



# Wybór terapii w niedoczynności tarczycy – roztwór doustny lewotyroksyny sodowej czy klasyczna forma tabletki?

## *Choosing therapy for hypothyroidism – levothyroxine sodium oral solution or the classic tablet form?*

Dorota Szydłarska<sup>1</sup> , Alicja Jakubowska<sup>2</sup> , Waldemar Wierzbą<sup>3</sup> , Julia Helena Gujska<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Przychodnia Medycyny Rodzinnej, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska; <sup>2</sup>Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska; <sup>3</sup>Wydział Zamiejscowy w Warszawie, Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska

Autor korespondencyjny: Dorota Szydłarska (dorota.szydłarska@cskmswia.gov.pl)  
Przychodnia Medycyny Rodzinnej, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska

Finansowanie: Brak  
Konflikt interesów: Nie zgłoszono

**Słowa kluczowe** terapia, niedoczynność tarczycy, lewotyroksyna

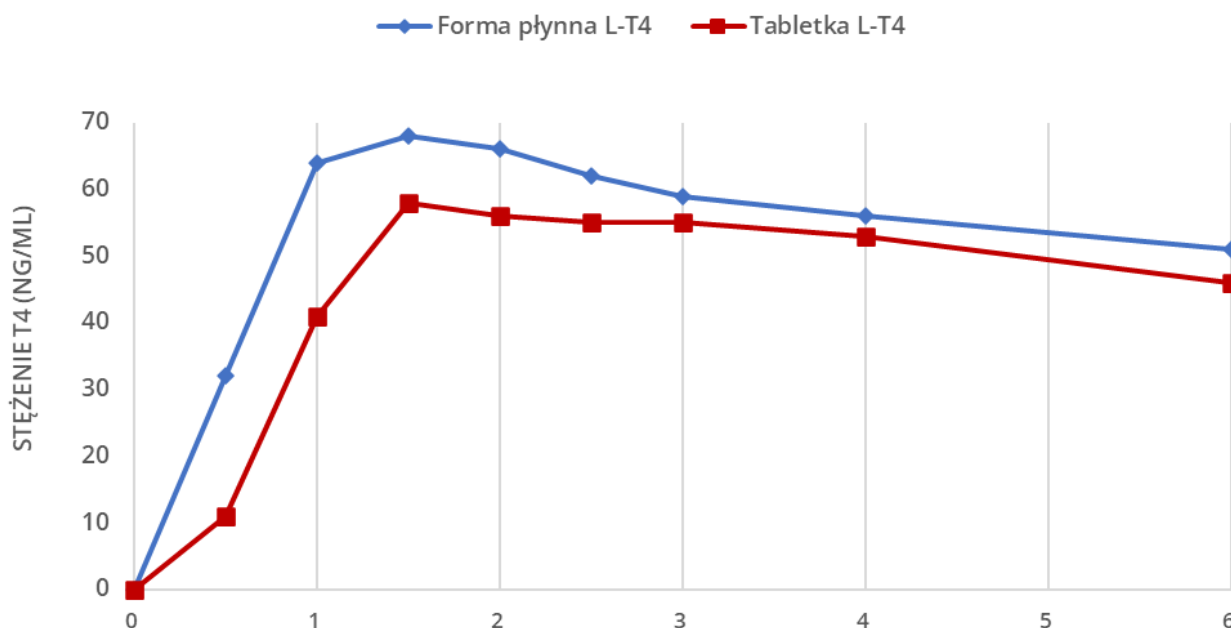
**Key words** therapy, levothyroxine, hypothyroidism

