

FARMACI E ORMONI TIROIDEI

L'interazione tra levo-tiroxina ed alcuni farmaci di comune impiego clinico sarà oggetto di trattazione del presente articolo.



In generale, un'**interazione farmacologica** può definirsi come una risposta biochimico-clinica all'assunzione contemporanea di due o più farmaci diversa da quella prevista in base agli effetti indotti dall'assunzione separata dei due farmaci.



L'interazione tra due farmaci può pertanto essere di tipo **sinergico**, cioè con risposta farmacologica potenziata, di tipo **antagonista**, cioè con diminuzione della risposta clinico-farmacologica o di tipo **idiosincrasico**, cioè con una risposta non prevedibile sulla base degli effetti noti di ciascun principio che costituisce l'associazione farmacologica.

L'incidenza delle interazioni farmacologiche è variabile ed è dose dipendente.

Inoltre può variare in relazione alle vie di somministrazione dei farmaci e/o all'eventuale compromissione funzionale di alcuni organi deputati all'assorbimento o all'eliminazione e metabolismo degli stessi.

TEOFILLINE ED ORMONI TIROIDEI

E' dimostrata un'interferenza farmacologica tra ormoni tiroidei (levo-tiroxina e triiodotironina) e **teofilline** (aminofillina, teofillina, etc).

Nei pazienti ipotiroidei vi può infatti essere una ridotta clearance della teofillina.

Tale clearance ritorna normale con la correzione dell'ipofunzione ghiandolare e l'ottenimento dell'eutiroidismo clinico ed ormonale.

E' dimostrato che le disfunzioni tiroidee influenzano il metabolismo farmacologico.

In linea generale l'ipotiroidismo causa una diminuzione dell'eliminazione, mentre l'ipertiroidismo causa un aumento dell'eliminazione dei farmaci.

Nei pazienti ipotiroidei l'eliminazione delle teofilline risulta prolungata.

E' riportato in letteratura un caso di un paziente ipotiroideo, anziano di 70 anni, che aveva avuto un'intossicazione da teofillina di grado severo, pericolosa per la vita.

Nel paziente in stato ipotiroideo l'emivita della teofillina era infatti di 25,9 ore, mentre dopo l'ottenimento dell'eutiroidismo ormonale era di 5,7 ore.

In un caso analogo, la clearance della teofillina raddoppiava (da 0,5 a 1 ml/min/Kg) in seguito al trattamento aggressivo di una sindrome da ipotiroidismo con T4 endovena al momento del raggiungimento dell'eutiroidismo.

E' quindi assodato che i pazienti ipotiroidei hanno una diminuita clearance della teofillina che ritorna normale con il ripristino della normofunzionalità tiroidea con trattamento sostitutivo.

La cinetica farmacologica delle teofilline è stata anche studiata in soggetti ipertiroidei ed è stata trovata, in 15 soggetti, una correlazione positiva tra clearance della teofillina e concentrazione di tiroxina plasmatica.

In 5 di essi la clearance si è ridotta in seguito a trattamento tireostatico con carbimazolo.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI E ORMONI TIROIDEI



E' dimostrata un'interazione farmacologica tra **antidepressivi triciclici** (Amitriptilina, clorimipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, trimipramina, imipramina) ed ormoni tiroidei.

Gli ormoni tiroidei infatti, con meccanismo ad oggi sconosciuto, possono accelerare l'azione iniziale degli antidepressivi.

In alcuni vecchi studi controllati, l'aggiunta terapeutica di modiche quantità di estratti di tiroide secca induceva accelerazione dell'inizio d'azione degli antidepressivi triciclici.

La risposta finale invece non veniva modificata.

Due case report hanno segnalato la potenziale tossicità dell'associazione.

Descritti casi di vertigini, nausea e tachicardia parossistica 21 giorni dopo l'inizio della terapia associata con ormone tiroideo + antidepressivo triciclico.

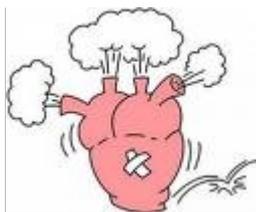
In una bambina è stata descritta s. tireotossicosica dopo 5 mesi di trattamento combinato.

Numerosi sono i meccanismi proposti per cercare di spiegare tale interazione farmacologica ma nessuno di essi è stato dimostrato.



BETA BLOCCANTI E ORMONI TIROIDEI

E' stata segnalata, in alcuni studi, una riduzione dell'effetto dei **beta bloccanti** negli ipotiroidei, probabilmente per un effetto di riduzione del flusso ematico epatico e dell'attività degli enzimi microsomiali epatici.



