT4, ali u značajnom manjem obimu u odnosu na kavu i soju. Mehanizam prema kojem LT4 stupa u interakciju s hranom temelji se prvenstveno na adsorpciji LT4 na interferirajuću supstancu što za ima posljedicu smanjenu apsorpciju. Važno je za istaknuti kako se većina interakcija može izbjeći vremenskim razdvajanjem uzimanja LT4 i interferirajuće supstance [52].

Apsorpcija LT4 klinički je značajno smanjena konkomitantnom primjenom LT4 s kolestiraminom, kolesevelamom, lantanom, kalcij karbonatom, kalcij citratom, kalcij, acetatom, željezovim sulfatom, ciprofloksacinom, aluminij hidroksidom, sevelamerom i kromom [52]. Propisivači bi trebali biti svjesni važnosti ovih interakcija prilikom konkomitantne primjene ovih lijekova s LT4, posebice zbog uske terapijske širine LT4 koja navedene interferencije čini klinički značajnima. Preporučeno je konkomitantnu primjenu navedenih lijekova s LT4 vremenski razdvojiti koliko je god to moguće.

Postojeći dokazi sugeriraju kako ipak postoji interakcija između IPP i apsorpcije LT4 [70,136-138]. Premda postoje studije koje opovrgavaju navedenu interakciju [135,139], potrebno je istaknuti kako te studije ipak ne odgovaraju kliničkim uvjetima u kojima se lijek koristi. Naime korištene su jednokratne visoke doze LT4 te su studije bile jako kratkog trajanja, dok dokazi koji su dokazali interakciju su ipak puno bliže stvarnim uvjetima [136-138]. Stoga se smatra kako je za smanjenu apsorpciju LT4 u bolesnika s dijagnozama atrofičnog gastritisa te infekcije s *H. pylori* odgovorna smanjena sekrecija želučane kiseline, a ne samo upalno stanje koje bolest izaziva. Bitno je također, istaknuti kako je u dokazima koji potvrđuju interakciju između IPP i LT4 [70], bila potrebna promjena doze LT4 što čini Lexi-Interact™ Online klasifikaciju ove interakcije kao klinički neznčajne vrlo diskutabilnim.

Smanjena apsorpcija LT4 prilikom primjene s IPP može biti uzrokovana smanjenim otapanjem tablete u želucu. U prilog tome govori i studija [57] koja je u *in vitro* uvjetima dokazala smanjeno otapanje LT4 tableta pri višim pH vrijednostima, što pak omogućava tableti da dođe nedovoljno otopljena u duodenum te posljedično imamo smanjenu apsorpciju navedenog lijeka.

Dodatna potvrda da je prethodno navedeni mehanizma uzrok smanjenju apsorpcije LT4 prilikom konkomitantne primjene s IPP, dolazi od strane novih formulacija LT4. Naime pokazalo se kako prilikom promjene iz oblika tablete u nove farmaceutske oblike LT4, poput tekućeg oblika, dolazi do oporavka apsorpcije ali i pojave jatrogenog hipertireoidizma [151].

Vitamin C poboljšava apsorpciju LT4 u bolesnika sa smanjenom apsorpcijom navedenog lijeka [97,98], dok je rifampicin utjecao na učinak LT4 na oba načina (smanjio i povećao), ovisno o duljini primjene rifampicina [128,129]. S obzirom na to da je za enzimsku indukciju potrebno vrijeme za sintezu enzima, smanjeni učinak rifampicina zabilježen je tijekom dugotrajne primjene s LT4 [129].

Zanimljivo je da prilikom jednokratne primjene rifampicina došlo do inhibicije enzima i povećanog učinka LT4, s obzirom na to da za inhibiciju enzima nije potreban dulji vremenski period [52]. Treba imati u vidu da je rifampicin inhibitor i transportnih proteina poput P-glikoproteina što isto može biti jedan od potencijalnih mehanizama interakcije.

Od ostalih čimbenika koji utječu na apsorpciju LT4, a u svojoj podlozi imaju utjecaj na bazi GI trakta, opisani su slučajevi interferencije bariatrične kirurgije s apsorpcijom LT4 [79-81]. Premda bariatrična kirurgija mijenja anatomske strukture gornjeg probavnog trakta, trenutni dokazi o njenom utjecaju na apsorpciju LT4 nisu jasni. Utjecaj prehrambenih vlakana na apsorpciju LT4, također nije sasvim razjašnjen te je potrebno provesti dodatna istraživanja [88,89]. U dokaze koji sugeriraju interakciju s apsorpcijom LT4, te su relativno slabo dokazani u obliku nekoliko prikaza slučajeva, spadaju interakcija s orlistatom, polistiren sulfonatom, raloksifenom, simetikonom te utjecaj infekcije s *Giardia Lamblia*-om [52]. Za točno utvrđivanje navedenih interakcija i njihovu pravilnu kliničku klasifikaciju potrebno je provesti dodatna istraživanja. U interakcije koje su kontroverzne prema svojim dokazima spadaju interakcije s antagonistima H<sub>2</sub> receptorima te sukralfatom [130-132,134-136].

Osim apsorpcije, jedan od problema farmakoterapije općenito jest adherencija. Problem adherencije posebno dolazi do izražaja u bolesnika s primarnom hipotireozom na supstitucijskoj terapiji s LT4, jer se radi o kroničnoj terapiji s lijekom koji ima usku terapijsku širinu i jako krut način uzimanja. Problem adherencije uzrokuje ogromne troškove za zdravstvo te ima negativan utjecaj na najvažnije ishode liječenja poput mortaliteta [44-46]. Istraživanja su također pokazala kako čak 30 % bolesnika ne shvaća da treba uzimati LT4 kronično, kako bi zadržali eutiroidno stanje [30].

Usprkos identificiranim problemima koji imaju negativan utjecaj na adherenciju [47], te brojnim ispitivanjima koja su imala za cilj poboljšati adherenciju [48] navedeni problem je i dalje prisutan u liječenju bolesnika s hipotireozom, ali i raznim drugim bolestima. Uz to, postoje dokazi kako se adherencija smanjuje s učestalošću doziranja lijekova tijekom dana te je zabilježeno kako su bolesnici koji su uzimali lijekove četiri puta dnevno imali znatno nižu prosječnu adherenciju od bolesnika koji su uzimali lijekove jednom dnevno (51 % vs 79 %) [49].

Kako bi se ispitale alternativne mogućnosti uzimanja LT4 i na taj način pridonijelo personalizaciji liječenja, što bi pak posljedično moglo imati utjecaj na ishode liječenja bolesnika s primarnom hipotireozom, provedena je randomizirana unakrsna studija koja je ispitala utjecaj različitih vremenskih načina uzimanja LT4 (A – pola sata prije doručka, B – jedan sat prije glavnog obroka u danu i C – prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere), u trajanju od 8 tjedana, svaki) na hormone štitnjače (TSH, fT4, fT3) i lipidni status (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol) bolesnika. Statističke analize su pokazale kako nema značajne razlike između različitih vremenskih načina uzimanja lijeka i analiziranih vrijednosti, što upućuje na zaključak da alternativni vremenski načini (B – jedan sat prije glavnog obroka u dan i C – prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere)) nisu inferiorni u odnosu na preporučeni način uzimanja lijeka (A – pola sata prije doručka).

Rezultati ove studije, promatrani kroz neinferiornost drugačijih vremenskih načina uzimanja LT4 u smislu parametara funkcije štitnjače i vrijednosti lipidnog statusa, potencijalno omogućavaju povećanje fleksibilnosti farmakoterapije, s obzirom na vrijeme uzimanja lijeka. Povećanje fleksibilnosti u vremenu uzimanja LT4 potencijalno bi moglo bi rezultirati dodatnim opcijama za personalizaciju farmakoterapije, s mogućnošću smanjenja učestalosti primjene tableta tijekom dana, što je čimbenik koji ima dokazano negativan učinak na adherenciju bolesnika [49].

Nekoliko prethodno objavljenih studija sugerira da bi vrijeme uzimanja moglo imati bitan utjecaj na apsorpciju LT4. Randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana unakrsna studija [140] pokazala je kako uzimanje LT4 navečer rezultira značajno boljom apsorpcijom u odnosu na jutarnju primjenu.