Niedoczynność tarczycy to jedno z częstszych schorzeń endokrynologicznych. Hipotyreoza w postaci subklinicznej występuje u około 3-15% dorosłej populacji, hipotyreoza jawna dotyczy mniej niż 1% dorosłej populacji [1]. Hormony tarczycy modulują syntezę białek, metabolizm energetyczny i wrażliwość tkanek na inne hormony. Hormony tarczycy, wytwarzane w gruczole w warunkach fizjologicznych, składają się w 80–90% z tyroksyny (T4) i w 10–20% z trójiodotyroniny (T3). Lewotyroksyna (L-T4), syntetyczny hormon strukturalnie identyczny z tyroksyną, jest stosowana jako standardowe leczenie schorzeń przebiegających z niedoczynnością tarczycy [2]. Wykazano, że obniżenie jakości życia u pacjentów z niedoczynnością tarczycy występuje u około 10% podanych terapii pomimo laboratoryjnej eutyreozy [3-5]. Wykazano nie tylko wyższą skuteczność płynnej L-T4 w terapii pacjentów z pierwotną oraz wtórną niedoczynnością tarczycy, ale także poprawę jakości życia w porównaniu do stosowania tabletek w tej samej dawce. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego L-T4 powinna być stosowana 60 minut przed śniadaniem lub tuż przed snem, 2-4 godziny po ostatnim posiłku [6,7]. W okresie ciąży i karmienia piersią należy kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniem lekarza. Stężenie lewotyroksyny przenikającej do mleka kobiecego jest zbyt małe, aby mogło mieć wpływ na dziecko.

Substancją czynną leku jest lewotyroksyna sodowa. Każda tabletką poza określoną liczbą mikrogramów lewotyroksyny

sodowej, zawiera dodatkowe składniki takie jak: skrobia kukurydziana, kwas cytrynowy, żelatyna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian i mannitol. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, co oznacza, że jest „wolny od sodu” [8]. Preparaty zawierające L-T4 są wchłaniane w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego, a skuteczne leczenie opiera się na dostarczaniu leku do jelita cienkiego ze stałą dobową absorpcją [9]. Na wykresie 1 przedstawiono średnie 6-godzinne profile lewotyroksyny w zależności od postaci stosowanego preparatu [10]. Preparat płynnej lewotyroksyny dociera szybciej do układu krążenia niż lek w formie tabletki z uwagi na ominięcie procesu rozpadu i rozpuszczania w żołądku. Wiele czynników może upośledzać wchłanianie leku, zmieniać jego biodostępność, a tym samym wpływać na ostateczny efekt terapeutyczny. Oprócz stanów fizjologicznych, takich jak ciąża czy podeszły wiek, należą do nich także stany patologiczne, takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka, zakażenie *Helicobacter pylori*, gastropareza, nietolerancja laktozy lub celiakia [11-14]. SIBO również może prowadzić do niewłaściwego wchłaniania, a następnie suboptymalnej odpowiedzi na leki charakteryzujące się wąskim indeksem terapeutycznym, do których należy L-T4 [9,15,16]. Podeszły wiek oraz otyłość to kolejne czynniki wpływające na zmniejszenie wchłaniania L-T4 z przewodu pokarmowego [17,18]. Produkty zawierające soję mogą zmniejszyć wchłanianie lewotyroksyny w przewodzie pokarmowym.