Di contro, negli ipertiroidi, per meccanismo opposto (aumentato flusso ematico ed esaltata attività enzimatica microsomiale), si è osservato un aumento della clearance orale e sistemica dei beta bloccanti (metoprololo e propranololo) con elevato rapporto di estrazione.

Alcuni studi sul propranololo, hanno riportato in passato una riduzione media del 40,9% della concentrazione plasmatica all'equilibrio del beta bloccante (somministrato alla dose di 160 mg al dì) in sei pazienti affetti da ipotiroidismo.

Altri studi, non hanno invece evidenziato differenze significative tra eu-ipo ed ipertiroidismo.

DIGITALE E ORMONI TIROIDEI

E' ben nota l'interazione farmacologica tra **glicosidi digitalici** (digossina, digitossina) ed ormoni tiroidei.



In particolare è noto che le concentrazioni sieriche di digitale si riducono nei pazienti ipertiroidi.

Tale riduzione si verifica anche nei pazienti dapprima ipotiroidi e successivamente riportati all'eutiroidismo ormonale con trattamento sostitutivo tiroxinico.

In tali condizioni pertanto l'effetto terapeutico della digitale può ridursi.

In pratica però, i pazienti in trattamento sostitutivo con tiroxina e resi eutiroidi, se iniziano trattamento digitalico, non richiedono un follow-up particolare.

Nei pazienti invece inizialmente ipotiroidi può rendersi necessario un aumento posologico della terapia digossinica se diventano eutiroidi.

Numerosi sono al riguardo i lavori in letteratura che dimostrano da un lato la resistenza degli ipertiroidi al trattamento digitalico e, di contro, l'elevata sensibilità degli ipotiroidi.

In uno studio viene riportato che l'induzione di ipertiroidismo lieve in paziente con fibrillazione atriale richiede un dosaggio digitalico 4 volte superiore per la correzione della frequenza ventricolare.

Altri hanno evidenziato che i pazienti ipertiroidi hanno livelli sierici più bassi di digossina rispetto agli ipotiroidi che presentano concentrazioni più elevate e ciò indipendentemente dalla via di somministrazione (orale o endovenosa).

I meccanismi coinvolti in questa variabilità di risposta sono controversi e tirano in ballo variazioni dell'assorbimento, clearance renale, volume di distribuzione, emivita sierica ed anche modificazioni della sensibilità miocardica.

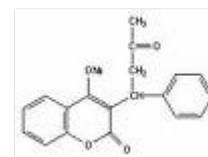
ANTICOAGULANTI E ORMONI TIROIDEI

L'azione terapeutica degli **anticoagulanti orali** (ansindione, dicumarolo, warfarin) viene amplificata dalla co-somministrazione di ormoni tiroidei (levotiroxina e triiodotironina).

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

E' stata ipotizzata una più rapida scomparsa dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti in seguito alla somministrazione di ormoni tiroidei.

Durante la somministrazione contemporanea di anticoagulanti e ormoni tiroidei andrebbero esaminati attentamente eventuali segni di sanguinamento e monitorati gli indici di coagulazione (AP e INR).



Di solito potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio degli anticoagulanti orali durante il trattamento tiroideo. Di contro, la sospensione della terapia con ormoni tiroidei, dovrebbe richiedere un aumento posologico degli anticoagulanti orali, sempre comunque in relazione al parametro di riferimento che è l'INR e l'AP.

In alcuni case report si segnala che in soggetti ipotiroidei di grado severo, in cui è stata iniziata terapia sostitutiva con levo-tiroxina, si è resa necessaria una riduzione della posologia degli anticoagulanti orali del 50- 400%.

In una ragazza di 13 anni, per un sovradosaggio dovuto al contemporaneo trattamento tiroideo, si è verificata un'emorragia sub-aracnoidea con ematoma sub-durale. A seguito di tali gravi effetti avversi si è adottata riduzione posologica degli anticoagulanti.

Al contrario, la perdita di fattori della coagulazione vit. K dip. è aumentata nell'ipertiroidismo, pertanto la risposta ipoprotrombinica nelle condizioni di tireotossicosi risulta più rapida ed esaltata rispetto ai soggetti eutiroidei.

ANTIACIDI, SALI DI CALCIO E ORMONI TIROIDEI

Gli **antiacidi** a base di idrossido di alluminio e di magnesio e ossido di magnesio ed anche il carbonato di calcio, possono interferire sull'assorbimento della levo-tiroxina, riducendone la biodisponibilità.