Prema autorima, specifična cirkadijarna svojstva GI trakta poput smanjenog motiliteta crijeva i povećanog lučenja želučane kiseline, mogla bi rezultirati povećanom apsorpcijom LT4 prilikom večernje primjene lijeka. Ovaj zaključak, objašnjen je smanjenom pokretljivošću crijeva tijekom noći, što može utjecati na veću izloženost LT4 crijevnoj stijenci. S obzirom na to da postoje dokazi povoljnog djelovanja želučane kiseline na apsorpciju LT4 [70], možemo očekivati poboljšanu apsorpciju tijekom večernjeg uzimanja LT4, jer je izlučivanje bazalne kiseline najveće tijekom noći [146]. Osim toga, rezultati ove studije sugerirali su kako 30 minutni razmak u primjeni LT4 i doručka možda nije dovoljan vremenski period kako bi se izbjegao utjecaj hrane na apsorpciju.

Uz to, jedna je randomizirana trostruka unakrsna klinička studija koja je osim bolesnika s primarnom hipotireozom uključila i bolesnike s karcinomom štitnjače, dokazala bolju apsorpciju LT4 kada je primijenjen sat vremena prije doručka u usporedbi s uzimanjem prije spavanja i pola sata prije doručka. Međutim, dobiveni bi rezultati, prema navedenom, zahtijevali od bolesnika da uzimaju LT4 sat vremena prije doručka, što predstavlja izrazito zahtijevan način uzimanja s obzirom na suvremeni način života [142].

Premda se smatralo da je doručak nepremostiv čimbenik koji utječe na apsorpciju LT4 [83], nedavno provedene studije sugeriraju da se taj problem može riješiti novijim formulacijama LT4 kao tekućih oblika [170,171]. Zanimljivo je istaknuti da je unakrsna placebo kontrolirana studija pokazala blago povišene vrijednosti TSH večernjom primjenom LT4 [144]. Osim toga, nije zabilježena razlika između večernjeg uzimanja LT4 u usporedbi s jutarnjom primjenom u bolesnika koji do tada nisu bili na terapiji s LT4 (*drug naive* bolesnika) [143]. Navedene studije pokazale su kako vremenski raspored uzimanja LT4 može utjecati na apsorpciju LT4, premda nisu dali jasne odgovore o vremenski najprikladnijem načinu primjene, kao ni o međusobnoj inferiornosti/superiornosti načina uzimanja, s obzirom na klinički značajnu promjenu u TSH vrijednostima.

Prema našim saznanjima i pretraženoj literaturi, ova studija je prva randomizirana unakrsna studija koja je izravno usporedila učinke svih prethodno istraživanih vremena uzimanja LT4 (pola sata prije doručka, sat vremena prije glavnog obroka dana, i prije spavanja, (2 sata iza jela)) na funkciju štitnjače i lipidni status.

Bolesnicima su serumske koncentracije TSH, fT4 i fT3, kao i triglicerida, HDL-, LDL- i ukupnog kolesterola izmjerene na početku svakog pojedinog vremenskog načina uzimanja lijeka (A, B i C) i na kraju studije. Jedna od prednosti studije, jest to što je odabran unakrsni dizajn u kojem svaki bolesnik služi kao vlastita kontrola. Upravo zbog navedenog dizajna studije, kontrolna skupina nije bila potrebna.

Uz to, isključeni su bolesnici s dijagnozom celijakije, Addisonove bolesti, karcinoma štitnjače i trudnice kako bi se izbjegli potencijalni sigurnosni problemi kao i utjecaj određenih komorbiditeta na rezultate.

U svrhu daljnjeg poboljšanja sigurnosti studije napravljen je kontrolni pregled prilikom promjene načina uzimanja, za vrijeme kojeg je liječnik mogao procijeniti mogućnost postojanja opasnosti za bolesnika zbog potencijalnog razvoja hipo- ili hipertireoze te na temelju navedenog odlučiti o nastavku bolesnikovog sudjelovanja u studiji. Svi bolesnici kod kojih je došlo do promjene doze LT4 zbog neadekvatno reguliranih vrijednosti hormona štitnjače prilikom drugačijih vremenskih načina uzimanja lijeka, isključeni su iz studije.

Studija od Bolka i suradnika [140] koja je ispivala utjecaj večernjeg uzimanja LT4 na hormone štitnjače i lipidni status te ga usporedila s standardnim uzimanjem lijeka pola sata prije doručka, pokazala je kako je razdoblje od minimalno 6 tjedana dovoljno za mjerenje utjecaja promjene u apsorpciji LT4 na TSH vrijednosti. U ovoj je studiji neophodni period od 6 tjedana produžen za dodatna 2 tjedna nasumično odabranog vremena uzimanja lijeka, tako da je vremenski okvir za svaki način uzimanja (A, B i C) bio 8 tjedana. Isto razdoblje korišteno je u studiji od Bach-Huyn i suradnika, koja je na unakrsan način istraživala utjecaj vremena uzimanja LT4 na njegovu apsorpciju [142] kroz tri drugačija randomizirana vremena uzimanja.

Multicentrični dizajn studije omogućio je brže uključivanje bolesnika u studiju kao i sudjelovanje bolesnika iz različitih dijelova Hrvatske, što je rezultiralo većom generabilnošću rezultata ove studije. S obzirom na incidenciju primarne hipotireoze među spolovima, velika većina uključenih bili su ženskog spola. Uz to, velika je većina bolesnika bila na dugogodišnjoj terapiji s LT4 te je primjerice čak 66,7 % bolesnika koristilo LT4 dulje od 4 godine.

Zanimljiva je činjenica da visok udio bolesnika prilikom uključivanja u studiju nije imao zadovoljavajuće regulirane vrijednosti parametara lipidnog statusa (trigliceridi - 64,5 %, HDL - 80,5 %, LDL - 39 %, ukupni kolesterol - 50,6 % bolesnika), što upućuje na farmakoterapijski problem u ispitivanoj populaciji bolesnika s primarnom hipotireozom. Poznato je da su vrijednosti pojedinih parametara lipidnog statusa, primjerice LDL-kolesterola, u vrlo dobroj korelaciji s makrovaskularnim komplikacijama i mortalitetom [172], stoga je jako važno da njihove vrijednosti budu zadovoljavajuće regulirane. S obzirom na to da je samo 39 % bolesnika imalo vrijednosti LDL kolesterola u referentnom intervalu prilikom uključivanja u studiju, očito je da je to potencijalni farmakoterapijski problem u promatranoj populaciji.



U prilog nedovoljnoj reguliranosti lipidnog statusa govori i podatak da je samo 20,2 % bolesnika imalo statin u terapiji. Od ostalih promatranih parametara lipidnog statusa vrijednosti triglicerida bile su regulirane u 64,5 % bolesnika, dok su vrijednosti ukupnog kolesterola bile regulirane za 50,6 % i HDL-kolesterola u 80,5 % bolesnika. Važno je za istaknuti kako su bolesnici kojima je mijenjana doza postojećeg lijeka ili uveden novi lijek tijekom studije koji ima utjecaj na lipidni status, bili isključeni iz analize parametara lipidnog statusa.

Analiza parametara vezanih uz početne vrijednosti parametara funkcije štitnjače pokazala je različitu terapijsku učinkovitost u odnosu na promatrane parametre lipidograma. Tako je 89,3 % bolesnika imalo vrijednosti TSH u referentnom rasponu, dok je 95,8 % imalo fT4 i 90,9 % fT3 vrijednosti u referentom intervalu.

Bitno je istaknuti kako nije bilo statistički značajnih razlika između promatranih parametara početnih vrijednosti s obzirom na spol, osim za vrijednosti fT3, što se pak može objasniti lažnim statističkim nalazom čija se vjerojatnost značajno povećava s povećavanjem broja napravljenih subanaliza.

Postoje dokazi koji upućuju na interferenciju hrane s apsorpcijom LT4, što predstavlja iznimno važnu činjenicu, s obzirom da su svi bolesnici u studiji koristili prehrambena vlakna u svojoj prehrani dok je znatno manji broj bolesnika koristio grejp i soju. Premda kava dokazano smanjuje apsorpciju LT4, taj podatak nije specifično analiziran u studiji s obzirom na visoku učestalost upotrebe kave u općoj populaciji Hrvatske.