Otrzymano: 14.09.2023  
Zaakceptowano: 20.09.2023  
Opublikowano: 21.09.2023

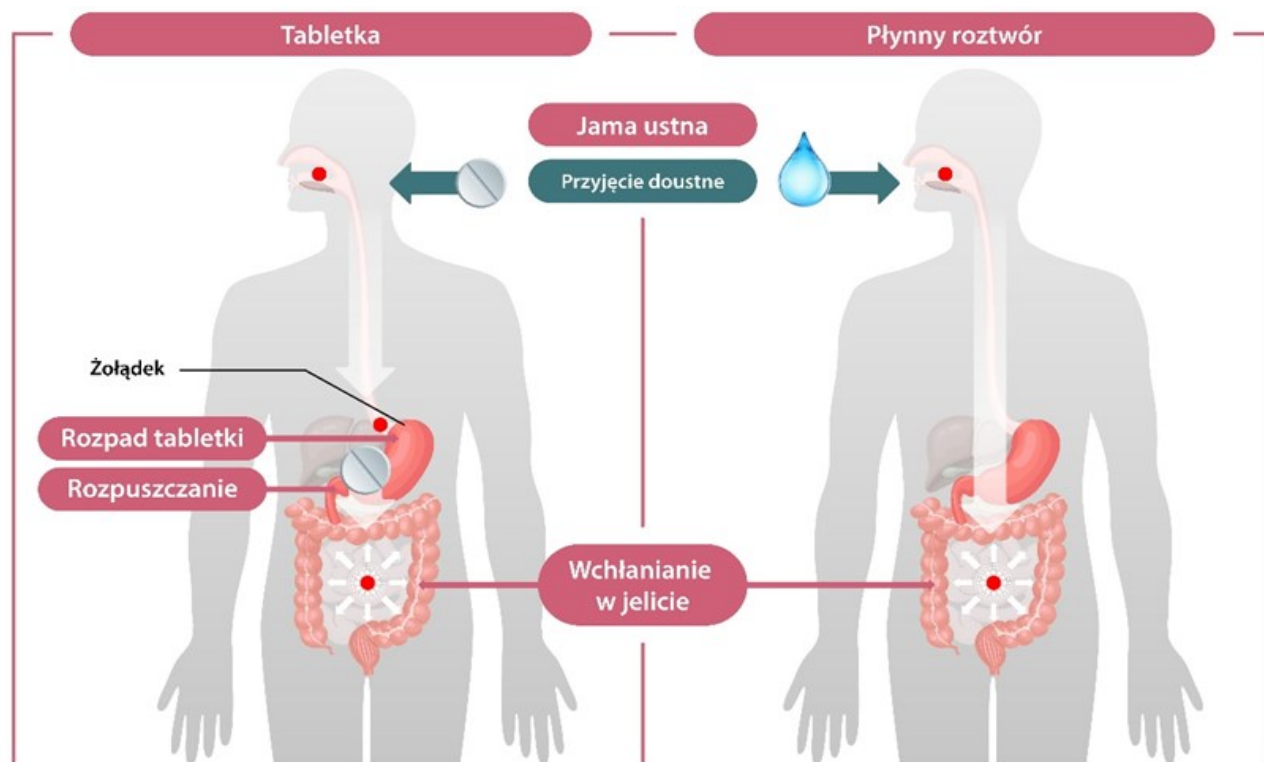


Wykres 1 Średnie 6-godzinne profile stężenia lewotyroksyny w zależności od formy zastosowanego preparatu.

Szczególnie na początku terapii lub po wdrożeniu diety zawierającej soję może zaistnieć potrzeba intensywnego monitorowania oraz modyfikacji dawki lewotyroksyny. Niezwykle ważna jest także wiedza na temat interakcji lekowych. Do leków mogących osłabiać działanie L-T4 zaliczamy propylotiouracyl, glikokortykoidy, leki beta-adrenolityczne, sertralinę, karbamazepinę, fenytoinę, selenamer, inhibitory kinazy tyrozynowej, chlorochinę lub proguanil, inhibitory pompy protonowej, H-2 blokery oraz orlistat. U kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zawierające estrogen lub u kobiet w okresie pomenopauzalnym, stosujących hormonalną terapię zastępczą, zapotrzebowanie na lewotyroksynę może być zwiększone. Wykazano, że zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej powodowało zwiększenie stężenia TSH z 0,9 mIU/L do 3,2 mIU/L po 12 tygodniach leczenia [19]. Do leków powodujących zwiększenie stężenia TBG zaliczamy: estrogeny, tamoksyfen, raloksyfen, klofibrat, opioidy, mitotan, fluorouracyl [20-25]. Inhibitory proteazy również mogą wpływać na efekt terapeutyczny L-T4. Lewotyroksyna może być wypierana z połączeń z białkami osocza przez salicylany, dikumarol, furosemid stosowany w dużych dawkach (250 mg), klofibrat czy fenytoinę, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia frakcji fT4. Propylotiouracyl, glikokortykoidy, leki beta-sympatolityczne, amiodaron i środki kontrastowe zawierające jod hamują obwodową konwersję T4 do T3. Dodatkowo amiodaron, zawierając znaczny ładunek jodu, może wywoływać nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Leki, które indukują układ enzymatyczny wątroby, takie jak barbiturany, karbamazepina mogą zwiększać klirens lewotyroksyny.