Se viene pertanto iniziata terapia con antiacidi va valutato periodicamente il TSH per l'eventuale calibrazione posologica della terapia sostitutiva con L-T4.



In letteratura è descritto il caso di un paziente sessantenne in trattamento a lungo termine con levo-tiroxina per una s. ipotiroidea in cui, a seguito dell'inizio del trattamento con antiacidi, si è verificata una demodulazione della dose terapeutica dell'ormone tiroideo e di conseguenza un'elevazione patologica del TSH (36 mcU/ml).

Detto paziente aveva assunto 4 volte al dì e per 4 mesi un preparato antiacido a base di idrossido di alluminio e magnesio.

Risultati simili sono stati riportati in altri pazienti trattati con preparati lassativi a base di ossido di magnesio ed anche in alcuni altri trattati con preparati a base di carbonato di calcio (impiegato come adiuvante dell'osteoporosi).

COLESTIRAMINA E ORMONI TIROIDEI

La **colestiramina**, una resina a scambio ionico usata nel trattamento del prurito epatocolestatico e nelle ipercolesterolemie non correggibili con statine (per intolleranza alle stesse) può determinare una perdita dell'efficacia degli ormoni tiroidei esogeni somministrati.

E' probabile che la colestiramina, per un effetto chelante l'ormone tiroideo, ne inibisca l'assorbimento.



La colestiramina, in un paziente ipotiroideo in trattamento sostitutivo con levotiroxina, andrebbe somministrata ad una distanza temporale di almeno 6 ore dall'assunzione dell'ormone tiroideo.

Studi sui criceti, hanno dimostrato che la colestiramina ostacola l'effetto della tiroxina esogena.

Altri interessanti studi con tiroxina marcata con traccianti radioattivi hanno dimostrato che la tiroxina somministrata contemporaneamente alla colestiramina rimane per gran parte nel tratto gastrointestinale.

Studi in vitro hanno inoltre evidenziato che la colestiramina chela in maniera molto tenace l'ormone tiroideo.

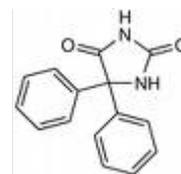
Se i due farmaci vengono somministrati ad una distanza di almeno 4-5 ore viene ripristinato l'assorbimento della tiroxina di almeno il 70%.

Diversi sono i casi di pazienti in trattamento sostitutivo divenuti ipotiroidei a seguito della contemporanea somministrazione di colestiramina.

IDANTOINE E ORMONI TIROIDEI

Le **idantoine** (fenitoina, fenobarbital), possono inibire l'azione e gli effetti degli ormoni tiroidei con meccanismo sconosciuto.

La contemporanea somministrazione di fenitoina in pazienti in trattamento con levotiroxina ha richiesto l'aumento posologico dell'ormone tiroideo assunto.



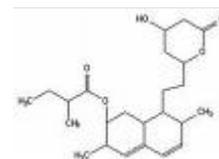
Questa potenziale interazione che determinerebbe un aumento del fabbisogno tiroxinico in pazienti in cui si intraprende terapia con fenitoina, non è stata, però, dimostrata in studi controllati.

LOVASTATINA (STATINA) E ORMONI TIROIDEI

La concomitante assunzione di **lovastatina** può ridurre l'azione degli ormoni tiroidei, con meccanismo sconosciuto.



Una paziente di 18 anni in trattamento con tiroxina per una tiroidite di Hashimoto ha manifestato ipotiroidismo dopo l'assunzione contemporanea di lovastatina per il trattamento di una iperlipoproteinemia di tipo IIA di Fredrickson (ipercolesterolemia pura).



Prima di iniziare la terapia con la statina la paziente era eutiroidea ed assumeva 125 mcg/die di levotiroxina. Successivamente era virata in ipotiroidismo a seguito della cosomministrazione di lovastatina e, dopo la sospensione di quest'ultima, era

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

In caso di anemia sideropenica, in pazienti ipotiroidei, è opportuno distanziare l'assunzione dei sali di ferro da quella della levo-tiroxina.

In alcuni pazienti (14) in trattamento sostitutivo con L-T4 per ipotiroidismo di Hashimoto è stato documentato viraggio in ipotiroidismo ormonale dopo cosomministrazione di solfato ferroso (300 mg/die per 7 settimane) a colazione, assieme alla levo-tiroxina.