Od ostalih lijekova, bolesnici su koristili antipsihotike u čak 13,15 % slučajeva, što također može pridonijeti lošim rezultatima analize lipidnog statusa, s obzirom na to da je poznat negativan učinak antipsihotika na lipidni status bolesnika. Podaci vezani za korištenje lijekova koji utječu na smanjenje lučenja želučane kiseline (IPP ili antagonisti H<sub>2</sub> receptora), zabilježeni su u studiji, s ciljem analize njihovog utjecaja na apsorpciju LT4. Subanaliza ovih podataka pokazala je da navedeni lijekovi ne utječu na ispitivane parametre funkcije štitnjače i lipidnog statusa ovisno o vremenu uzimanja LT4.

Ovom studijom, pokazana je neinferiornost vremenskih načina uzimanja B (jedan sat prije glavnog obroka u danu) i C (prije spavanja; minimalno 2 sata nakon večere), LT4 u odnosu na standardni način uzimanja A (pola sata prije doručka) promatranih kroz promjene u vrijednostima TSH kao najboljim dijagnostičkim biljegom hipotireoze. Nadalje, statistički značajne razlike nisu utvrđene ni kod hormona štitnjače (fT4 i fT3), kao ni parametara lipidnog statusa (trigliceridi, HDL- i LDL-, i ukupni kolesterol) promatrano kroz tri različita vremenska načina uzimanja LT4. Ipak, statistički neznačajna tendencija bolje apsorpcije može se primijetiti u vremenskom načinu uzimanja prema SmPC (pola sata prije doručka) u odnosu na ostala nekonvencionalna vremena uzimanja

S obzirom na to da je hipotireoza kronična bolest koju liječimo s LT4, iznimno je važno da se vrijednosti hormona štitnjače nalaze unutar svojih ciljnih vrijednosti, odnosno da je ostvarena stabilnost farmakoterapije, posebice ako se uzme u obzir uska terapijska širina LT4, koji se primjenjuje u iznimno malim dozama ( $\mu\text{g}$ ) što ga čini izrazito osjetljivim na razne čimbenike koji utječu na apsorpciju.

Studijom je također ispitana varijabilnost navedenih parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa unutar pojedinih vremenskih načina uzimanja, ali rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike, što je jedan od farmakoterapijskih ciljeva liječenja hipotireoze.

Osim varijabilnosti prethodno navedenih parametara, ispitana je i mogućnost postojanja značajne razlike postotaka bolesnika s vrijednostima parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa unutar referentnih intervala. Analizom je pokazano kako nema razlike između pojedinih vremena uzimanja LT4. Analizirana je, također, mogućnost utjecaja redosljeda studijskih perioda na rezultate ove studije. Rezultati su pokazali da ne postoje statistički značajne razlike između različitih perioda u studiji i početnih vrijednosti s obzirom na parametre statusa štitnjače te lipidnog statusa ( $P > 0,05$  za sve usporedbe).

Uz to, napravljene su analize kojima je bio cilj ispitati utjecaj određenih prehrambenih namirnica poput soje, grejpa i prehrambenih vlakana na apsorpciju LT4 tijekom drugačijih vremenskih načina uzimanja, s obzirom na to da je poznato da te namirnice utječu na apsorpciju LT4 [52].

Analize su pokazale, kako uglavnom ne postoje statistički značajni rezultati, osim kod populacije čija prehrana sadrži grejp, s obzirom na to da su zabilježene statistički značajno više vrijednosti fT4 u jutarnjem režimu uzimanja u odnosu na večernji režim uzimanja lijeka. Ovaj je rezultat teško objasniti temeljem nekog mehanizma te je vjerojatno rezultat lažnog pozitivnog nalaza koji se često javlja prilikom izvođenja višestrukih subanaliza.

S ciljem ispitivanja mogućih razlika u apsorpciji LT4 u određenim podskupinama bolesnika napravljene su dodatne analize primarnog i sekundarnog ishoda. Jedini statistički značajan rezultat zabilježen je u bolesnika s BMI  $\leq 30$  koji upućuje da navedena subpopulacija bolesnika ima lošiju regulaciju HDL-kolesterola i triglicerida nakon večernjeg uzimanja LT4.

Utjecaj vremena uzimanja LT4 nije pokazao statistički značajne razlike kod bolesnika starijih od 65 godina te nije zabilježen utjecaj uzimanja statina ili drugih lijekova koji utječu na lipidni status poput fenofibrata ili  $\Omega$ -3 masne kiseline, na ispitivane parametre. Osim toga nije zabilježen utjecaj lijekova koji inhibiraju sekreciju želučane kiseline (IPP i antagonisti H<sub>2</sub> receptora) na rezultate ove studije. Analize podskupina vezanih za vrijednosti BMI, uzimanje lijekova koji utječu na lipidni status i sekreciju želučane kiseline te dob su stratificirane ovisno i o spolu bolesnika. Rezultati su pokazali kako nije bilo statistički značajne razlike između spolova za analizirane parametre.

Premda su navedeni rezultati analiza podskupina zanimljivi, ne mogu se tumačiti kao dokaz zbog ograničenja karakterističnih za analize podskupina, poput malog broja bolesnika te problema višestrukih usporedbi (inflacija pogreške tipa I / povećane vjerojatnosti lažnih pozitivnih nalaza), kao što smo prethodno i naveli u odjeljku “rezultati”.

Statistička obrada dobivenih rezultata pokazala je kako LT4 uzet sat vremena prije glavnog obroka nije imao razlike glede parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa u odnosu na primjenu pola sata prije doručka, što je u suprotnosti s rezultatima koji su zabilježeni u prethodnoj studiji [83], koja je pokazala bolju apsorpciju LT4 u režimu uzimanja sat vremena prije doručka u odnosu na uzimanje pola sata prije doručka.

Razlika u rezultatima može se pripisati različitom dizajnu studija. Ta je studija od Benvenge i suradnika [86] bila farmakokinetičke prirode i koristila je visoke doze LT4 (1 g) te je imala kratko trajanje (jednokratna upotreba). Stoga se ne može usporediti s našom studijom koja je koristila doze LT4 koje se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi te je imala duže trajanje (8 tjedana), što puno više odgovara stvarnim uvjetima u kojima s lijek koristi. Usporedbu dodatno otežava činjenica, što je primjena LT4 u te dvije studije bila u drugačijim vremenskim točkama tijekom dana (sat prije glavnog obroka vs sat prije doručka).

Kod bolesnika čije životne navike mogu ometati pravilnu jutarnju primjenu LT4 ili za one koji mogu imati poteškoća s postizanjem normalnih vrijednosti TSH s jutarnjim uzimanjem, alternativni vremenski način uzimanja bi mogao biti prikladnija opcija. Važno je istaknuti kako 20,6 % bolesnika koji primaju nadomjesnu terapiju hormona štitnjače ne postižu terapijske ciljeve [5], stoga bi personalizirani pristup liječenju mogao rezultirati boljom adherencijom te posljedično pozitivnim učinkom na ishode liječenja i društvo u cjelini s obzirom na visoku prevalenciju navedene bolesti u općoj populaciji.

Ovom studijom dovedene su u pitanje stroge preporuke uzimanja LT4 [38]. S obzirom na to da nisu primijećene značajne razlike u vrijednostima parametara funkcije štitnjače ovisno o vremenu uzimanja LT4, može se zaključiti kako se LT4 može uzimati u skladu s bolesnikovim potrebama uz izbjegavanje istovremene ingestije s hranom, što omogućuje bolju personalizaciju liječenja. Veća potreba personaliziranog pristupa liječenja hipotireoze LT4, bila je vidljiva u randomiziranom dvostruko slijepom placebo kontroliranom unakrsnom ispitivanju [140], u kojem je polovica bolesnika nakon završetka studije nastavila uzimati LT4 prije spavanja.