Należy koniecznie przestrzegać zaleceń dotyczących zachowania wymaganych odstępów czasu między porą przyjęcia poszczególnych leków. Lewotyroksynę należy stosować od 4 do 5 godzin przed przyjęciem leków wiążących kwasy żółciowe, gdyż mogą one hamować wchłanianie leku z przewodu pokarmowego. W przypadku stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku, sukralfatu, preparatów zawierających w swoim składzie glin, żelazo lub wapń, L-T4 należy przyjmować 2-4 godziny przed zastosowaniem tych leków, gdyż w przeciwnym razie mogą one osłabiać działanie L-T4.

Roztwór doustny L-T4 zawiera tylko lewotyroksynę sodową, glicerol i wodę, nie zawiera dodatkowych substancji pomocniczych i nie wymaga rozpuszczania w żołądku przed wchłonięciem [26]. Glicerol w stanie naturalnym to tłusta, syropowata i bezbarwna ciecz. Jest silnie hydrofilowa, nadaje preparatowi płynnej postaci L-T4 słodki posmak. Jest zatem łatwiej wchłaniany niż tabletki, będąc jednocześnie mniej wrażliwym na czynniki zmniejszające wchłanianie tabletki L-T4 (Ryc. 1) [27]. Nie wykazano, że płynna postać L-T4 może wpływać na pogorszenie wyrównania glikemii u pacjentów z cukrzycą, zatem może być stosowana w grupie pacjentów diabetologicznych, jak również u ciężarnych z cukrzycą ciążową. Udowodniono, że roztwór doustny lewotyroksyny sodowej jest skuteczniejszy niż klasyczna forma tabletki w terapii niedoczynności tarczycy również w przypadku prowadzenia terapii pacjentów po tyreoidiektomii w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy, kiedy konieczne jest uzyskanie supresji wydzielania TSH [1, 28-35].



Rycina 1 Schemat wchłaniania L-T4 w postaci tabletki i postaci płynnej.

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie stosowania płynnego roztworu L-T4 analizie poddano 141 pacjentów i wykazano, że u chorych z suboptymalnym TSH w trakcie terapii tabletkami L-T4 znacząco obniżono stężenie TSH w wyniku zmiany terapii na płynny preparat L-T4 w niezmiennionej dawce. Uwzględnione artykuły ukazały się w latach 2014–2017, autorzy we wszystkich przypadkach byli Włochami. Wszystkie te badania miały charakter prospektywny, analizowani pacjenci stosowali już L-T4 w formie tabletki, nie osiągając optymalnego stężenia TSH. Dokonano modyfikacji terapii na płynną postać L-T4 i ponownie oceniano stężenie TSH po upływie 2 miesięcy leczenia. Główną przyczyną modyfikacji terapii na postać płynną było niewłaściwe wchłanianie leku spowodowane różnymi czynnikami, w tym jednoczesnym stosowaniem wielu leków, suplementów wapnia i/lub żelaza, nietolerancją laktozy, zapaleniem błony śluzowej żołądka oraz chirurgią bariatryczną [28]. Pomimo ograniczonej liczby badań, dostępność nowych preparatów L-T4 poszerza możliwości leczenia pacjentów z różnymi chorobami współistniejącymi, oferując poprawę skuteczności terapii u osób z towarzyszącym upośledzeniem wydzielania kwasu żołądkowego [29]. Forma płynnej postaci L-T4 jest też doskonałym rozwiązaniem u pacjentów pediatrycznych [36]. Ponadto postać płynna L-T4 wydaje się być najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów pozostających pod nadzorem medycznym w warunkach oddziału intensywnej terapii oraz chorych w przebiegu nieleczonej, skrajnie ciężkiej niedoczynności tarczycy, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowatego [37]. Wykazano, że równoczesne stosowanie leków takich jak