In 11 pazienti si è osservato un aumento dei valori del TSH da 1,6 a 5,4 mcU/ml.

In un solo paziente il TSH è salito da 2 a 40,8 mcU/ml.



SUCRALFATO E ORMONI TIROIDEI

Il **sucralfato** diminuisce l'effetto degli ormoni tiroidei per un'interferenza sul trasporto intraluminale e transintestinale della levo-tiroxina.

La contemporanea somministrazione di L-T4 e sucralfato comporta una netta riduzione dell'assorbimento dell'ormone tiroideo.

Pertanto è opportuno, in caso di necessità, assumere il sucralfato ad una distanza di almeno 8 ore dall'assunzione della tiroxina.

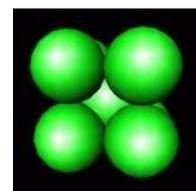
Uno studio in volontari sani ha dimostrato che il sucralfato assunto contemporaneamente alla levo-tiroxina, ne riduce l'assorbimento e l'incremento di concentrazione sierica al picco.



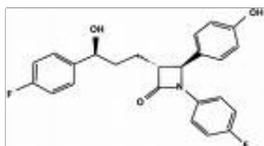
SEVELAMER, CROMO PICOLINATO ED EZETIMIBE

Il **sevelamer** (Renagel cp da 400 e 800 mg) è un farmaco che viene usato dai nefrologi per la correzione dell'iperfosfatemia nei pazienti in trattamento emodialitico o in dialisi peritoneale.

Il **cromo picolinato** è un sale trivalente del cromo con l'acido picolinico (derivato dal metabolismo del triptofano), usato come micronutriente per la supposta azione di potenziamento dell'azione insulinica e nei regimi dietetici dimagranti per la presunta azione anoressizzante e antiaterogena.



DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo



L'ezetimibe (Zetia, Ezetrol) è invece un farmaco ipocolesterolemizzante, che abbassa il livello del colesterolo di circa il 13% e dei fitosteroli associati, riducendone l'assorbimento intestinale.

Ricercatori della Stony Brook University School of Medicine di New York e del Tulane University Health Sciences Center di New Orleans hanno valutato l'effetto acuto del sevelamer, del cromo picolinato e dell'ezetimibe sull'assorbimento della levotiroxina.

Lo studio è stato condotto su 7 volontari che hanno assunto il sevelamer, il cromo picolinato e l'ezetimibe. I livelli plasmatici della levotiroxina sono stati misurati ogni 6 ore dall'assunzione.

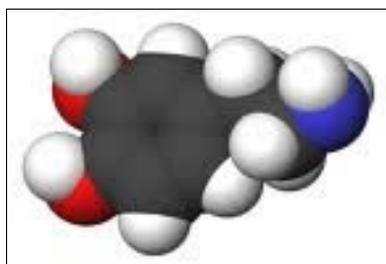
Il sevelamer ed il cromo picolinato hanno ridotto in modo significativo l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica della levo-tiroxina; di contro, l'ezetimibe non ha avuto nessuna influenza.

Ne consegue che i pazienti in trattamento sostitutivo con levo-tiroxina per ipotiroidismo, che stanno assumendo sevelamer o cromo picolinato devono essere informati sulla necessità di assumere questi farmaci a distanza di alcune ore da quella dell'ormone tiroideo.

La **dopamina**, la **bromocriptina** e la **cabergolina** (dopamino-agonisti), i **glucocorticoidi**, l'**octreotide** e il **lanreotide** (analoghi della somatostatina), diminuiscono la sintesi e la secrezione del TSH.

Pertanto, i pazienti in trattamento con questi farmaci possono avere concentrazioni sieriche ridotte dell'ormone tireotropo ma con normalità degli ormoni tiroidei.

I farmaci indicati non causano quindi un vero ipotiroidismo centrale, però, la conoscenza del fatto che inibiscono lievemente il TSH è importante per una corretta interpretazione dei dati di laboratorio.



La **dopamina** e i **dopamino agonisti** vengono infatti usati anche per il trattamento delle sindromi da inappropriata secrezione di TSH (adenoma TSH secernente, resistenza ipofisaria parziale agli ormoni tiroidei) perché agiscono inibendo la sintesi del TSH a livello trascrizionale.

I glucocorticoidi (**prednisone** e **desametasone**) invece esercitano la loro azione inibente a livello post-trascrizionale.