Nove formulacije LT4, poput tekućih oblika i meke želatinske kapsule, imaju bolji farmakokinetički profil s obzirom na manju sklonost utjecaju čimbenika koji utječu na apsorpciju LT4 u formulaciji tablete [170,171] te predstavljaju nova terapijska rješenja. Osim toga, apsorpcija mekih želatinskih LT4 kapsula bolja je čak i u bolesnika bez dokazane malapsorpcije LT4 [173]. Važno je istaknuti kako se rezultati ove studije ne mogu ekstrapolirati na druge formulacije LT4 koje nisu u obliku tablete.

Ova studija, ipak ima nekoliko ograničenja. Prije svega nije odabran placebo kontrolirani dizajn, jer bi time načinjena dodatna selekcija bolesnika, odnosno bili bi uključeni bolesnici s iznimno dobrom adherencijom s obzirom na to da bi se od njih zahtijevalo uzimanje 3 tablete dnevno kroz 24 tjedna. Takva selekcija značajno bi smanjila generabilnost rezultata. Usprkos tome, problem ove studije i dalje jest selekcija bolesnika s obzirom na uključivanje bolesnika s boljom adherencijom zbog zahtjevne prirode i duljine trajanja naše studije.

S obzirom na to da nije moguće sa sigurnošću potvrditi da je dvosatni vremenski period dovoljan za odlazak hrane iz želuca, režim večernjeg uzimanja, koji je podrazumijevao uzimanje lijeka dva sata iza jela, mogao bi biti predmet rasprave. Međutim, navedeni vremenski režim već je bio korišten u prethodnim studijama te je na taj način bilo moguće usporediti rezultate ove studije s prethodnim istraživanjima.

Kako je želučana kiselina čimbenik koji povoljno djeluje na apsorpciju, jedno od ograničenja naše studije je, također što nisu isključeni bolesnici s smanjenim lučenjem želučane kiseline, uzrokovanim komorbiditetima ili lijekovima [70,137]. Premda, važno je istaknuti kako subanalize nisu pokazale utjecaj na ispitivane parametre ovisno o primjeni IPP ili antagonista H<sub>2</sub> receptora. Bolesnici s laktoznom intolerancijom također nisu bili isključeni iz studije, premda je značajan broj bolesnika (72 %) primao tablete koje sadrže laktozu kao pomoćnu tvar, što je također jedan od nedostataka studije. Unatoč svemu, prednosti ove studije jesu adekvatan broj uključenih bolesnika, multicentričnost te unakrsni dizajn.

## **6 ZAKLJUČCI**

Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave moguće je zaključiti sljedeće:

- Primjena LT4 sat vremena prije glavnog obroka u danu kao i primjena prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere) nisu inferiorne u odnosu na standardnu primjenu LT4 prema SmPC (pola sata prije doručka), promatrano prema vrijednostima parametara funkcije štitnjače (TSH, fT4, fT3).
- Primjena LT4 sat vremena prije glavnog obroka u danu kao i primjena prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere) nisu inferiorne u odnosu na standardnu primjenu LT4 prema SmPC (pola sata prije doručka), promatrano prema vrijednostima parametara lipidnog statusa (trigliceridi, HDL- i LDL- i ukupni kolesterol).
- Vremenski način primjene LT4 (standardni način primjene prema SmPC (A) – pola sata prije doručka, B – jedan sat prije glavnog obroka u danu i C – prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere)) ne utječe na stabilnost nadomjesne terapije s LT4 promatranu kroz varijabilnost vrijednosti parametara funkcije štitnjače (TSH, fT4, fT3) i lipidnog statusa (trigliceridi, HDL- i LDL- i ukupni kolesterol).
- Vremenski način primjene LT4 (standardni način primjene prema SmPC (A) – pola sata prije doručka, B – jedan sat prije glavnog obroka u danu i C – prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere)) ne utječe na stabilnost nadomjesne terapije s LT4 promatranu kroz postotak bolesnika čije su vrijednosti parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa unutar pripadajućih referentnih intervala.
- Unatoč brojnim dokazima koji upućuju na utjecaj različitih prehrambenih namirnica kao i lijekova na apsorpciju LT4, a time i na učinkovitost terapije, u ovoj studiji nije uočen utjecaj uzimanja ni prehrambenih namirnica (grejp, prehrambena vlakna, soja) niti lijekova (antagonisti H<sub>2</sub> receptora, inhibitori protonske pumpe, statini, fibrati, Ω-3 masne kiseline) na apsorpciju LT4, promatrano kroz vrijednosti parametara funkcije štitnjače kao i lipidnog statusa, niti u jednom od različitih vremenskih načina uzimanja lijeka (A, B i C). Ipak, ove rezultate treba interpretirati s oprezom budući da se radi o eksploratornim analizama koje su ograničene malim brojem bolesnika u pojedinim podskupinama te pate od problema višestrukih usporedbi (inflacija pogreške tipa I / povećane vjerojatnosti lažnih pozitivnih nalaza).
- Na isti način treba interpretirati i rezultate subanaliza koji su pokazali da uzimanje lijeka prije spavanja (minimalno 2 sata nakon večere) kod bolesnika s BMI ≤30 može

uzrokovati povišenje vrijednosti triglicerida te smanjenje vrijednosti HDL-kolesterola.

- Vrijednosti parametara lipidnog statusa, posebice LDL-kolesterola, kao najznačajnijeg pokazatelja kardiovaskularnog rizika, nisu regulirane kod više od polovine bolesnika s primarnom hipotireozom koji uzimaju LT4, što upućuje na potrebu bolje farmakoterapijske regulacije lipidnog statusa.
- S obzirom na to da ni primjena LT4 sat vremena prije glavnog obroka kao niti primjena prije spavanja (2 sata nakon večere) nisu pokazale inferiornost u odnosu na standardnu primjenu LT4 prema SmPC (pola sata prije doručka) otvara se mogućnost drugačijeg vremenskog načina uzimanja LT4 u odnosu na standardni s ciljem povećavanja personalizacije farmakoterapijskog pristupa i postizanja veće učinkovitosti liječenja, posebice za bolesnike koji standardnim načinom uzimanja nisu ostvarili terapijske ciljeve.



## **7 POPIS LITERATURE**

- [1] Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F i sur. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-493.
- [2] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F i sur. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
- [3] Vanderpump MP, Tunbridge WM. *The epidemiology of thyroid diseases*. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia, USA: 2000. str.467.
- [4] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
- [5] Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007; 17:1211-1223.
- [6] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA i sur. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
- [7] Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1095-1104.
- [8] Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsén T, Eriksson JG. Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4953.
- [9] Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:1-11.
- [10] Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997;12:544–550.
- [11] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:76-84.
- [12] Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1-13.

- [13] Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3068-3078.
- [14] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters P. Hypothyroidism. *Lancet* 2017;390:1550–1562.
- [15] Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw-Hill Companies; New York, SAD, 2011. str. 2918-2919.
- [16] Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
- [17] Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-669.
- [18] Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993;153:862-865.
- [19] Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, Kogai T, Saito T, Onaya T. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;228:199-202.
- [20] Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T i sur. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992;326:513-518.
- [21] Bogner U, Hegedüs L, Hansen JM, Finke R, Schleusener H. Thyroid cytotoxic antibodies in atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:69-74.
- [22] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI i sur. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200–1235.
- [23] Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4236–4240.
- [24] Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483–5488.

- [25] Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489–5496.
- [26] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:S1–S47.
- [27] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–1125.
- [28] Surks MI, Boucai L. Age and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:496–502.
- [29] Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068–1072.
- [30] Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017;55:6-18.
- [31] Kendall EC, The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. *J Am Med Assoc* 1915;64:2042–2043.
- [32] Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem J* 1927;21:169–183.
- [33] Hennessey JV, Burman KD, Wartofsky L. The equivalency of two L-Thyroxine preparations. *Ann Intern Med* 1985;102:770–773.
- [34] Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987;316:764–770.
- [35] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS i sur. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24:1670–1751.
- [36] Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781–792.
- [37] Snyder S, Listeck RE. Bioidentical thyroid replacement therapy in practice: Delivering a physiologic T4:T3 ratio for improved patient outcomes with the Listeck-Snyder protocol. *Int J Pharm Compd* 2012;16:376–380.