inhibitory pompy protonowej, preparaty wapnia lub żelaza, sewelamer, wodorotlenek glinu/magnezu lub alginian sodu nie wpływają na pogorszenie wchłaniania płynnego roztworu L-T4 [38]. Płynna postać L-T4 osiąga maksymalne stężenie we krwi około 30 minut szybciej niż postać tabletkowa. Szybsza farmakokinetyka może prowadzić do skuteczniejszej absorpcji L-T4. Obserwowano normalizację wyników badań czynnościowych tarczycy wkrótce po wprowadzeniu płynnego L-T4, niezależnie od współistniejących chorób i stosowanych leków, mogących wpływać na zmniejszenie wchłaniania L-T4 w przewodzie pokarmowym. Leczenie płynną postacią L-T4 doprowadziło do normalizacji stężenia hormonu tyreotropowego u pacjentów bez znanych przyczyn zaburzeń wchłaniania L-T4, a także u osób z zespołem złego wchłaniania: po resekcji żołądka, częściowej resekcji jelita cienkiego i grubego, z współistniejącą twardziną układową, nietolerancją glutenu, celiakią oraz zanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka [39].

Podsumowując, roztwór doustny lewotyroksyny sodowej jest odpowiednim lekiem dla pacjentów z niedoczynnością tarczycy i chorobami przewodu pokarmowego. Stanowi doskonałe rozwiązanie terapeutyczne dla pacjentów pediatrycznych oraz pozostających w oddziale intensywnej opieki medycznej. Może być lekiem z wyboru u chorych stosujących terapię wielolekowe. Warto wspomnieć o obecnym trendzie w komunikacji medycznej – shared decision making, polegającym na podejmowaniu wspólnej decyzji lekarz – pacjent, dotyczącej stosowanej terapii po przedstawieniu pacjentowi wszystkich kluczowych aspektów [40].

## Referencje:

- Gietka-Czernel M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kos-Kudnia B, et al. Expert Opinion on Liquid L-Thyroxine Usage in Hypothyroid Patients and New Liquid Thyroxine Formulation—Tirosint SOL [Opinia Ekspertów Dotycząca Stosowania Płynnej Postaci Lewotyrosyny Oraz Nowego Preparatu Tirosint SOL u Chorych Na Niedoczynność Tarczycy]. *Endokrynol. Pol.* 2020;71,441–465.
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(5):647–655.
- Winther KH, Cramon P, Watt T, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS ONE* 2016,11.
- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4+ L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2012;1,55–71.
- Bianchi G, Zaccheroni V, Solaroli E, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Thyroid Disorders. *Qual. Life Res.* 2004;13,45–54.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2013;2,215–228.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; et al. 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.
- Nagy EV, Perros P, Papini E, et al. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid.* 2021;31(2):193–201.
- Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1289–1301.
- Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung.* 2012; 62(12):631–636.
- Skelin M, Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin. Ther.* 2017;39,378–403.
- Bellastella G; Caputo M, Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Giugliano D, Esposito, K. EMPATHY: A New Tool for Identifying the Most Suitable Thyroxine Formulation in Hypothyroid Patients. *Thyroid* 2019,29,928–933.
- Ruchala 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.
- Castellana M, Castellana C, Giovannella L, Trimboli P. Prevalence of Gastrointestinal Disorders Having an Impact on Tablet Levothyroxine Absorption: Should This Formulation Still Be Considered as the First-Line Therapy? *Endocrine* 2020,67,281–290.
- Clarke JO. SIBO in gastroparesis: sci-fi or science fact? *Dig Dis Sci.* 2014;59(3):510–512.
- Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4180–4184.
- Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid.* 1994;4:55–64.
- Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, Markantes GK, Faltaka A, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Markou KB. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid.* 2011;21:477–481.
- Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1743–1749.
- Mamby CC, Love RR, Lee KE. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:854–857.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Lack of substantial effects of raloxifene on thyroxine-binding globulin in postmenopausal women: dependency on thyroid status. *Thyroid* 2001;11:779–782.
- McKerron CG, Scott RL, Asper SP, Levy RI. Effects of clofibrate (Atromid S) on the thyroxine-binding capacity of thyroxine-binding globulin and free thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29:957–961.
- Azizi F, Vagenakis AG, Portnay GI, Braverman LE, Ingbar SH. Thyroxine transport and metabolism in methadone and heroin addicts. *Ann Intern Med.* 1974;80:194–199.
- van Seters AP, Moolenaar AJ. Mitotane increases the blood levels of hormone-binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:526–533.
- Beex L, Ross A, Smals A, Kloppenborg P. 1977 5- fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep* 61:1291–1295.
- Tirosint®-SOL (levothyroxine sodium) oral solution. US prescribing information. Switzerland: Institut Biochimique SA (IBSA); 2000.
- Castellana M, Castellana C, Giovannella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? *Endocrine.* 2020 Feb;67(2):281–290. doi: 10.1007/s12020-019-02185-4. *Epub* 2020 Jan 17. PMID: 31953721.
- Virili C, Giovannella L, Fallahi P, Antonelli A, Santaguida MG, Centanni M, Trimboli P. Levothyroxine Therapy: Changes of TSH Levels by Switching Patients from Tablet to Liquid Formulation. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2018,9,10.
- Virili C, Trimboli P, Centanni M. Novel Thyroxine Formulations: A Further Step toward Precision Medicine. *Endocrine* 2019,66,87–94.
- Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-Thyroxine Liquid versus Tablet in Patients with Hypothyroidism without Malabsorption: A Prospective Study. *Endocrine* 2016,52,597–601.
- Fallahi P, Ferrari SM, Materazzi G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Miccoli P, Antonelli A. Oral L-Thyroxine Liquid versus Tablet in Patients Submitted to Total Thyroidectomy for Thyroid Cancer (without Malabsorption): A Prospective Study. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018,3,405–408.
- Laurent I, Tang S, Astère M, Wang KR, Deng S, Xiao L, Li, QF. Liquid L-Thyroxine versus Tablet L-Thyroxine in Patients on L-Thyroxine Replacement or Suppressant Therapy: A Meta-Analysis. *Endocrine* 2018,61,28–35.
- Ferrara R, Ientile V, Arcoraci V, Ferrajolo C, Piccini C, Fontana A, Benvenega S, Trifirò G. Treatment Pattern and Frequency of Serum TSH Measurement in Users of Different Levothyroxine Formulations: A Population-Based Study during the Years 2009–2015. *Endocrine* 2017,58,143–152.
- Benvenega S. Liquid and Softgel Capsules of L-Thyroxine Results Lower Serum Thyrotropin Levels More than Tablet Formulations in Hypothyroid Patients. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2019,18,100204.
- Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Casella C, Lombardi D, Agosti B, Marini F, Delbarba A, Castellano M. TSH Variability of Patients Affected by Differentiated Thyroid Cancer Treated with Levothyroxine Liquid Solution or Tablet Form. *Int. J. Endocrinol.* 2017,2017,7053959.
- Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. In patients with subclinical hypothyroidism while in therapy with tablet L-T4, the liquid L-T4 formulations is more effective in restoring euthyroidism. *Endocr Pract.* 2017;23:170–174.
- Sokolowski G, Motyka M, Gilis-Januszewska A, Stefańska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Liquid levothyroxine in the treatment of myxoedema coma. *Endokrynologia Polska.* DOI: 10.5603/EP.a2023.0017
- Gatta E, Bambini F, Buoso C, Gava M, Maltese V, Anelli V, Delbara A, Pirola I, Cappelli C. Liquid levothyroxine formulations in patients taking drugs interfering with L-T4 absorption. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 ; 6;13.
- Ruchala M, Bossowski A, Brzozka M, Gietka-Czernel M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kos-Kudnia B, Lewiński A, Syrenicz A, Zgliczyński W. Liquid levothyroxine improves thyroid control in patients with different hypothyroidism aetiology and variable adherence - case series and review. *Endokrynol Pol* 2022;73(5):893-902.
- H. Lan, J. Wen, Y. Mao, H. Huang, G. Chen, W. Lin. Combined T4 + T3 therapy versus T4 monotherapy effect on psychological health in hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(1):13-25.