Taluni antibiotici come la **minociclina** e la **doxociclina** (derivati delle tetracicline), provocano una colorazione scura della tiroide (*black thyroid*), per il deposito di pigmenti di lipofusina nel parenchima ghiandolare, conseguente al metabolismo del farmaco.

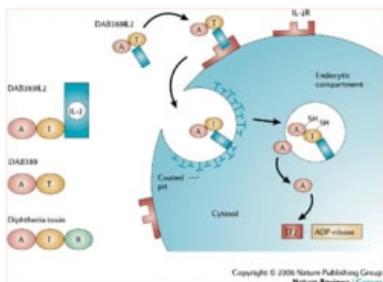
Tale fenomeno di deposito pigmentario ghiandolare non comporta alterazioni della funzione tiroidea, ed è solo un fenomeno solo isto-morfologico.

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

La **dobutamina**, noto farmaco simpatico-mimetico, usato nella terapia dello shock cardiogeno, provoca ad alte dosi (> di 20 mcg/min e.v.), inibizione transitoria della secrezione del TSH.

Il **Sunitib**, farmaco inibitore della tirosino-chinasi, di recente introdotto in terapia oncologica, provoca ipotiroidismo nel 62% dei pazienti trattati e ipotiroidismo permanente nel 36% dei casi.

Si suppone che il sunitib induce apoptosi dei tireociti conseguente all'inibizione della tirosino-chinasi.

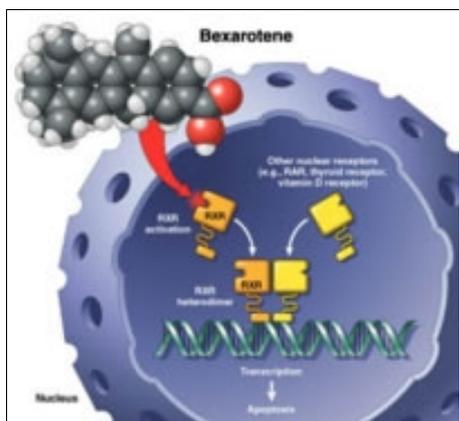


Il **Denileukin Diftitox**, farmaco ottenuto con tecnica del DNA ricombinante, di recente introduzione nel trattamento della micosi fungoide, può dare tireotossicosi transitoria.

Tale farmaco è una proteina di fusione tra una subunità della tossina difterica e una subunità dell'IL-2.

La **L-Carnitina** inibisce il trasporto intracellulare degli ormoni tiroidei, diminuendo pertanto la loro azione sulle cellule bersaglio.

Questo effetto è clinicamente significativo ed ha risvolti terapeutici perché la L-Carnitina può essere impiegata nei pazienti con tireotossicosi iatrogena.



Il **bexarotene** è un agonista selettivo del recettore X dell'acido retinico (RXR), impiegato nella terapia dei linfomi cutanei, ha azione inibente la sintesi del TSH.

Il trattamento con basse dosi (6,5 mg/m²/die) di bexarotene provoca una riduzione significativa delle concentrazioni sieriche del TSH nel 90% dei pazienti trattati e un ipotiroidismo centrale in circa il 12%.

A dosi superiori (> di 300 mg/mq/die) il bexarotene causa un ipotiroidismo centrale nel 40-50% circa dei casi.

Alcuni psicofarmaci come le **fenotiazine** e **aloperidolo**, e alcuni procinetici o antiulcera come la **metoclopramide** e la **cimetidina**, che antagonizzano l'azione della dopamina, aumentano la sintesi di TSH ma senza che ciò abbia mai rilevanza clinica.

Gli **antidepressivi triciclici** (vedi anche paragrafo precedente) e l'**alfa-metildopa** inibiscono invece la sintesi del TSH senza che ciò comporta alcuna rilevanza clinica.

Studi sperimentali su animali hanno evidenziato che l'**estradolo** e il **testosterone** (a causa della sua conversione periferica in estradiolo) inibiscono la sintesi del TSH.

Nell'uomo tale effetto sembra irrilevante.

Alcune segnalazioni vi sono a proposito del **nandrolone**, usato da alcuni individui come dopante, che provocherebbe significativa riduzione, anche se transitoria, del TSH e degli ormoni tiroidei circolanti.

L'**aminoglutetimide** può provocare ipotiroidismo con gozzo anche se, più spesso può dare solo lieve riduzione dell'FT4 ed FT3 con aumento del TSH senza evidenti corrispettivi clinici.

La **ribavirina** sembra aumentare l'incidenza di ipotiroidismo se associata a IFN-Beta.