- [38] Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Euthyrox 100 mg tablete. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-218.pdf>.  
Pristupljeno: 10. siječnja 2017.
- [39] Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55–71.
- [40] Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo P i sur. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:265–291.
- [41] Devdhar M, Ousman Y, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:595–615.
- [42] Vrhovac i sur. *Interna medicina*. 3. izdanje. Medicinska biblioteka; Zagreb, Hrvatska: 2003. str. 1242-1244.
- [43] Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid hormone therapy and risk of thyrotoxicosis in community-resident older adults: findings from the Baltimore longitudinal study of aging. *Thyroid* 2015;25:979–986.
- [44] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
- [45] Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:48.
- [46] Sokol MC, Mcguigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521-530.
- [47] Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. *Ann Intern Med* 2014;161:96-103.
- [48] Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563–2571.
- [49] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
- [50] Lau DT. Consumer medication management and error. *Clin Ther* 2008;30:2156-2158.

- [51] World Health Organization. Dostupno na: <http://www.who.int/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>.  
Pristupljeno: 24. listopada 2018.
- [52] Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek A i sur. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther* 2017;39:378–403.
- [53] Azizi F, Belur R, Albano J. Malabsorption of thyroid hormones after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1979;90:941–942.
- [54] Bevan JS, Munro JF. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *Int J Obes* 1986;10:245-246.
- [55] Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, Markantes GK, Faltaka A, Kalfarentzos F i sur. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid* 2011;21:477-481.
- [56] Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;12;323:91-96.
- [57] Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;72:105–110.
- [58] Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R i sur. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007;13:1715-1722.
- [59] Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007;5:184-192.
- [60] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-364.
- [61] Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V i sur. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E419-422.
- [62] Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac disease and hypothyroidism. *Am J Med* 2012;125:278-282.

- [63] d'Estève-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, Hoff M, Louvet JP, Caron P. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: a case report. *Thyroid* 2002;12:633-636.
- [64] Silva CM, Souza MV. [Autoimmune hypothyroidism nonresponsive to high doses of levothyroxine and severe hypocalcemia]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:599-603. [članak na portugalskom].
- [65] Mcdermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15:386-388.
- [66] Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol* 2012;63:318-323.
- [67] Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006;16:1171-1173.
- [68] Asik M, Gunes F, Binnetoglu E, Eroglu M, Bozkurt N, Sen H i sur. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine* 2014;46:279-284.
- [69] Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, Virili C, Del Duca SC, Brusca N i sur. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1454-1458.
- [70] Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G i sur. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-1795.
- [71] Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahner E, Grossi C, Bordi C i sur. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2001;6:225-233.
- [72] Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G i sur. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999;159:1726-1730.
- [73] Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C i sur. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1753-1761.

- [74] Kuipers EJ Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF i sur. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *The Lancet* 1995;345:1525-1528.
- [75] Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Bayraktar B, Altuntas Y i sur. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011;16:124-130.
- [76] Seppel T, Rose F, Schlaghecke R. Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism--implications for localization of thyroid hormone absorption in the gut. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:180-182.
- [77] Radaeli Rde F, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:81-84.
- [78] Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: an 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg* 2006;192:657-662.
- [79] Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F i sur. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid* 2013;23:414-419.
- [80] Rubio IG, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine absorption in morbidly obese patients before and after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) surgery. *Obes Surg* 2012;22:253-258.
- [81] Pirola I, Formenti AM, Gandossi E, Mittempergher F, Casella C, Agosti B i sur. Oral liquid L-thyroxine (L-T4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:1493-1496.
- [82] Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metab Clin Exp* 1977;26:1-8.
- [83] Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 1995;5:249-253.
- [84] Seechurn S, Sharma S, Oyibo S. Administration of levothyroxine 45-60 min before breakfast improves biochemical availability as evidenced by reduced thyrotropin levels. *Open J Endocr Metab Dis* 2012;2:36-39.



- [85] Dickerson RN, Maish GO, Minard G, Brown RO. Clinical relevancy of the levothyroxine-continuous enteral nutrition interaction. *Nutr Clin Pract* 2010;25:646–652.
- [86] Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G i sur. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18:293–301.
- [87] Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013;43:154-160.
- [88] Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a 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.
- [89] Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid* 1998;8:667–671.
- [90] Fruzza AG, Demeterco-Berggren C, Jones KL. Unawareness of the effects of soy intake on the management of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2012;130:e699–e702.
- [91] Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy based formula. *J Am Coll Nutr* 1997;16:280–282.
- [92] Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Gregor NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995;96:148–150.
- [93] Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004;89:37–40.
- [94] Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract* 2001;7:193–194.
- [95] Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:337–341.
- [96] Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:645–655.
- [97] Antúnez PB, Licht SD. Vitamin C improves the apparent absorption of levothyroxine in a subset of patients receiving this hormone for primary hypothyroidism. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2011;48:16–24.

- [98] Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism. *Endocrinol Metab* 2014;99:E1031– E1034.
- [99] Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 1992;152:183-184.
- [100] Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 1994;97:363-365.
- [101] Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid* 2011;21:483-486.
- [102] Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-2825.
- [103] Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2001;11:967-971.
- [104] Schneyer CR. Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy. *JAMA* 1998;279:750.
- [105] Mazokopakis EE, Giannakopoulos TG, Starakis IK. Interaction between levothyroxine and calcium carbonate. *Can Fam Physician* 2008;54:39.
- [106] Butner LE, Fulco PP, Feldman G. Calcium carbonate-induced hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2000;132:595.
- [107] Weitzman SP, Ginsburg KC, Carlson HE. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2009;19:77-79.
- [108] Madhava K, Hartley A. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:492.
- [109] Mclean M, Kirkwood I, Epstein M, Jones B, Hall C. Cation-exchange resin and inhibition of intestinal absorption of thyroxine. *Lancet* 1993;341:1286.
- [110] Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med* 2003;163:1367-1370.
- [111] Garwood CL, Van Schepen KA, Mcdonough RP, Sullivan AL. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy* 2006;26:881-885.
- [112] Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol* 2007;39:599-602.
- [113] Arnadottir M, Johannesson AJ. Phosphate binders and timing of levothyroxine administration. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:420.

- [114] John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid* 2007;17:763-765.
- [115] Brown KS, Armstrong IC, Wang A, Walker JR, Noveck RJ, Swearingen D i sur. Effect of the bile acid sequestrant colesevelam on the pharmacokinetics of pioglitazone, repaglinide, estrogen estradiol, norethindrone, levothyroxine, and glyburide. *J Clin Pharmacol* 2010;50:554-565.
- [116] Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR. Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrine* 2008;34:52-55.
- [117] Hagag P, Nissenbaum H, Weiss M. Role of colestipol in the treatment of hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1998;21:725-731.
- [118] Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, Stant EG. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 1969;208:1857-1861.
- [119] Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Annals of Internal Medicine* 1991;115:658-659.
- [120] Rosenberg R. Malabsorption of thyroid hormone with cholestyramine administration. *Conn Med* 1994;58:109.
- [121] Shamir KM, Michaels RD, Hays JH, Potter BB. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993;118:112-113.
- [122] De Luis DA, Dueñas A, Martin J, Abad L, Cuellar L, Aller R. Light symptoms following a high-dose intentional L-thyroxine ingestion treated with cholestyramine. *Horm Res* 2002;57:61-63.
- [123] Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. *Arch Dis Child* 2011;96:888-889.
- [124] Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992;117:1010-1013.
- [125] Schlienger JL. [Increased need for thyroxine induced by iron sulfate]. *Presse Med* 1994;23:492. [Članak na francuskom].

- [126] Fiaux E, Kadri K, Levasseur C, Le Guillou C, Chassagne P. [Hypothyroidism as the result of drug interaction between ferrous sulfate and levothyroxine]. *Rev Med Interne* 2010;31:e4-5. [Članak na francuskom]
- [127] Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skadberg Ø. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ* 2005;330:1002.
- [128] Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ, Kim RB, Van Uum SH. Ciprofloxacin and rifampin have opposite effects on levothyroxine absorption. *Thyroid* 2013;23:1374-1378.
- [129] Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J* 1999;92:529-531.
- [130] Havrankova J, Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med* 1992;117:445-446.
- [131] Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* 1994;96:531-535.
- [132] Khan F, Jeanniton E, Renedo M. Does sucralfate impede levothyroxine therapy. *Ann Intern Med* 1993;118:317.
- [133] Campbell JA, Schmidt BA, Bantle JP. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1994;121:152.
- [134] Jonderko G, Jonderko K, Marcisz C, Kotulska A. Effect of cimetidine and ranitidine on absorption of [125I] levothyroxine administered orally. *Zhongguo Yao Li Xue Ba* 1992;13:391-394.
- [135] Ananthakrishnan S, Braverman LE, Levin RM, Magnani B, Pearce EN. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid* 2008;18:493-498.
- [136] Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:136-141.
- [137] Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. 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.
- [138] Trifirò G, Parrino F, Sultana J, Giorgianni F, Ferrajolo C, Bianchini E i sur. Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. *Clin Drug Investig* 2015;35:187-195.

