

Czynniki wpływające na dostępność biologiczną lewotyroksyny

Factors influencing bioavailability of levothyroxine

Magdalena Olejniczak-Rabinek

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, *Collegium Chemicum*, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Sól sodowa lewotyroksyny (LT4) jest jednym z najczęściej przepisywanych leków, jednak właściwe jej stosowanie stanowi wyzwanie. Farmakokinetyka lewotyroksyny w leczeniu niedoczynności tarczycy jest niedoceniana. U ponad jednej trzeciej pacjentów leczonych lewotyroksyną nie udaje się uzyskać adekwatnej dawki leki pomimo częstego monitorowania parametrów biochemicznych. Wiele różnych czynników, zarówno fizjologicznych, jak i patofizjologicznych, może znacząco wpływać na dostępność biologiczną lewotyroksyny. Wchłanianie lewotyroksyny zależy od pH soku żołądkowego. Na absorpcję LT4 mogą mieć dodatkowo wpływ wiek, *compliance* pacjenta, czas przyjmowania leku, obecność pokarmu czy stosowanie innych leków. Wiele chorób przewodu pokarmowego może wpływać na wchłanianie lewotyroksyny. Głównym celem tej pracy jest przegląd i usystematyzowanie wiedzy literaturowej na temat czynników wpływających na dostępność biologiczną lewotyroksyny. (*Farm Współ* 2016; 9: 194-201)

Słowa kluczowe: lewotyroksyna, biodostępność, niedoczynność tarczycy, farmakokinetyka, wchłanianie jelitowe

Summary

Levothyroxine sodium is one of the most frequent prescribed medications, but its adequate use can be challenging. Pharmacokinetic of levothyroxine in the treatment hypothyroidism is underappreciated. Inadequate thyroid hormone replacement is present in over a third of LT4-treated hypothyroid patient despite frequent biochemical monitoring. Many different factors, physiological and pathophysiological, can significantly influence the bioavailability of levothyroxine in the human body. Levothyroxine absorption depends on gastric pH. Additionally, LT4 absorption can be alter by age, patient's compliance, timing of LT4 administration, the intake of certain foods or by some drugs. Many gastrointestinal diseases may affect the levothyroxine absorption. The main aim of this paper is to review and systematize the available literature about the factors influencing levothyroxine bioavailability in human body. (*Farm Współ* 2016; 9: 194-201)

Keywords: levothyroxine, bioavailability, hypothyroidism, pharmacokinetic, intestinal absorption

Wstęp

Sól sodowa lewotyroksyny (lewotyroksyna, LT4) jest lekiem z wyboru w leczeniu niedoczynności tarczycy w celu osiągnięcia oraz utrzymania równowagi hormonalnej organizmu. Wykorzystywana jest w leczeniu niedoczynności tarczycy (pierwotnej, wtórnej), wola, ostrego i przewlekłego zapalenia tarczycy, po chirurgicznym usunięciu tarczycy, a także po

radioterapii u pacjentów z nowotworem tarczycy [1]. Lewotyroksyna charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym [2]. LT4 jest obecnie jednym z najczęściej dyspensowanych leków na świecie z powodu dużej częstotliwości występowania chorób tarczycy u pacjentów [3]. Częstotliwość występowania jawnej niedoczynności tarczycy w badaniu epidemiologicznym Wickham oszacowano na 3 na 1000 u kobiet

i mniej niż 1 na 1000 u mężczyzn [4]. W 2011 roku lewotyroksyna była drugim najczęściej przepisywanym lekiem w Stanach Zjednoczonych (104,7 mln recept) [1], a w 2013 roku zrealizowano ponad 115 milionów recept na preparaty zawierające LT4 [2].

Dawkowanie lewotyroksyny powinno uwzględniać wiek oraz stan kliniczny pacjenta, wyniki badań laboratoryjnych oraz czynniki wpływające na biodostępność leku. Do czynników, które w sposób istotny mogą wpływać na poziom terapeutyczny lewotyroksyny we krwi należą: czynniki fizjologiczne, czynniki patofizjologiczne, postać leku, czas przyjmowania leku, dieta i nawyki żywieniowe, przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich [1,2,5]. Czynniki te prowadzą do problemów związanych z trudnością ustalenia indywidualnej dawki lewotyroksyny u pacjentów, a tym samym dają niezadowalające efekty terapeutyczne. Brak terapii lub jej nieprawidłowości w niedoczynności tarczycy skutkuje wielonarządowymi objawami niedoboru hormonów tarczycy – m.in.: wzrostem masy ciała, zaburzeniami lipidowymi, zaburzeniami pracy serca i układu krążenia; upośledzeniem funkcji umysłowych, osteoporozą, niedokrwistością; a w przypadku stosowania zbyt wysokich dawek LT4 – nadczynnością tarczycy [1,6].

Modyfikowanie dawki LT4 u pacjentów z niedoczynnością tarczycy następuje zazwyczaj w oparciu o wartości stężenia TSH i wolnej tyroksyny (fT4) w osoczu krwi oraz towarzyszące objawy kliniczne [1].

Farmakokinetyka lewotyroksyny po podaniu doustnym

• Biodostępność lewotyroksyny

Dostępność biologiczna lewotyroksyny wynosi 60-80% u pacjentów z wyrównaną czynnością tarczycy (eutyreoza) [1,5,7]. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy biodostępność LT4 może być nieznacznie wyższa [5]. Biodostępność LT4 może zostać zmniejszona przez wiele czynników. Wpływ na dostępność biologiczną lewotyroksyny mają czynniki fizjologiczne, patofizjologiczne oraz dieta [1,5,7].

Czas, po którym uzyskane zostanie stężenie maksymalne we krwi (t_{max}) wynosi u pacjentów z eutyreozą 120 min, natomiast u pacjentów z niedoczynnością tarczycy jest dłuższy i wynosi 180 min [4]. Okres biologicznego półtrwania dla LT4 jest długi i wynosi około 7 dni [5,7].

• Uwalnianie lewotyroksyny z postaci leku

Substancja lecznicza (API, *active pharmaceutical ingredient*, substancja aktywna) musi zostać uwolniona z postaci leku, by mogła wykazać swoje działanie w organizmie. Jest to pierwszy etap, który wpływa na kolejne losy API w ustroju i decyduje o wchłanianiu leku, jego metabolizmie i wydalaniu [8].

W procesie uwalniania substancji leczniczej bardzo ważną rolę odgrywa postać leku oraz właściwości fizykochemiczne API. Czynniki te decydują o tym, jak szybko oraz w jakim stopniu zostanie uwolniona substancja lecznicza z formulacji. Na uwalnianie lewotyroksyny z postaci leku ma wpływ pH przewodnika pokarmowego [7,8].

• Wchłanianie lewotyroksyny

Wchłanianie lewotyroksyny z doustnych postaci leku ma miejsce głównie w jelicie cienkim [5,7] i rozpoczyna się około 60-90 min po podaniu preparatu [1]. W niewielkim stopniu lewotyroksyna wchłaniana jest w żołądku [4], natomiast w około 21% ulega absorpcji w dwunastnicy, 45% w jelicie czczym oraz w 35% w jelicie krętym [1]. pH żołądka odgrywa istotną rolę w absorpcji lewotyroksyny z przewodnika pokarmowego. Fizjologicznie kwaśne pH soku żołądkowego jest niezbędne do prawidłowej absorpcji LT4 [2,7]. Jest to zależność odwrotnie proporcjonalna, gdyż wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego, następuje zmniejszenie wchłaniania lewotyroksyny [7].

• Dieta i nawyki żywieniowe pacjenta

Wpływ na wchłanianie lewotyroksyny ma również stopień wypełnienia żołądka pokarmem oraz czas, jaki upłynął pomiędzy przyjęciem leku a spożyciem posiłku. Wenzel i wsp. udokumentowali, że wchłanianie LT4 zostaje istotnie obniżone, jeśli lek przyjmowany jest po posiłku. Po podaniu 100 mcg LT4 biodostępności wyniosła 79%, w obecności pokarmu uległa obniżeniu do 64% [5]. Przyjmowanie lewotyroksyny w postaci tabletek na czczo zwiększa jej dostępność biologiczną [1].

Niektóre pokarmy, jak i napoje mogą przyczynić się do zmniejszonego wchłaniania LT4 [1,5,7,9]. Szczególną uwagę powinno skierować się na produkty żywnościowe bogate w błonnik [9], produkty nabiałowe ze względu na wysoką zawartość wapnia [1,10]; jak również owoce: winogrona, papaja, grapefruit [5], czy warzywa np. soja [7,11]. Kawa należy do napojów,

które mogą upośledzać wchłanianie lewotyroksyny i nie zaleca się jej spożywania w okresie przynajmniej trzydziści minut po przyjęciu leku [12].

Błonnik pokarmowy jest znanym i dobrze opisanym czynnikiem, który zaburza wchłanianie wielu leków, w tym także lewotyroksyny [9]. Przyjmuje się, że obniżona dostępność biologiczna lewotyroksyny wynika z niespecyficznego adsorpcji LT4 na błonniku pokarmowym [9,13].

• Pora przyjmowania leku

Pora przyjmowania leku oraz stopień wypełnienia żołądka mają istotny wpływ na absorpcję lewotyroksyny. Przeprowadzono wiele badań, które analizowały zależności pomiędzy czasem, kiedy pacjent zażywa lek w postaci tabletek, a jego wpływem na wartości TSH w surowicy [14]. W badaniu Bach-Hyungh i wsp. rozważano trzy warianty czasowe oraz stopnia wypełnienia żołądka, w których pacjenci mieli przyjmować lek: na rano – na czczo, godzinę przed posiłkiem; dwadzieścia minut po porannym posiłku oraz przed snem, przynajmniej dwie godziny po ostatnim posiłku. Wyniki jednoznacznie wskazały, że przyjmowanie LT4 rano na czczo godzinę przed posiłkiem korzystnie wpływa na absorpcję lewotyroksyny i stężenie TSH u badanych pacjentów; korzystne efekty dotyczące absorpcji uzyskano także podczas podażi LT4 przed snem. Może to wynikać z faktu, że czynność jelit w nocy jest fizjologicznie mniejsza niż w ciągu dnia i lewotyroksyna ma możliwość pozostawania dłużej w miejscu, gdzie ulega wchłanianiu [14,15]. Przeprowadzono także badania dotyczące podawania pacjentom odpowiednio dobrej jednorazowej dawki lewotyroksyny raz w tygodniu lub podzielonej dwa razy na tydzień. Taki schemat postępowania wymaga stosowania wyższych dawek LT4 w celu utrzymania równowagi hormonalnej oraz może stanowić alternatywne zalecenia dla pacjentów, którzy mają problem z regularnym przyjmowaniem lewotyroksyny raz dziennie na czczo rano na przynajmniej jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem [1]. Przyjmowanie LT4 w schemacie tygodniowym nie jest zalecane dla pacjentów z chorobami serca [7].

Przy stosowaniu LT4 na czczo ważna jest korelacja czasowa pomiędzy przyjęciem leku a spożyciem posiłku. Trzydziestominutowy odstęp czasowy pomiędzy przyjęciem leku a spożyciem posiłku wydaje się zbyt krótki i może wpływać na absorpcję LT4 [15]. Obecnie rekomendowane zalecenia związane ze stosowaniem LT4 to przyjęcie leku na czczo przynajmniej

jedną godzinę przed posiłkiem z niewielką ilością wody [1,13-15]. Dla szczególnych grup pacjentów, którzy rano nie spożywają śniadania, a piją poranną kawę [12]; lub z powodu współistniejących chorób są zmuszeni przyjmować inne leki rano mogące zmniejszać dostępność biologiczną LT4; lub u takich, którzy zapominają o przyjmowaniu leków rano należy rozważyć możliwość alternatywnego stosowania lewotyroksyny w porze wieczornej. Wielu pacjentów postrzega tę porę jako dogodniejszą do stosowania regularnego leku [14].

• Dystrybucja lewotyroksyny

Objętość dystrybucji lewotyroksyny wynosi średnio około 11,6 L u pacjentów z wyrównaną czynnością tarczycy oraz 14,7 L u pacjentów z niedoczynnością tarczycy [5], zatem dystrybucja lewotyroksyny dotyczy płynu zewnątrzkomórkowego.

Hormony tarczycy – tyroksyna (T4) i trijodotyronina (T3) ulegają w znacznym stopniu (ponad 99,8%) wiązaniu z białkami: tyreoglobuliną (TGB, *thyreoglobulin*, *thyroxine – binding globulin*) (w 80%), prealbuminami wiążącymi tyroksynę (*transtyreityny*; *thyroxine – binding prealbumin*) oraz albuminami. T4 i T3 wykazują aktywność tylko w postaci wolnej jako fT4 i fT3, czyli niezwiązanej z białkami [1,5].

• Metabolizm lewotyroksyny

Główny szlak w metabolizmie lewotyroksyny (LT4) stanowią reakcje konwersji T4 do T3 (dejodynacji) przy udziale dejodynaz oraz przekształcenie LT4 do trijodotyroniny (T3) oraz do odwróconej trijodotyroniny (rT3). Następnie trijodotyronina ulega metabolizmowi do dijdotyroniny (T2), jodotyronaminy (T1) oraz odwróconych T2 i T1 [5]. Reakcje te zachodzą w tkankach obwodowych, głównie w wątrobie. Metabolity są sprzęgane z kwasem glukuronowym oraz siarkowym i wydalane są do żółci. Około 20% lewotyroksyny wydalane jest w postaci niezmienionej z kałem, pozostała część metabolitów wydalana jest z moczem [5].

• Eliminacja lewotyroksyny

Wydalanie lewotyroksyny ma miejsce głównie drogą nerkową. Klirens lewotyroksyny u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy wynosi średnio około 0,055 L/min, a u pacjentów z niedoczynnością tarczycy 0,038 L/min. Okres biologicznego półtrwania T4 u pacjentów z eutyreozą wynosi 6,2 dni, a dla T3 – 1 dzień; natomiast u pacjentów z niedoczynnością jest dłuższy i wynosi 7,4 dni dla T4 oraz 1,4 dnia dla T3 [5].

Czynniki wpływające na dostępność biologiczną lewotyroksyny

Skuteczność terapii niedoczynności tarczycy zależy od odpowiednio dobranej dawki lewotyroksyny, uwzględniającej zmieniające się pod wpływem wielu czynników zapotrzebowanie na LT4 [2,5,7].

• Wybrane czynniki fizjologiczne wpływające na biodostępność lewotyroksyny

Jednym z czynników fizjologicznych wpływających na biodostępność lewotyroksyny jest wiek pacjentów. U pacjentów geriatrycznych, stężenie T4 w surowicy krwi nie ulega znaczącym zmianom ze względu na zmniejszone wydzielanie przez tarczycę oraz obniżone tempo metabolizmu. Natomiast w przypadku stężenia T3 w surowicy obserwuje się zależny od wieku pacjenta znaczący spadek poziomu trijodotyroniny, co związane jest z mniejszą ilością T4 w organizmie oraz obniżeniem wydajności procesu przekształcania T4 do T3 w tkankach obwodowych [7,16]. Ponadto wchłanianie lewotyroksyny wraz z wiekiem ulega zmniejszeniu [7]. Powyższe różnice wynikające z procesu starzenia organizmu należy uwzględnić podczas wprowadzania lewotyroksyny do terapii i monitorowania efektów jej działania w tej grupie wiekowej pacjentów.

Wprowadzenie lewotyroksyny do terapii u niemowląt i dzieci wymaga odpowiedniego doboru postaci leku oraz dawki leku ze względu na intensywniejsze procesy farmakokinetyczne w tej grupie pacjentów. U niemowląt i dzieci odnotowano krótszy okres biologicznego półtrwania lewotyroksyny (4,95 dnia) w porównaniu do osób dorosłych (7 dni). U dzieci eliminacja lewotyroksyny jest szybsza. Rekomendacje dotyczące dawkowania lewotyroksyny wskazują na konieczność stosowania wyższych dawek terapeutycznych w populacji pediatrycznej [7].

• Wybrane czynniki patofizjologiczne wpływające na biodostępność lewotyroksyny

Liczne doniesienia literaturowe wskazują, że choroby przewodu pokarmowego mają istotny wpływ na biodostępność lewotyroksyny. Do czynników patologicznych wpływających na zmniejszenie wchłaniania LT4 należą: zakażenie *Helicobacter pylori*, stany zapalne błony śluzowej żołądka, choroby żołądka i dwunastnicy, choroba refluksowa przełyku, nietolerancja laktozy, celiakia, choroby jelit, w tym także nieswoiste zapalenia jelit, zespół jelita krótkiego, zabiegi bariatryczne [1,16,17-19].

Zakażenie *Helicobacter pylori* może przyczynić się do zmniejszenia biodostępności LT4 ze względu na zwiększenie pH soku żołądkowego. Jest to związane z produkcją ureazy, która neutralizuje sok żołądkowy, jak również prowadzi do przewlekłego zapalenia żołądka z obniżeniem wydzielania soku żołądkowego [1,16-20].

Celiakia może towarzyszyć chorobom tarczycy na tle autoimmunologicznym. Gluten zawierający prolaminy powoduje zmiany w funkcjonowaniu kosmków jelita cienkiego, co przyczynia się do zaburzenia wchłaniania substancji odżywczych oraz leków, w tym lewotyroksyny [13,17,21].

Nietolerancja laktozy związana jest z niedoborem laktazy, która jest odpowiedzialna za trawienie laktozy w przewodzie pokarmowym. Powoduje liczne problemy z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego i zaburzeniem wchłaniania wielu leków [17,18].

Pacjenci z zespołem jelita krótkiego, z uwagi na upośledzenie procesu wchłaniania pokarmów, a także leków, wymagają stosowania wyższych dawek lewotyroksyny w terapii niż pacjenci z prawidłową czynnością przewodu pokarmowego [5,7].

Opisywane się także inne choroby mogące wpływać na zaburzenia wchłaniania lewotyroksyny, a należą do nich m.in.: marskość wątroby oraz zastoinowa niewydolność serca [19].

• Leki wpływające na biodostępność lewotyroksyny

Wiele leków może wpływać na dostępność biologiczną lewotyroksyny, a w szczególności na procesy jej wchłaniania i metabolizmu (tabela I).

Do leków upośledzających wchłanianie lewotyroksyny należą: inhibitory pompy protonowej (IPP), leki zobojętniające (antacida), sole wapnia (węglan wapnia), cholestyramina, kolestypol, sewelamer, lantan, siarczan żelaza, antagoniści receptora H₂, lowastatyna, węgiel aktywny, żywice jonowymiennne [1,5,7,22].

Lewotyroksyna ulega uwalnianiu i wchłanianiu w kwaśnym środowisku soku żołądkowego [2,7]. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej zmniejsza biodostępność lewotyroksyny poprzez zmniejszenie wchłaniania LT4 z przewodu pokarmowego [1,5,7].

Leki zobojętniające nadmiar kwasu solnego (antacida) stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, zawierające w składzie związki glinu, działają niekorzystnie na wchłanianie lewotyroksyny z przewodu pokarmowego, zmniejszając jej skutecz-

Tabela I. Czynniki wpływające na dostępność biologiczną lewotyroksyny

Table I. Factors influencing bioavailability of levothyroxine

Uwalnianie	Wchłanianie	Dystrybucja	Metabolizm
postać leku	pH soku żołądkowego	choroby wątroby	choroby wątroby
właściwości fizykochemiczne API	pokarm obecność / rodzaj	choroby nerek	leki wpływające na metabolizm LT4
	choroby przewodu pokarmowego	leki wpływające na wiązanie LT4 z białkami	
	leki wpływające na absorpcję LT4		
wiek			
<i>adherence, compliance, persistence</i>			

ność terapeutyczną i przyczyniając się do wzrostu poziomu TSH w organizmie [5,7].

W środowisku kwaśnym lewotyroksyna adsorbuje się na węglanie wapnia, co może powodować obniżenie dostępności biologicznej LT4. Wykazano, że węglan wapnia zmniejsza wchłanianie LT4 i powoduje podwyższenie poziomu TSH [23,24]. Podobny mechanizm oddziaływania z lewotyroksyną przypisuje się preparatom farmaceutycznym zawierającym w składzie: cholestyraminę, kolestypol, sewelamer czy lantan [5,7,22].

Siarczan żelaza zmniejsza dostępność tyroksyny poprzez tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów. Powoduje to zmniejszone wchłanianie LT4 a tym samym wzrost TSH surowicy krwi [7].

W 2014 roku pojawiły się wyniki badań prowadzonych przez Jubiz i wsp. dotyczące wpływu witaminy C na wchłanianie lewotyroksyny. Założenie badania polegało na podaniu pacjentowi tabletki z LT4 jednocześnie z roztworem kwasu askorbowego (500 mg witaminy C w 125 ml wody, pH 2,9). Wykazano, że witamina C ma korzystny wpływ na wchłanianie LT4, jednak mechanizmu nie wyjaśniono. Założono, że zwiększona absorpcja lewotyroksyny w obecności witaminy C wynika ze zwiększenia rozpuszczalności LT4 w kwaśnym środowisku [25].

- **Leki wpływające na dystrybucję lewotyroksyny**

Istotny wpływ na dystrybucję lewotyroksyny w organizmie mają leki wpływające na wiązanie LT4 z białkami. Do leków zwiększających stężenie tyreoglo-

buliny w surowicy krwi należą: estrogeny, tamoksyfen, raloksyfen oraz opioidy – metadon, heroina. Natomiast do leków zmniejszających stężenie tyreoglobuliny w surowicy krwi należy zaliczyć: androgeny, sterydy anaboliczne, glikokortykosteroidy [1,5,22].

Furosemid podawany dożylnie w wysokich dawkach (powyżej 80 mg) może powodować przejściowy wzrost fT4 oraz obniżyć całkowite stężenia tyroksyny w surowicy w wyniku hamowania wiązania T4 z białkami. Natomiast heparyna podawana podskórnie (5000 j.m.) może hamować wiązanie LT4 z białkami poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej [1].

Warto zwrócić uwagę także na leki wypierające LT4 z połączeń z białkami, w tej grupie znajdują się salicylany (powyżej 2g/dobę) oraz sulfonamidy (1,5-3 g/dobę) [1,22].

- **Leki wpływające na eliminację lewotyroksyny**

Metabolizm leku może zostać zmieniony w wyniku wzajemnych oddziaływań pomiędzy lewotyroksyną a innymi lekami.

Do leków wpływających na zwiększenie metabolizmu lewotyroksyny oraz wymagających monitorowania zapotrzebowania na LT4 należy zaliczyć: amidaron, leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina); sertralinę oraz inhibitory kinazy tyrozynowej (sunitynib, sorafenib, imatynib, aksytynib, motesanib czy vandetanib) [1,5,22]. Leki przeciwpadaczkowe zwiększają metabolizm LT4 poprzez indukowanie enzymów wątrobowych, w tym transferazy urydynodifosfatyloglukuronowej

(UGT, *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) [7]. Metformina natomiast jest lekiem, która obniża metabolizm wątrobowy lewotyroksyny [22].

Niektóre leki mogą wywierać wpływ na konwersję T4 do T3 w tkankach obwodowych. Do leków hamujących aktywność dejodynaz, a szczególnie 5'-dejodynazy, należą: jod, amiodaron, glikokortykosteroidy, β -blokery, propylotiouracyl [1,22].

- **Inne czynniki wpływające na dostępność biologiczną lewotyroksyny**

Formulacje farmaceutyczne lewotyroksyny

Wpływ na biodostępność lewotyroksyny ma również jej formuła farmaceutyczna [2,7,8].

Sól sodowa L-tyroksyny w preparatach dostępna jest w wielu postaciach farmaceutycznych jako: tabletki, kapsułki miękkie (*Tirosint*[®]), roztwór doustny (*Eltroxin*[®], *Tirosint*[®]), proszek do sporządzenia iniekcji (*Synthroid*[®]) [5]. LT4 w Polsce zarejestrowana jest tylko w postaci tabletek. Dostępne preparaty charakteryzują się bardzo szerokim zakresem dawek: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 oraz 200 mcg (*Eltroxin*[®], *Eutyrox*[®], *Letrox*[®], *Levothyroxine sodium Vale*[®], *Wolarex*[®]), które pozwalają na dużą elastyczność przy ustalaniu indywidualnego dawkowania dla pacjentów. Lewotyroksyna w Polsce wydawana jest z apteki tylko na receptę [26].

Profile uwalniania lewotyroksyny ze stałych postaci leku różnią się znacznie [8]. Pabla i wsp. badali uwalnianie lewotyroksyny z trzech zarejestrowanych produktów farmaceutycznych (tabletki oryginalna *versus* tabletki generyczna *versus* kapsułka miękka). Uwalnianie LT4 z tabletki generycznej jest niemal natychmiastowe (89% w ciągu pierwszych 10 min), co może być związane z obecnością substancji pomocniczej, glikolanu sodowego skrobi, wykorzystywanej jako substancja przyspieszająca rozpad stałych postaci leku. W tabletki oryginalnej oraz kapsułce wykorzystano inne substancje pomocnicze, które zapewniają powolne uwalnianie LT4 zależne od pH [8].

Substancje pomocnicze mogą wpływać na szybkość wchłaniania substancji leczniczej, a tym samym decydować o szybkości i sile działania leku. Lek różnych producentów mogą mieć odmienny skład substancji pomocniczych, przez to preparaty jednego wytwórcy nie są identyczne z preparatami innego [27].

Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wprowadziła restrykcyjne wymagania związane z wprowadzeniem na rynek leków generycznych oraz nowych formuła zawierających

lewotyroksynę. Muszą one posiadać podobny profil farmakokinetyczny mieszczący się w zakresie 95-105% w stosunku do zakresu wyznaczonego dla leku referencyjnego [5].

Podsumowanie

Terapia zastępcza lewotyroksyną wymaga regularnego monitorowania, ponieważ jak wskazuje badanie przeprowadzone w Colorado, ponad 40% pacjentów przyjmujących leki nie uzyskiwało odpowiedniego stężenia TSH w surowicy, a w populacji pacjentów geriatrycznych aż 57% [6].

Modyfikowanie dawki lewotyroksyny jest częstą procedurą. Jak wynika z danych uzyskanych w badaniu CONTROL Surveillance Project, ponad 31% chorych doświadczyło w ciągu roku jednej lub więcej zmian dawkowania lewotyroksyny [28]. U niektórych pacjentów pomimo przyjmowania LT4 w dawkach zaleconych przez lekarza nadal utrzymują się objawy niedoczynności, co wymaga kolejnego zwiększania dawek lewotyroksyny [19]. Dlatego też pacjenta stosującego lewotyroksynę powinno otoczyć się profesjonalną opieką ze strony lekarza oraz farmaceuty [2].

Farmaceuta sprawując opiekę farmaceutyczną nad pacjentem z niedoczynnością tarczycy powinien zwrócić uwagę na podstawowe problemy związane ze zjawiskami *adherence* (współpraca z lekarzem), *compliance* (przestrzeganiem przez pacjenta zaleceń medycznych) oraz *persistance* (wytrwałość w stosowaniu terapii związana z czasem, w jakim lek jest przyjmowany) [29,30].

Tabletki zawierające LT4 są postacią leku znaną od prawie sześćdziesięciu lat, pozwalają na precyzyjne dawkowanie. Zalecenia dotyczące pory przyjmowania soli sodowej L-tyroksyny w postaci tabletek wskazują na konieczność przyjmowania leku na przynajmniej godzinę przed posiłkiem [7,19]. Przyczynia się to do zwiększenia dostępności LT4 i pozwala uniknąć konieczności zwiększenia dawek leku podczas leczenia LT4 [19].

Przyjmowanie lewotyroksyny na czczo godzinę przed posiłkiem jest możliwe do zaplanowania w codziennych czynnościach porannych, jednak trudne do realizacji i może wpływać niekorzystnie na *compliance* [1,14]. Stąd też farmaceuta przy współpracy z lekarzem powinni odpowiednio wyedukować pacjenta, uświadomić mu konsekwencje terapeutyczne związane z niewłaściwą porą przyjmowania LT4 oraz zadbać o odpowiednią motywację w czasie terapii.

Zaleca się monitorowanie *compliance* oraz *adherence* u pacjentów stosujących lewotyroksynę poprzez wdrożenie spotkań z pacjentami, edukacji w zakresie regularnego stosowania leków, liczenia tabletek, prowadzenia dzienniczków, przypomnień np. sms, e-mail oraz planowanych wizyt kontrolnych oraz regularnego przeprowadzania oznaczeń biochemicznych TSH w celu oceny zapotrzebowania na LT4 [1,2,14].

Stosowanie tabletek zawierających lewotyroksynę może być problematyczne dla małych dzieci oraz osób w wieku podeszłym. Roztwory doustne ze względu na łatwość podania wydają się bardziej obiecującą postacią leku dla pacjentów w różnych grupach wiekowych oraz mających problemy związane z przełykaniem [5]. Postaci płynne lewotyroksyny przebywają krócej w żołądku, szybciej uwalniają LT4, dlatego nie jest tak istotne pH soku żołądkowego w procesie wchłaniania lewotyroksyny z tych postaci leku [31-33].

Kapsułki miękkie złożone są z żelatyny i wypełnione LT4 w postaci płynnej, dlatego uwalnianie i wchłanianie leku z kapsułki następuje szybciej niż z tabletki. Przeprowadzone badania wskazują, że pokarm oraz picie kawy wydają się nie mieć wpływu na dostępność biologiczną LT4 z kapsułek miękkich [31-33].

Należy zachować dużą ostrożność podczas zmiany preparatów handlowych lewotyroksyny. Zmiany powinny dotyczyć modyfikacji dawki, a nie preparatów handlowych [1,5,8]. W przypadku zmiany preparatu handlowego z jednego na inny zaleca się monitorowanie funkcji tarczycy po upływie czterech do sześciu tygodni (oznaczenie TSH, fT4) od momentu dokonania zmiany [1,7].

Jeżeli istnieje konieczność równoczesnego stosowania LT4 oraz węgla wapnia, związków glinu czy żelaza, należy wtedy rozdzielić podawanie tych preparatów w czasie i zaleca się zachowanie cztero – do sześciogodzinnego odstępu pomiędzy podaniem LT4 a wymienionymi związkami [13,24].

Pacjenci z niedoczynnością tarczycy ze względu na zwolnienie metabolizmu borykają się z nadwagą lub

otyłością. Często stosują diety o obniżonej kaloryczności bogate w składniki pokarmowe wypełniające żołądek w celu zmniejszenia łaknienia. Należy więc w tym przypadku również uświadomić pacjentom jak bardzo ważne jest właściwe przyjmowanie lewotyroksyny na czczo ze względu na ryzyko związane ze zmniejszeniem wchłaniania oraz opóźnieniem działania leku.

U pacjentów z nietolerancją laktozy w celu zwiększenia skuteczności leczenia lewotyroksyną zaleca się wprowadzenie diety bezlaktozowej oraz stosowania preparatów farmaceutycznych, które nie zawierają laktozy. U pacjentów z celiakią, a także chorobami tarczycy o podłożu autoimmunologicznymi rekomendowane jest stosowanie diety bezglutenowej oraz preparatów handlowych nie zawierających glutenu [17].

Współpraca pacjenta z przedstawicielami zawodów medycznych jest czynnikiem koniecznym do uzyskania właściwego poziomu hormonów tarczycy podczas terapii oraz do zmniejszenia ryzyka powikłań, jak również zredukowania kosztów leczenia pacjenta.

Podziękowania/ Acknowledgments

Praca została częściowo sfinansowana ze środków statutowych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, w ramach tematu No. 502-01-03314429-03439.

Konflikt interesów

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Olejniczak-Rabinek

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Chemicum

ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 84

✉ mrabinek@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Biondi B., Wartofsky L.: Treatment With Thyroid Hormone. *Endocr Rev* 2014; 35: 433–512.
2. Ernst F.R., Barr, P., Elmor, R. i wsp.: The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: the CONTROL HE Study. *Clin Drug Investig* 2016; 1- 13 doi:10.1007/s40261.
3. Vita R., Saraceno G., Trimarchi F. i wsp.: 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.

4. Vanderpump M.P.J.: The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99 (1): 39-51.
5. Colucci P., Yue C.S., Ducharme M. i wsp.: A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2013; 9:40-7.
6. Okosieme O.E., Belludi G., Spittle K. i wsp.: Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *J Med* 2011; 104:395-401.
7. Ianiro G., Mangiola F., Di Rienzo T.A. i wsp.: Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18:451-456.
8. 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.
9. 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(2):857-859.
10. Robertson H.M.A., Narayanaswamy A., Pereira O.: Factors Contributing to High Levothyroxine Doses in Primary Hypothyroidism: An Interventional Audit of a Large Community Database. *Thyroid* 2014; 24(12): 1-7.
11. Fruzza A.G., Demeterco-Berggren C., Jones K.L.: Unawareness of the Effects of Soy Intake on the Management of Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 2012; 130(3): e699-e702.
12. Benvenega S., Bartolone L., Pappalardo M.A. i wsp.: Altered Intestinal Absorption of L-Thyroxine Caused by Coffee. *Thyroid* 2008; 18(3):293-301.
13. Liwanpo L., Hershman J.M.: Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23:781-792.
14. Bach-Huynh T.G., Nayak B., Loh J. i wsp.: Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3905-3912.
15. Bolk N, Visser T.J., Nijman J. i wsp.: Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake A Randomized Double-blind Crossover Trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(22):1996-2003.
16. Begin M.E., Langlois M.F., Lorrain D. i wsp.: Thyroid Function and Cognition during Aging. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008; 1-11 doi:10.1155/2008/474868.
17. 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 (4): 318-323.
18. Cellini M., Santaguida M.G., Gatto I. i wsp.: Systematic Appraisal of Lactose Intolerance as Cause of Increased Need for Oral Thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1454-E1458.
19. Seechurn S., Sharma S., Oyibo S.: Administration of Levothyroxine 45 - 60 Minutes before Breakfast Improves Biochemical Availability as Evidenced by Reduced Thyrotropin Levels. *Open J Endocr Metab Dis* 2012; 2:36-39.
20. Lahner E., Virili C., Santaguida M.G. i wsp.: Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(30):10331-7.
21. Virili C., Bassotti G., Santaguida M.G. i wsp.: Atypical Celiac Disease as Cause of Increased Need for Thyroxine: A Systematic Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E419-E422.
22. Haugen B.R.: Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(6): 793-800.
23. Singh N., Singh .P.N., Hershman J. M.: Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000; 283(21):2822-5.
24. Singh N., Shawna L., Weisler S.L., Hershman J.M.: The Acute Effect of Calcium Carbonate on the Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid* 2001; 11(10): 967-971.
25. Jubiz W., Ramirez M.: Effect of Vitamin C on the Absorption of Levothyroxine in Patients With Hypothyroidism and Gastritis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1031-E1034.
26. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-6-kwietnia-2016-r-w-sprawie-urz%C4%99dowego-wykazu-produkt%C3%B3w-leczniczych> [wejście 07.12.2016].
27. Sznitowska M.: Sposoby oceny jakości leków generycznych - od badania uwalniania do badania biorównoważności. *Chor Serca i Nacz* 2011; 8(4): 209-214.
28. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K.: Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D* 2016; 16:53-68.
29. Jasińska M., Kurczewska U., Orszulak-Michalak D.: Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm Pol* 2009; 65(11): 765-771.
30. Gaciong Z., Kuna P.: Adherence, compliance, persistence – współpraca, zgodność i wytrwałość – podstawowy warunek sukcesu terapii. *Med. Dypl* 2008; 03(08):2-3.
31. Virili C., Trimboli P., Romanelli F. i wsp.: Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016; 54(1): 3-14.
32. Vita R., Fallahi P., Antonelli A. i wsp.: The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014; 11(7):1103-1111.
33. Cappelli C., Pirola I., Gandossi E. i wsp.: Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? *Eur J Endocrinol* 2013;170:95-9