La **rifampicina** (vedi anche paragrafo precedente) e gli antiepilettici **carbamazepina**, **fenobarbital** e **fenitoina** sono potenti induttori del citocromo P450 e delle ossigenasi epatiche con conseguente aumento del metabolismo della T4 (rimanendo invariato quello della T3).

Nei pazienti eutiroidei e con normale asse ipotalamo-ipofisi-tiroide tale induzione enzimatica non comporta alcuna conseguenza, essendo compensata da un'aumentata produzione ormonale.

Nei pazienti ipotiroidei, invece, tale meccanismo può provocare un peggioramento clinico ed aumento del fabbisogno tiroxinico giornaliero.

I **salicilati (aspirina)**, altri **FANS**, la **furosemide** e le **eparine**, pur non provocando manifestazioni cliniche evidenti, possono determinare un aumento, di solito transitorio, delle frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT4 ed FT3).

Le dosi oltre le quali tale effetto si può manifestare sono di > di 2 gr per i salicilati, > di 80 – 100 mg per la furosemide e 2000 U per l'eparina.

Le **Sulfaniluree**, ma anche la fenitoina e la carbamazepina competono con il legame degli ormoni tiroidei alla TBG ma solo a dosi molto elevate che non sono quelle usate nei normali schemi terapeutici.

L'**interleuchina-2 (IL-2)** provoca ipotiroidismo nel 21-47% dei pazienti trattati con un meccanismo patogenetico di attivazione dei linfociti Th1.

L'ipotiroidismo è, di solito, transitorio e secondario ad una tiroidine silente indotta dall'IL-2 e, più di rado, a una tiroidine autoimmune di Hashimoto.

I **flavonoidi**, oltre agli effetti sulla funzione tiroidea, inibiscono l'attività degli enzimi 5'desiodasi tipo I e 5 – desiodasi.

Gli antiacidi come i **PPI** (inibitori di pompa protonica) e gli **anti H2**, aumentano il Ph gastrico riducendo l'assorbimento degli ormoni tiroidei. Infatti la naturale acidità gastrica è fondamentale per l'ottimale assorbimento della levo-tiroxina. L'interazione farmacologia può essere evitata con l'assunzione distanziata dei farmaci di almeno 4-6 ore.

BIOGRAFIA

- Aderka D et al Respiration 1983; 44:77
- Bauman JH et al Ann Allergy 1984; 52:94
- Vozeh S, et al Clin. Pharmacol Ther.1984; 36:634
- Seifert CF et al Drug Intell Clin Pharm 1987; 21:442
- Prange AJ Am J Psychiatry 1963; 119:994 - Am J Psychiatry 1969; 126:457
- Wilson IC et al N.England J Med 1970; 282:1063

- Coppen A et al Arch Gen Psychiatry 1972; 26:234
- Wheatley D Arch Gen Psychiatry 1972; 26:229
- Colantonio LA et al Am J Dis Child 1974; 128:396
- Bell JM et al Br J Clin Pharmacol 1977; 4:79
- Kelly JG et al Br J Clin Pharmacol 1978; 6:123
- David S Tatro DRUG INTERACTION FACTS - Edizione Italiana
- Frye RI et al Circulation 1961; 23:376
- Shenfield GM et al Eur J Clin Pharmacol 1977; 12:437
- Bonelli J et al Int J Clin Pharmacol Biopharm 1978; 16:302
- Walters MB et al Am J Cardiol 1963; 11:112
- Costigan DC et al Clin Pediatr 1984; 23:172
- Loeliger EA et al Thromb Diath Haemorrh 1963; 10:267
- Singh N et al JAMA 2000; 283:2822
- Bergman F et al Acta Endocrinol 1966; 53:256
- Northcutt RC et al JAMA 1969; 208:1857
- Harmon SM et al Ann Intern Med 1991; 115:658
- Fulop M et al Jama 1966; 196:454
- Blackshear JI et al Ann Internal Med. 1983; 99:341
- Gormley GJ N England J Med 1989; 19:1342
- Nolan SR et al South Med J 1999; 92:529
- Campbell NRC et al Ann Internal Med 1992; 117:1010
- John- Kalarickal J et al. Thyroid 2007; 17:763-765
- "Malattie della tiroide", Fabrizio Monaco, Ed 2007 Soc.Ed.Universo.
- Benvenga, Trimarchi et al. "Carnitine is a naturally occurring inhibitor of thyroid hormone nuclear uptake". Thyroid 2000,10,1055.