- [139] Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res* 2006;38:57-59.
- [140] Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996–2003.
- [141] Moore JG, Englert E Jr. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man. *Nature* 1970;226:1261-1262.
- [142] Elliott DP. Effect of levothyroxine administration time on serum TSH in elderly patients. *Ann Pharmacother* 2001;35:529–532.
- [143] Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3905–3912.
- [144] 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. *J Thyroid Res* 2011;2011:505239.
- [145] Ala S, Akha O, Kashi Z, Asgari H, Bahar A, Sasanpour N. Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Casp J Intern Med* 2015;6:134–140.
- [146] Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid* 2013;23:779–784
- [147] Brancato D, Scorsone A, Saura G, Ferrara L, Di Noto A, Aiello V i sur. Comparison of TSH levels with liquid formulation versus tablet formulations of levothyroxine in the treatment of adult hypothyroidism. *Endocr Pract* 2014;20:657–662.
- [148] Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A i sur. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Horm Res Paediatr* 2014;81:50–54.
- [149] Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, Cellini M, Gatto I, Brusca N i sur. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine* 2015;49:51-57.
- [150] Seng Yue C, Benvenga S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP. When Bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate to Bioequivalence in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18:844-855.

- [151] Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4481-4486.
- [152] Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-1749.
- [153] Shifren JL, Desindes S, Mcilwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007;14:985-994.
- [154] Utiger RD. Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1784-1785.
- [155] Franklyn JA, Sheppard MC, Ramsden DB. Measurement of free thyroid hormones in patients on long-term phenytoin therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:633-634.
- [156] Blackshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med* 1983;99:341-342.
- [157] Faber J, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Poulsen S, Jørgensen PH, Siersbaek-Nielsen K i sur. The effects of phenytoin (diphenylhydantoin) on the extrathyroidal turnover of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine, and 3',5'-diiodothyronine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1093-1099.
- [158] Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007;116:317-321.
- [159] Connell JM, Rapeport WG, Gordon S, Brodie MJ. Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:453-456.
- [160] Aanderud S, Myking OL, Strandjord RE. The influence of carbamazepine on thyroid hormones and thyroxine binding globulin in hypothyroid patients substituted with thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;15:247-252.
- [161] Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav* 2009;16:64-68.

- [162] Finke C, Juge C, Goumaz M, Kaiser O, Davies R, Burger AG. Effects of rifampicin on the peripheral turnover kinetics of thyroid hormones in mice and in men. *J Endocrinol Invest* 1987;10:157-162.
- [163] Isley WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1987;107:517-518.
- [164] Ohnhaus EE, Studer H. A link between liver microsomal enzyme activity and thyroid hormone metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:71-76.
- [165] Takasu N, Kinjou Y, Kouki T, Takara M, Ohshiro Y, Komiya I. Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006;29:645-649.
- [166] Waters B, Resnick M, Simeon J, Trites R, Fiedorowicz C. An adverse reaction to piracetam in an hypothyroid 10 year old boy. *Prog Neuropsychopharmacol* 1980;4:207-209.
- [167] McCowen KC, Garber JR, Spark R. Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. *N Engl J Med* 1997;337:1010-1011.
- [168] de Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid* 2009;19:691-697.
- [169] Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, Van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:43-48.
- [170] Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbò S, Franceschi F, Greco AV, Gasbarrini A. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:451-456.
- [171] Vita R, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:1103-1111.
- [172] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H i sur. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- [173] Trimboli P, Virili C, Centanni M, Giovanella L. Thyroxine treatment with softgel capsule formulation: usefulness in hypothyroid patients without malabsorption. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:118.

## **8 POPIS KRATICA**



---

Anti-TPO	antitijela protiv tireoidne peroksidaze
AUC	površina ispod krivulje
BMI	indeks tjelesne mase
CI	interval pouzdanosti
FDA	američka agencija za hranu i lijekove
fT3	slobodan trijodtironin
fT4	slobodan tiroksin
GI	gastrointestinalni
HDL	eng. <i>high density lipoprotein</i> (lipoprotein visoke gustoće)
IPP	inhibitor protonske pumpe
IQR	interkvartilni raspon
LDL	eng. <i>low density lipoprotein</i> (lipoprotein niske gustoće)
LT4	levotiroksin
NHANES	nacionalno istraživanje o stanju zdravlja i prehrane populacije SAD
OATP1A2	polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1A2
Ω3	Ω-3 masne kiseline
RYGB	roux-en-Y želučana premosnica
SAD	Sjedinjene Američke Države
SmPC	sažetak opisa osobina lijeka
T <sub>1/2</sub>	poluvijek
T4	tiroksin
T3	trijodtironin
Tmax	vršna koncentracija
TSH	tiroidni stimulirajući hormon

## **9 ŽIVOTOPIS**

Marko Skelin rođen je 22. listopada 1985. godine u Šibeniku gdje je pohađao osnovnu i srednju školu. Godine 2004. Upisao je Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer farmacija, koji završava 2009. godine te stječe zvanje magistra farmacije. Nakon pripravničkog staža odrađenog u Gradskim ljekarnama Šibenik započinje specijalizaciju iz kliničke farmacije- bolničko ljekarništvo u Općoj Bolnici Šibensko-kninske županije čiji je stalni zaposlenik od 2011. godine. Specijalistički rad pod naslovom *Pregled čimbenika koji utječu na interakcije levotiroksina u fazi apsorpcije i analiza potencijalnih interakcija lijekova u bolesnika s dijagnozom primarne hipotireoze* je obranio te specijalistički ispit polaže 2015 godine. Od 2015. radi na poslovima specijalista kliničke farmacije u Općoj Bolnici Šibensko-kninske županije.

Član je Izvršnog odbora Sekcije za Kliničku Farmaciju i izvršnog odbora Sekcije za Onkološko Ljekarništvo pri Hrvatskom Farmaceutskom Društvu od njihovih početaka. Od 2012. godine radi na poslovima vanjskog stručnog suradnika Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode gdje sudjeluje u radu Povjerenstva za sigurnost primjene lijekova kao stalni član. Od 2015.- 2016. godine obnaša dužnost odgovorne osobe za publikacije Europskog društva za Onkološku Farmaciju. Od 2015.-2017. godine sudjeluje u radu Povjerenstva za palijativnu skrb pri Hrvatskoj ljekarničkoj komori. 2015 godine postaje član uređivačkog odbora međunarodnog znanstvenog časopisa „Endocrine Oncology and Metabolism“ čiji je član do 2018 godine. Od početka 2016. godine član je Povjerenstva za lijekove OB Šibenik u čijem radu aktivno sudjeluje. 2016. godine imenovan je nacionalnim delegatom u Europskom društvu za Onkološku Farmaciju (ESOP). Član je Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma pri Hrvatskom liječničkom zboru od 2016. godine. Sudjeluje u organizaciji te kao predavač na brojnim međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima. Autor je devet znanstvenih radova citiranih u bazi *Current contents* te sudjelovao s posterskim priopćenjima na više domaćih i međunarodnih kongresa.

**Popis objavljenih radova i kongresnih priopćenja****1. Znanstveni radovi u časopisima indeksiranim u *Web of Science Core Collection***

1. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, Gharib H, Rahelić D. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther* 2017;39:378-403.
2. Lucijanic M, Skelin M, Lucijanic T. Survival analysis, more than meets the eye. *Biochem Med (Zagreb)* 2017;27:14-18.
3. Rahelić D, Javor E, Lucijanić T, Skelin M. Effects of antidiabetic drugs on the incidence of macrovascular complications and mortality in type 2 diabetes mellitus: a new perspective on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Ann Med* 2017;49:51-62.
4. Lucijanic M, Veletic I, Rahelic D, Pejisa V, Cicic D, Skelin M, Livun A, Tupek KM, Stoos-Veic T, Lucijanic T, Maglicic A, Kusec R. Assessing serum albumin concentration, lymphocyte count and prognostic nutritional index might improve prognostication in patients with myelofibrosis. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:126-133.
5. Lucijanic M, Cicic D, Stoos-Veic T, Pejisa V, Lucijanic J, Fazlic Dzankic A, Vlasac Glasnovic J, Soric E, Skelin M, Kusec R. Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte-ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Myelofibrosis: Inflammatory Biomarkers or Representatives of Myeloproliferation Itself? *Anticancer Res.* 2018;38:3157-3163.
6. Skelin M, Lucijanic M, Javor E. Risk stratification according to insulin type. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1497.
7. Skelin M, Lucijanić T, Liberati-Čizmek AM, Klobučar SM, Lucijanić M, Jakupović L, Bakula M, Lončar JV, Marušić S, Matić T, Romić Ž, Dumić J, Rahelić D. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine* 2018;62:432-439.
8. Krnić M, Marolt I, Skelin M, Grulović N, Rahelić D. An observational, multicentre study on different insulin glargine U100 titration algorithms used in patients with type 2 diabetes in daily medical practice in Adriatic countries: the ADRESA study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019., doi: 10.1016/j.diabres.2019.01.001, *elektronička objava prije tiskane [Epub ahead of print]*
9. Skelin M, Javor E, Lucijanić M, Lucijanić T, Jakupović L, Rahelić D. The role of glucagon in the possible mechanism of cardiovascular mortality reduction in type 2 diabetes patients. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13274.

**2. Znanstveni radovi u drugim časopisima**

1. Javor E, Jakupović L, Skelin M. Hormone receptor expression and ribociclib activity in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *Libri Oncologici* 2018;46:36-40.
2. Skelin M, Javor E, Pavlica V, Pavela Lj, Matković M, Šeparović R. Effect of statin therapy on cancer incidence. *Endocr oncol metab* 2016;2:250-257.

**3. Poglavlje u znanstvenoj knjizi**

1. Javor E, Skelin M. Propranolol Pharmacology. *Propranolol: Medical Uses, Mechanisms of Action and Potential Adverse Effects*. 1 st ed. Nova Science; New York, USA:2015 str. 31-54. ISBN: 978-1-63482-974-8
2. Skelin M, Javor E. Propranolol Adverse Reactions. *Propranolol: Medical Uses, Mechanisms of Action and Potential Adverse Effects*. 1 st ed. Nova Science; New York, USA:2015 str. 31-54. ISBN: 978-1-63482-974-8

**4. Sažeci kongresnih priopćenja objavljeni u časopisima s međunarodnom recenzijom**

1. Suton P, Skelin M, Luksic I. Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus cetuximab-based bioradiotherapy for p16-positive, locally advanced oropharyngeal cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology* 2018; 29(suppl\_8):viii372-viii399. 10.1093/annonc/mdy287

**5. Sažeci kongresnih priopćenja objavljeni u knjigama sažetaka**

1. Vrbanec D, Šeparović R, Pavlica V, Skelin, M. Biološki lijekovi – znanje i odgovornost farmaceuta. 8. simpozij i godišnji Sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem i 10. radni sastanak Sekcije za onkološku farmaciju HFD-a s međunarodnim sudjelovanjem, Trakošćan 2016. Knjiga sažetaka, str.97.
2. Skelin M. Klinički značajna interakcija hormonske i antidepresivne terapije u liječenju karcinoma dojke. 8. simpozij i godišnji Sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem i 10. radni sastanak Sekcije za onkološku farmaciju HFD-a s međunarodnim sudjelovanjem, Trakošćan 2016. Knjiga sažetaka, str.33.
3. Skelin M, Šoškić M, Pavela Lj, Radpvoć, A. Retinoid therapy in the treatment of neuroblastoma. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.46.

4. Pavlica V, Šeparović R, Bach-Rojecky L, Kamal S, Skelin M, Kranjec-Šakić M, Arbanas D, Kolarić M, Lauš M, Javor E. Hospital pharmacy internship in Children's Cancer Hospital Egypt, Cairo (2015) 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik, 2016. Knjiga sažetaka, str.65.
5. Šeparović R, Skelin M. Critical Reading and Basic Terms of Clinical Trials in Oncology (metastatic setting). 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.25.
6. Arbanas D, Koroman M, Vladimir-Knežević S, Skelin M, Pavlica V, Šeparović R, Javor E, Kranjec Šakić M, Govorčinović T. Importance of clinical pharmacist on oncology ward regarding evaluation of side effects. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.58.
7. Zelic R, Skelin M, Pavlica V, Šeparović R, Javor, E, Kranjec Šakić M, Arbanas D, Govorčinović T, Koroman M. Extravasation of antineoplastic drugs. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.58.
8. Skelin M, Kranjec-Šakić M, Govorčinović T, Arbanas D, Javor E, Šeparović R, Pavlica V, Vrbanec J, Koroman M. Pharmaceutical consulting of oncology patient about the enteral nutrition. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.47.
9. Koroman M, Pavlica V, Šeparović R, Skelin M, Govorčinović T, Arbanas D, Kranjec-Šakić M, Javor E. Cancer patients consulting about self-medication. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.47.
10. Arbanas D, Pavlica V, Šeparović R, Javor E, Skelin M, Govorčinović T, Kranjec-Šakić M, Koroman M. Analysis of prescribed pharmacotherapy through clinical case. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.46.
11. Javor E, Govorčinović T, Kranjec-Šakić M, Skelin M, Pavlica V, Šeparović R, Arbanas D, Koroman M. Excretion and long-term retention of cytotoxic drugs. 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016. Knjiga sažetaka, str.31.
12. Vitezić D, Silovski T, Bach Rojecky L, Skelin M, Arbanas D, Govorčinović T, Kranjec Šakić M. Farmakoekonomska analiza ljekarničkih intervencija kroz prikaz slučaja bolesnika. 3. kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 9.

- radni sastanak Radne skupine za onkološko ljekarništvo HFD-a, Zagreb 2015. Knjiga sažetaka, str.104.
13. Skelin M, Šeparović R, Arbanas D, Koroman M, Vladimir Knežević S, Kranjec Šakić M, Govorčinović T, Pavlica V. Optimizacija terapije onkološkog bolesnika i značenje multidisciplinarnog tima kroz prikaz slučaja. 3. kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 9. radni sastanak Radne skupine za onkološko ljekarništvo HFD-a, Zagreb 2015. Knjiga sažetaka, Str.16
  14. Šeparović R, Kirac I, Skelin M, Silovski T, Govorčinović T, Kranjec-Šakić M, Javor E. Farmakogenetičko testiranje-personaliziran pristup liječenju kolorektalnog karcinoma kroz prikaz slučaja. 3. kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 9. radni sastanak Radne skupine za onkološko ljekarništvo HFD-a, Zagreb 2015. Knjiga sažetaka, str.105.
  15. Skelin M, Šeparović R, Javor E, Jurić A. Kritičko čitanje kliničkih studija. 3. kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 9. radni sastanak Radne skupine za onkološko ljekarništvo HFD-a, Zagreb 2015. Knjiga sažetaka, str.102.
  16. Krznarić Ž, Kuruc D, Šeparović R, Skelin M, Govorčinović T, Kranjec Šakić M, Arbanas D, Pavlica V. Ljekarničko savjetovanje onkološkog bolesnika vezano uz enteralnu prehranu. 7. simpozij i godišnji sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 8. radni sastanak Radne grupe za onkološku farmaciju Bolničke sekcije HFD-a, Zagreb 2014. Knjiga sažetaka. str.52.
  17. Šeparović R, Pavlica V, Bajić Ž, Skelin M, Vrbanec D. Kritičko čitanje kliničkih studija. 7. simpozij i godišnji sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 8. radni sastanak Radne grupe za onkološku farmaciju Bolničke sekcije HFD-a, Zagreb 2014. Knjiga sažetaka. str.51.
  18. Skelin M. Liposomal irinotecan in the treatment of pancreatic cancer. *Lib Oncol.* 2017;45(Suppl. 1), 1–42.
  19. Damir Vrbanec D, Šeparović R, Pavlica V, Skelin M. Biological therapy – from production and administration to side effects monitoring. *Lib Oncol* 2017;45(Suppl. 1):1–42.
  20. Skelin M. Left-right colon cancer and the effectiveness of targeted antibodies. *Lib Oncol* 2017;45(Suppl. 1):1–42 .

## **Sudjelovanje u organizacijama kongresa**

### **1. Organizacijski odbori kongresa**

1. Član organizacijskog odbora: 7. simpozij i godišnji sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 8. radni sastanak Radne grupe za onkološku farmaciju Bolničke sekcije HFD-a, Zagreb 2014.
2. Član organizacijskog odbora: 3. kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a i 9. radni sastanak Radne skupine za onkološko ljekarništvo HFD-a, Zagreb 2015.
3. Član organizacijskog odbora: 8. simpozij i godišnji Sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem i 10. radni sastanak Sekcije za onkološku farmaciju HFD-a s međunarodnim sudjelovanjem, Trakošćan 2016.
4. Član organizacijskog odbora: 9. godišnji sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskog liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem i 11. radni sastanak Sekcije za onkološku farmaciju Hrvatskog farmaceutskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Varaždin 2017.
5. Član organizacijskog odbora: 10. simpozij i godišnji sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskog liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem i 12. radni sastanak Sekcije za onkološko ljekarništvo Hrvatskog farmaceutskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Pula 2018.
6. Član organizacijskog odbora: 1. regionalni kongres internističke onkologije i 1. regionalni kongres onkološke farmacije, Dubrovnik 2017.
7. Član organizacijskog odbora: 1. Hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2014.

### **2. Odbor za publikacije**

1. Član odbora za publikacije: 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016.

### **3. Znanstveni odbor**

1. Član znanstvenog odbora: 3<sup>rd</sup> ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy), Dubrovnik 2016.



## **10 PRILOG**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Doktorski rad

### OPTIMIRANJE NAČINA PRIMJENE LEVOTIROKSINA

MARKO SKELIN

**Uvod:** Levotiroksin (LT4) je lijek prve terapijske linije u liječenju hipotireoze, s uskim terapijskim indeksom koji se primjenjuje u vrlo malim količinama ( $\mu\text{g}$ ), što ga čini osjetljivim na čimbenike koji utječu na njegovu apsorpciju, posebice prehrambene namirnice i lijekove. Stoga su takve interferencije uglavnom i klinički značajne. Kronična primjena LT4 i preporučeni režim uzimanja pola sata prije doručka (prema SmPC), koji je za mnoge bolesnike nepogodan, povećava rizik od smanjene adherencije.

**Svrha rada:** Cilj je ovog istraživanja bio ispitati učinke različitih vremena uzimanja LT4 (A - pola sata prije doručka; B - jedan sat prije glavnog jela; C - prije spavanja (najmanje 2 sata nakon večere)) na parametre funkcije štitnjače i lipidnog statusa bolesnika.

**Medode i ispitanici:** U istraživanje je bilo uključeno 84 bolesnika s dijagnozom primarne hipotireoze, koji su primali stabilnu dozu LT4. Bolesnici su na početku bili randomizirano svrstani u jednu od skupina (A, B ili C) te su unakrsno prošli sva tri vremenska načina uzimanja LT4, svaki u trajanju od osam tjedana. Serumske koncentracije parametara funkcije štitnjače (tiroidni stimulirajući hormon (TSH), slobodni tiroksin (fT4) i slobodni trijodtironin (fT3) i parametara lipidnog statusa (trigliceridi, HDL- (eng. *high density lipoprotein*) kolesterol, LDL- (eng. *low density lipoprotein*) kolesterol i ukupni kolesterol) određene su na početku svakog vremenskog režima i na kraju studije.

**Rezultati:** Analizom dobivenih rezultata nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima parametara funkcije štitnjače (TSH, fT4 i fT3), kao ni u parametrima lipidnog statusa (trigliceridi, HDL-, LDL- i ukupni kolesterol) između tri vremenska načina uzimanja LT4. Analizom stabilnosti nadomjesne terapije s LT4 nisu utvrđene statistički značajne razlike između koeficijenata varijacije parametara funkcije štitnjače te lipidnog statusa kao ni postotka bolesnika čije su vrijednosti ispitivanih parametara bile unutar pripadajućih referentnih intervala, nakon različitih vremenskih načina uzimanja LT4.

**Zaključak:** Kako je primjena LT4 u sva tri vremena (A, B i C) bila jednako učinkovita u reguliranju parametara funkcije štitnjače i lipidnog statusa bolesnika, rezultati ovog istraživanja otvaraju dodatne mogućnosti personalizacije farmakoterapijskog pristupa i postizanja veće učinkovitosti liječenja, posebice za bolesnike koji standardnim načinom uzimanja nisu ostvarili terapijske ciljeve.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 117 stranica, 3 slike, 29 tablica i 173 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: hipotireoza; levotiroksin; vrijeme uzimanja; adherencija; personalizacija farmakoterapije

Mentori: dr.sc Dario Rahelić, doc.  
dr. sc. Jerka Dumić, red. prof.

Povjerenstvo: dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof.  
dr. sc. Karmela Barišić, red. prof.  
dr. sc. Ivica Grgurević, nasl.izv.prof

Rad je prihvaćen:

## BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Doctoral thesis

### OPTIMIZATION OF MODE OF ADMINISTRATION OF LEVOTHYROXINE

MARKO SKELIN

**Background:** Levothyroxine, a first-line therapy for hypothyroidism, is a drug with a narrow therapeutic index, used in a very small amount ( $\mu\text{g}$ ). These features make LT4 particularly sensitive to various factors interfering with its absorption, *e.g.* food and drugs. These interferences are usually clinically relevant. Chronic use of LT4 therapy and the recommended timing of LT4 administration, half an hour before breakfast (according to the SmPC), which is not suitable for many patients, increase the risk of reduced adherence.

**Aim of study:** The aim of this study was to investigate effects of different timing of LT4 administration (A – half an hour before breakfast; B – an hour before the main meal of the day; C – at bedtime (minimally 2 hours after dinner)) on the parameters of thyroid function status and lipid profile of the patients.

**Methods and patients:** Study included 84 patients with the diagnosis of primary hypothyroidism and using a stable dose of LT4. Patients were randomized into three different groups (A, B or C) and passed all different timings of LT4 administration (each lasted for at least 8 weeks), in a crossover fashion. Serum concentrations of parameters of thyroid function (thyroid-stimulation hormone (TSH), free thyroxin (fT4) free triiodothyronine (fT3) and lipid profile (triglycerides, high density lipoprotein- (HDL), low density lipoprotein- (LDL), and total cholesterol) were measured at the beginning of every timing regime and at the end of the study.

**Results:** The analysed results did not showed any statistically significant differences in parameters of thyroid function (TSH, fT4, or fT3) or the lipid profile (triglycerides, HDL-, LDL-, and total cholesterol) when compared between three different timing regimens of LT4 administration. Considering stability of LT4 supplemental therapy, there was no difference among the calculated coefficients of variation of the thyroid function and lipid profile parameters nor the difference in percentage of patients whose values of the examined parameters were within the corresponding reference intervals after different timing regimes of LT4 administration.

**Conclusion:** Since there was no difference in effectiveness in regulating patients' thyroid function and lipid profile between different timings of LT4 administration, this study provides additional options regarding the personalization of pharmacotherapy and achievement of increased efficacy of the treatment, especially for the patients who did not reached therapeutic goals with standard way of administration.

Thesis includes: 117 pages, 3 figures, 29 tables and 173 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** hypothyroidism; levothyroxine; timing of administration; adherence; personalisation of pharmacotherapy

**Supervisors:** Assistant Professor Dario Rahelić, PhD.  
Professor Jerka Dumić, PhD.

**Reviewers:** Professor Vesna Bačić Vrca, Ph.D.  
Professor Karmela Barišić, Ph.D.  
Professor Ivica Grgurević, Ph.D.

Accepted: