



# Expert opinion on liquid L-thyroxine usage in hypothyroid patients and new liquid thyroxine formulation — Tirosint SOL

Małgorzata Gietka-Czernel<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>3</sup>, Andrzej Lewiński<sup>4, 5</sup>, Marek Ruchala<sup>6</sup>, Anelli Syrenicz<sup>7</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical Centre of Postgraduate Education, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

<sup>3</sup>Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>4</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Disorders, Medical University of Lodz, Poland

<sup>5</sup>Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland

<sup>6</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, and Internal Medicine, University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

## Abstract

Hypothyroidism is a common endocrine disorder affecting 3–15% of the adult population in subclinical form and 0.3–0.8% as overt disease. The mainstay of treatment is replacement monotherapy with levothyroxine (LT4). Currently several oral LT4 formulations including tablets, softgel capsules, and liquid formulations are available. Liquid LT4 is manufactured as LT4 solution in 85% glycerol and 96% ethanol and as LT4 solution in purified water and glycerol. The latest formulation, Tirosint SOL, gained FDA approval in 2017. To evaluate the clinical utility of liquid LT4 we reviewed the literature using three databases: PubMed/MEDLINE, Scopus, and Embase and found 405 articles among which 23 prospective and two retrospective studies were further evaluated. Finally, several case reports on rare clinical conditions were discussed. Our review demonstrated that liquid LT4 was more effective than tablet formulation in patients with malabsorption caused by interfering diseases, drugs, and bariatric surgery. The better pharmacokinetics of liquid LT4 was also confirmed in subjects without malabsorption: patients on replacement or suppressive therapy, who switched from tablet to liquid formulation in equivalent dose, gained better hormonal control, and required less frequent TSH measurements. The drug also appeared effective and easy to handle in patients fed by enteric tube. Liquid LT4 appeared equally effective whenever taken before or during breakfast. The analysis of the drug utility in particular populations including newborns, pregnant women, and the elderly confirmed the high value and safety of liquid LT4. However, in neonates the higher incidence of TSH suppression on liquid in comparison to tablet LT4 therapy was noted, and particular attention to avoid over-treatment must be paid.

Concluding: the literature review revealed that liquid LT4 is especially advantageous in patients with malabsorption and the critically ill, but it seems also very promising in common therapy. The lack of alcohol content in the new formulation makes Tirosint SOL especially attractive. (*Endokrynol Pol* 2020; 71 (5): 441–465)

**Key words:** hypothyroidism; liquid levothyroxine; Tirosint SOL

## Introduction

Hypothyroidism is one of the most common endocrine disorders: its subclinical form defined as elevated serum thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) within the reference range affects 3–15% of the adult population [1]. The prevalence of overt hypothyroidism characterised by elevated serum TSH and diminished serum total or free thyroxine is 0.3–0.8% in the US and European countries [2, 3]. The higher incidence of hypothyroidism is associated with older age, female sex, white ethnicity, and suboptimal (insufficient

or excessive) iodine intake. Although the main cause of hypothyroidism worldwide is iodine deficiency, in iodine-sufficient countries chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) is the leading aetiology followed by iatrogenic effects including radioiodine therapy, thyroidectomy, and various drugs: amiodarone, lithium, interferon  $\alpha$ , tyrosine kinase inhibitors, and immune check-point inhibitors [4, 5]. Central hypothyroidism due to hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) or TSH deficiency accounts for 1% of cases. Central hypothyroidism may be caused by pituitary or hypothalamic tumours, inflammatory



and granulomatous diseases, haemorrhagic necrosis, traumatic brain injury, or surgical and radiation treatment [6]. All patients with overt hypothyroidism and advanced subclinical hypothyroidism (TSH  $\geq 10$  mU/L according to European guidelines or TSH  $> 10$  mU/L according to American recommendations) should be treated [7–9]. The results of randomised controlled trials (RCTs) and meta-analysis clearly demonstrated increased cardiovascular and mortality risk and high risk of progression to overt disease associated with TSH levels  $\geq 10$  mU/L [10, 11]. The controversies concern the mild forms of subclinical hypothyroidism with TSH above the upper limit and lower than 10 mU/L, because of the lack of evidence of treatment benefits from RCTs. In such cases American and European guidelines recommend treatment of symptomatic patients, those younger than 65–70 years, patients with atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, or associated risk factors for these diseases including hypertension, diabetes mellitus and dyslipidaemia, and those who are thyroperoxidase antibody (TPOAb) positive [7, 9].

### Treatment modalities of hypothyroidism

The mainstay of treatment of hypothyroidism is replacement monotherapy with levothyroxine (LT4). Other options of therapy include liothyronine (LT3), a combination of LT4 and LT3, and desiccated thyroid extracts. The first two modalities are not recommended by endocrine societies for the routine use due to the lack of available slow-release T3 formulations providing adequate thyroid hormone replacement, supraphysiological proportions of T3 to T4 in combined formulations amounting 1:4; 1:5 and 1:10 in comparison to a 1:14 ratio secreted by healthy thyroid, and unknown long-term safety [7, 9, 12, 13]. However, a beneficial effect on body weight and lipid profile was observed during LT3 monotherapy in comparison to L-T4 monotherapy [14]. It has also been speculated that homozygous carriers of the Thr92Ala-D2 polymorphism, which is relatively common (12–36 % of the population), may exhibit lower activity of type 2 deiodinase (DIO2) and diminished T3 tissue concentration [15, 16]. Desiccated thyroid extracts are obtained from porcine or bovine thyroids and contain all thyroid gland products, including T3, diiodothyronine, monoiodothyronine, and decarboxylated compounds known as thyronamines. Thyroid extracts are not recommended for the treatment of hypothyroidism because of supraphysiological T3 doses (T3:T4 ratio 1:4.2), fluctuating T3 levels like in the case of T3 formulations, and lack of safety: possible immune response, cardiac and bone toxicity. Among the aforementioned hormonal preparations only LT4 monotherapy is recommended in pregnant

women, because adequate maternal thyroxine supply is essential for foetal somatic and intellectual development. Endocrine societies recommend levothyroxine monotherapy as the treatment of choice for hypothyroidism, due to its efficiency, safety, and low costs. After it was isolated and synthesised in the early 20<sup>th</sup> century, LT4 replaced from the 1970s earlier widespread therapy with desiccated thyroid extracts. Currently, LT4 is the second most commonly prescribed drug in the United States and the third in the United Kingdom. The rationale for LT4 monotherapy is that thyroxine is the major hormonal product of thyroid gland, while approximately 80% of triiodothyronine daily production arises from T4 conversion by DIO2 and type 1 deiodinase (DIO1) in peripheral tissues, and only 20% of T3 derives from thyroid. Synthesised LT4 is identical to natural hormone, and due to its long plasma half-life of approximately 6–9 days (mean 7 days) it can be administered once-daily to sustain stable plasma concentration. Peripheral T4 deiodination provides normal serum T3 concentrations in the majority of patients. This feature of LT4 ensures three main goals of replacement therapy: resolution of hypothyroid symptoms, normalisation of serum TSH and thyroid hormones, and avoidance of overtreatment [17]. Currently several branded and generic oral formulations of LT4 including tablets, softgel capsules, and liquid preparations are commercially available. Tablet formulations contain LT4 sodium salt and inactive excipients; namely cellulose, lactose, wheat starch, magnesium stearate, talc, and many others affecting tablet stability and bioavailability. Softgel capsules consist of LT4 dissolved in glycerine surrounded by an outer gelatine shell. Liquid formulations contain liquid LT4 solution in a mixture of purified water and glycerol or LT4 solution in 85% glycerol and 96% ethanol. Tablet levothyroxine is administered orally once a day in the fasting state commonly in the morning 30–60 minutes before breakfast (2014 ATA guidelines recommend 60 minutes) or at bedtime at least three hours after the last meal. In some patients with poor compliance a once- or twice-weekly regimen administration of LT4 can be suggested. The replacement dose in athyreotic patients amounts usually to 1.6–1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight, but according to some observations 1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight may be sufficient to gain a TSH concentration 0.5–2.5 mU/L if LT4 is administered 60 minutes before the morning meal. Absorption of LT4 in the gastrointestinal tract is the process including tablet disintegration and dissolution, native T4 release, and hormone solubilisation occurring in the stomach under physiological pH and absorption of the hormone in duodenum and small intestine. The successful intestinal LT4 absorption, which occurs in the duodenum in approximately

**Table 1. Nutrients, drugs, diseases, and medical procedures leading to tablet L-thyroxine malabsorption**

	L-thyroxine malabsorption		
	Diseases	Drugs and nutrients	Medical procedures
Gastric causes	Helicobacter gastritis	Proton-pump inhibitors	
	Antritis	Calcium carbonate, citrate, acetal	
	Pangastritis	Sucralfate	Sleeve gastrectomy
	Gastric atrophy	Aluminium hydroxide	Gastric banding
	Gastroparesis	Milk Papaya	
Intestinal causes		Ferrous sulphate	
		Simeticone	
		Orlistat	
		Raloxifene	
		$\beta$ -blockers	
		Bile acid sequestrants	
	Lactose intolerance	Tricyclic antidepressants	
	Celiac disease	Ciprofloxacin	
	Small intestine bacterial overgrowth	Tyrosine kinase inhibitors	Short bowel syndrome
	Pancreatic steatorrhea	Sucralfate	Roux-en-Y gastric bypass
	Parasitic diseases: Giardia lamblia, Flagellate protozoa	Aluminium hydroxide	Biliopancreatic diversion
	Motility impairment	Chromium picolinate	
		Milk	
		Papaya	
		Grapefruit juice	
	Coffee		
	Soy		
	Fibres		

10–20%, in the upper jejunoleum in about 20–43%, and in the lower jejunoleum in approximately 10–35%, is provided that the hormone is in an aqueous solution. LT4 absorption in the intestinal tract is an active and energy-dependent process occurring via monocarboxylate transporter (MCT) family, (MCT8, MCT10), the organic anion-transporting polypeptide (OATP) family (OATP1A2, OATP4A1, OATP2B1), the ATP-binding cassette transporter superfamily, and neutral amino acid transporter family [18]. Several life conditions, including pregnancy, may negatively affect LT4 bioavailability due to increased serum progesterone concentration, which slows down gastric and intestinal motility. Also, intestinal LT4 absorption can be diminished in the elderly. Many diseases, nutrients, and drugs, especially those influencing gastric pH and gastrointestinal motility or causing intestinal mucosa inflammation, and also bariatric surgery procedures can diminish LT4 absorption (Tab. 1). It has also been documented that changes in intestinal microbiota (dysbiosis) can have a negative impact on enterohepatic circulation

of thyroid hormones [19, 20]. On average, gastrointestinal absorption of tablet LT4 is 60–80%. It has been estimated that 20–50% of patients treated with an LT4 dose of 1.6–1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight fail to show complete biochemical or clinical response to LT4. The possible causes include non-compliance, gastro-intestinal disorders, and interfering nutrients or drugs.

### Liquid levothyroxine — literature review

Liquid levothyroxine was introduced into clinical use over a dozen years ago, and now the drug is available in the United States and several European countries. Liquid levothyroxine formulations were initially composed of LT4 solution in 85% glycerol and 96% ethanol and produced in drops or monodose vials, but recently a new formulation Tirosint SOL containing LT4 sodium oral solution in a mixture of purified water and glycerol was introduced [21]. In 2017 Tirosint SOL gained FDA approval for replacement therapy in hypothyroid patients and for TSH

suppression therapy, being an adjunct treatment in well-differentiated thyroid cancer patients. The drug is manufactured in Switzerland and produced in 12 strengths packed in polyethylene ampules: 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, and 200 µg of LT4. The study on pharmacokinetics held in 84 healthy subjects and comparing liquid LT4 in alcohol solution, softgel capsule and tablet formulations proved they are bioequivalent but demonstrated faster onset of absorption of the liquid LT4: greater area-under-the-concentration-time-curve from 0 to 2 hours ( $99.1 \pm 22.7$  vs.  $64.4 \pm 24.4$  vs.  $68.4 \pm 32.8$  ng\*h/mL) and faster time to maximum concentration by an average 30 minutes [22]. The faster absorption of liquid LT4 to systemic circulation might be due to omitting the stomach phase of disintegration and dissolution. Also, partial oral absorption by well-vascularised oral mucosa of liquid L-T4 in alcoholic solution is suggested by some authors [23, 24].

To evaluate the clinical utility of liquid LT4 formulations, a systematic literature search for articles concerning liquid thyroxine, liquid levothyroxine, oral solution thyroxine, and oral solution levothyroxine was performed using three databases: PubMed/MEDLINE, Scopus, and Embase; the last search was performed on June 15, 2020. No publication date limitations were imposed. The search identified 405 articles, and for further analysis only prospective studies with complete data and describing at least 10 cases were included. Finally, 23 original papers met the inclusion criteria. We accepted for analysis a single retrospective study conducted among pregnant women because prospective observations in this group of patients are lacking. Also, one retrospective population-based study comparing the effectiveness of liquid and tablet L-T4 among 56,354 patients was included. We reviewed the collected literature according to the use of liquid-LT4 in everyday clinical practice in fasting and non-fasting states, in patients with and without malabsorption, and separately in paediatric, pregnant, and elderly populations. Finally, several case reports concerning rare clinical entities, like central hypothyroidism, coexistence of hypothyroidism and hepatic cirrhosis, lactose intolerance, and enteral tube feeding, were presented.

#### ***Comparison of the effectiveness of liquid and tablet levothyroxine in patients without malabsorption or interfering drugs after switching from tablet to liquid formulation in equivalent dose***

The analysis was made in hypothyroid patients on replacement therapy and in patients with well-differentiated thyroid cancer (DTC) receiving suppressive therapy.

Four prospective studies with 200 participants evaluating replacement liquid LT4 therapy in hypothyroid patients and one population-based study with 56,354 patients treated with L-T4 mostly for hypothyroidism and non-toxic goitre were found [25–29]. In three out of four prospective studies including 185 subjects, switching from tablet LT4 to liquid LT4 appeared more effective; only in a single paper including 15 participants no difference in TSH between tablet and liquid LT4 formulations was noted [26]. In a population-based study of 56,354 levothyroxine users Ferrara et al. found that the frequency of TSH measurement was reduced in patients switching from tablets to liquid levothyroxine formulation [28].

Three studies with 266 participants concerned comparison of liquid and tablet LT4 effectiveness of suppressive therapy in patients with DTC [30–32]. Two of them including 207 patients were prospective, randomised, and concluded that the use of LT4 liquid formulation, as compared to tablets, provided better control of TSH and resulted in a significantly higher number of DTC patients maintaining TSH values within range for the ATA risk score and reducing TSH variability over time [31, 32]. Conversely, Giusti et al. in a small study with 59 participants did not find any differences in TSH and thyroid hormone concentrations between the tablet and liquid L-T4 groups [30]. The detailed data are presented in Table 2. In summary: hypothyroid patients on replacement therapy, who switched from tablet levothyroxine to liquid levothyroxine, had better hormonal control and less frequent TSH measurements. The results of suppressive LT4 therapy in DTC patients with the liquid formulation resulted in better TSH control and a significantly higher number of DTC patients maintaining TSH values within range for the ATA risk score.

#### ***Comparison of the effectiveness of liquid levothyroxine ingested at breakfast and before breakfast***

A single randomised, placebo-controlled trial (RPC) and four prospective observational papers evaluating 1055 patients were found concerning the effect of liquid LT4 ingested at breakfast on thyroid parameters and quality of life [33–37]. In the RPC trial of Cappelli et al. 77 untreated hypothyroid patients were randomised to receive liquid LT4 or placebo either 30 minutes before breakfast or during breakfast. Thyroid-stimulating hormone, fT4, and free triiodothyronine (fT3) were measured after six weeks of each phase. No statistically significant differences in serum TSH, fT4, and fT3 were noted whether liquid LT4 was taken 30 minutes before breakfast or during the meal [33]. Pirola et al. assessed



**Table 2. Comparison of effectiveness of liquid and tablet levothyroxine in patients without malabsorption or interfering drugs in randomised trials or after switching from tablet to liquid levothyroxine in equivalent dose**

Study design	First author, year of publication	Number of patients	Study setting	Results
<b>Levothyroxine replacement therapy</b>				
Prospective	Fallahi et al., 2016 [25]	141	Hypothyroid patients without malabsorption or drug interference were switched from tablet to liquid LT4 ingested 30' before breakfast. TSH, fT4, fT3 were measured after 1–3 and 5–7 months of the switch	TSH values declined significantly after first ( $p < 0.05$ ) and second control ( $p < 0.01$ ). fT4 and fT3 did not change significantly. Liquid LT4 appeared more effective than tablet LT4 in hypothyroid patients without malabsorption
Prospective	Ribichini et al., 2017 [26]	15	Hypothyroid patients with dyspeptic symptoms without gastric alterations on endoscopy treated for 6 months with equivalent dose of tablet and liquid LT4	No difference in TSH between tablet and liquid LT4 were noted
Prospective cross-over design	Fallahi et al., 2017 [27]	21	Patients with elevated TSH while on tablet LT4 were switched to equivalent dose of liquid LT4 taken 30' before breakfast and after 2 months when TSH normalised put again on tablet formulation	After switching on liquid LT4, TSH normalised in majority of patients and increased again after switching back to tablet. Liquid LT4 was more effective than tablet formulation
Retrospective population-based	Ferrara et al., 2017 [28]	56 354	Data were extracted from local Health Unit database. All patients receiving at least one LT4 prescription in years 2009–2015 were identified. Switchers between LT4 tablets and liquid formulations were identified, and the frequency of thyroid-stimulating hormone measurement within 2 years prior and after the switch was explored	Frequency of TSH measurement was reduced in patients switching from levothyroxine tablet to liquid formulation
Prospective	Benvenega et al., 2019 [29]	23	Hypothyroid patients without malabsorption and interfering drugs were treated with 3 LT4 formulations: tablets for 14 months, liquid for 9 months, and softgel capsules for 10 months. TSH after each phase of treatment was measured	TSH determinations during liquid and softgel capsule were lower than during tablet L-T4 ( $p < 0.0001$ ). No differences between liquid and softgel capsule were found. LT4 ingested as liquid solution or softgel capsule was more bioavailable than tablet LT4
<b>Levothyroxine suppressive therapy</b>				
Prospective	Giusti et al., 2014 [30]	59	DTC patients were treated with tablet LT4 and switched to liquid LT4. TSH, fT4 and fT3 were measured	No differences in TSH and thyroid hormones were noted between the groups
Prospective randomized	Capelli et al., 2017 [31]	102	DTC patients low-risk (ATA 2009) were randomised 1:1 either to liquid or tablet LT4. TSH was measured after 8–12 months and again after 12 months	At first control TSH did not differ between the 2 groups, at second control TSH increased more in tablet group ( $p < 0.045$ ). The use of LT4 liquid formulation, as compared to that of tablets, resulted in a significantly higher number of DTC patients maintaining TSH values in range for the ATA risk score, reducing TSH variability over the time
Prospective randomised	Fallahi et al., 2018 [32]	105	DTC patients were randomised to 2 treatment groups: liquid LT4 ( $n = 52$ ) and tablet LT4 ( $n = 53$ ). In each group LT4 dose was the same: $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ . TSH, fT4 and fT3 were measured after 6 and 12 weeks	Significantly lower TSH was obtained in the liquid LT4 group, compared to tablet LT4 group, at the first control ( $p < .05$ ), and at the second control ( $p < .01$ ), while fT4 and fT3 levels were not significantly different. A better control of TSH was observed in thyroidectomised patients with liquid LT4 regimen

DTC — differentiated thyroid carcinoma; ATA — American Thyroid Association; TSH — thyroid-stimulating hormone; fT3 — free triiodothyronine; fT4 — free thyroxine

761 hypothyroid patients, who achieved euthyroidism on liquid LT4 taken 30 minutes before breakfast, and then they were switched to liquid LT4 taken during breakfast. No differences in serum TSH were noted between therapy with liquid LT4 taken during breakfast and 30 minutes before breakfast:  $2.61 \pm 1.79$  vs.  $2.54 \pm 1.86$  mIU/L,  $p = 0.455$  [37]. The results of the remaining studies also demonstrated the good absorption of liquid LT4 taken during the breakfast. In two of them QoL was assessed with conflicting results [34, 36]. An overview of the studies is presented in Table 3. In summary: liquid levothyroxine is equally effective whether taken 30 minutes before breakfast or during breakfast.

### Efficiency of liquid levothyroxine in patients with malabsorption

Five prospective observational studies were found evaluating liquid LT4 efficacy in 117 patients with malabsorption due to interfering drugs (proton pump inhibitors [PPIs], calcium, ferrous sulphate, polypharmacy) and a single prospective observational study assessing liquid LT4 results in 13 patients with malabsorption caused by bariatric surgery [38–43]. In five out of six studies patients were switched from tablet levothyroxine to the equivalent dose of liquid formulation. In one study the patients were randomised to tablet or liquid LT4 [42]. In all studies, higher efficacy of liquid LT4 compared to tablet formulation treatment

**Table 3.** Comparison of the effectiveness of liquid levothyroxine ingested before breakfast and at breakfast

Study design	First author, year of publication	Number of patients	Study setting	Results
Prospective	Cappelli et al., 2014 [33]	54	Patients on liquid LT4 taking drug wrongly at breakfast were asked to take drug 30' before breakfast. TSH, fT4, and fT3 were evaluated at recruitment, after 3 and 6 months	No significant differences were observed between TSH, fT4, and fT3 when liquid LT4 was consumed at or 30' before breakfast after 3 and 6 months. No data about patient diet available
Prospective	Morelli et al., 2016 [34]	61	Patients taking liquid LT4 30' before breakfast were randomised to take the drug 10' before and at breakfast. TSH and QoL assessed after 6 weeks	There was therapeutic equivalence between liquid LT4 taken at and 10' before breakfast. TSH on liquid LT4 taken 30' before breakfast was lower (significance not given). No differences in QoL between groups were noted
Prospective randomized double-blind placebo controlled crossover	Cappelli et al., 2016 [35]	77	Untreated hypothyroid patients were randomized to receive liquid LT4 or placebo either 30' before breakfast or at breakfast. TSH, fT4 and fT3 were measured after 6 weeks of each phase	No statistically significant differences in TSH, fT4 and fT3 were noted whether liquid LT4 was taken 30' before breakfast or at breakfast
Prospective	Guglielmi et al., 2018 [36]	102	Hypothyroid patients euthyroid on tablet LT4 taking 30–60' before breakfast but dissatisfied with therapy were switched to liquid LT4 taken at breakfast. Questionnaire ThyTSQ and TSH, fT4, fT3, total and LDL-cholesterol were evaluated before and 3 months after therapy	Mean values of TSH, fT4, fT3, and metabolic parameters did not change significantly, in 66% patients QoL improved, $p < 0.01$ . After switching to liquid LT4 in majority of patients QoL improved without affecting thyroid function
Prospective	Pirola et al., 2018 [37]	761	Untreated hypothyroid patients were recruited to liquid LT4 therapy. Initially drug was taken 30' before breakfast and 8–16 weeks after achieving euthyroidism patients were switched to liquid LT4 taken at breakfast. TSH, fT4, fT3 were measured after 6 months  A sub-analysis was performed on 202 patients assuming concomitant drugs (such as PPI, calcium or iron supplements) or using fibre and soy milk products at breakfast.	No differences in serum TSH were noted between therapy with liquid LT4 taken at breakfast and 30' before breakfast ( $p = 0.455$ ).  Also, no difference in TSH levels was observed according to interfering drugs or diet ( $p = 0.732$ )

TSH — thyroid-stimulating hormone; fT3 — free triiodothyronine; fT4 — free thyroxine; LDL — low-density lipoprotein; QoL — Quality of life; PPI — proton pump inhibitor

Table 4. Effectiveness of liquid levothyroxine treatment in patients with malabsorption

Study design	First author, year of publication	Number of patients	Study setting	Results
Prospective	Vita et al., 2014 [38]	24	Hypothyroid patients while taking tablet LT4 concomitantly with PPI: 14 patients on replacement therapy, 10 patients on suppressive therapy. Switching to liquid LT4, TSH was measured after 8 and 16 weeks	In replacement group TSH significantly lowered on liquid solution ( $p < 0.0001$ ).  In suppressive group rate of TSH $\leq 0.1$ mU/L was 74% post-switch vs. 0% pre-switch ( $p < 0.001$ ). Liquid LT4 was more effective than tablet formulation in patients with IPP caused malabsorption
Prospective	Fallahi et al., 2017 [39]	13	Hypothyroid patients on tablet LT4 decompensated after bariatric surgery: 13 after RYGB, 3 after BPD.  Patients were switched to equivalent dose of liquid LT4. TSH measured 3 months after switch	TSH significantly lowered on liquid LT4: in RYGB group ( $p < 0.001$ ), in BPD group ( $P < 0.01$ ). Liquid LT4 could prevent the problem of malabsorption in bariatric surgery patients
Prospective	Benvenega et al., 2017 [40]	19	Patients with malabsorption due to calcium and iron supplements were switched from tablet to liquid LT4 in equivalent doses. TSH was measured during mean follow-up $25 \pm 16$ weeks	TSH was lower with liquid LT4 compared with tablet LT4 ( $p < 0.001$ ), both in the calcium group ( $p < 0.001$ ) and iron group ( $p < 0.001$ )
Prospective	Vita et al., 2017 [41]	11	Patients with malabsorption due to polypharmacy, being on replacement or suppressive tablet LT4 therapy. After switching to liquid LT4, TSH was measured twice every 8 weeks	Liquid LT4 lowered TSH in replacement group ( $p = 0.002$ ) and suppressive therapy group ( $p < 0.0001$ ). Liquid LT4 was more effective than tablet formulation in patients with malabsorption due to polypharmacy
Prospective	Ribichini et al., 2017 [42]	43	Two groups of patients were analysed: <ul style="list-style-type: none"> <li>• group A, <math>n = 28</math>, patients HP (+),</li> <li>• group B, <math>n = 15</math>, patients with dyspeptic symptoms without gastric alterations on endoscopy.</li> </ul> Patients were randomly assigned to tablet LT4 or liquid LT4 and treated for 6–9 months	Liquid LT4 lowered TSH more than tablet LT4 in group A ( $p = 0.029$ ) and caused greater homogeneity in TSH values after 3 months compared to LT4 ( $p = 0.025$ ). At 9 months mean TSH values were lower in subjects treated with LT4 tablet ( $p = 0.006$ ). In group B no differences were observed. Liquid LT4 was more effective than tablet formulation in patients HP (+) but not in those with normal results of endoscopy
Prospective	Benvenega et al., 2019 [43]	20	20 hypothyroid patients with intestinal malabsorption due to interfering drugs (not listed) and 23 hypothyroid subjects without interfering medications were treated with 3 LT4 formulations: tablets for 14 months, liquid for 9 months, and softgel capsules for 10 months. TSH after each phase of treatment was measured	In 20 hypothyroid patients with intestinal malabsorption due to interfering drugs TSH determinations during liquid and softgel capsule were lower than on tablet LT4 ( $p < 0.0001$ ). Liquid and soft gel capsule LT4 was more effective than tablet formulation in patients with drug-induced intestinal malabsorption

TSH — thyroid-stimulating hormone; ft3 — free triiodothyronine; ft4 — free thyroxine; LDL — low-density lipoprotein; PPI — proton pump inhibitor; HP — *Helicobacter pylori*; RYGB — Roux-en-Y gastric bypass; BPD — biliary pancreatic diversion

was demonstrated and short time to achieve serum TSH decrease. The data are summarised in Table 4. In summary: all studies demonstrated that liquid LT4 could prevent the problem of malabsorption in patients taking interfering drugs or after bariatric surgery.

### Efficiency of liquid levothyroxine in paediatrics population

There are three prospective observational studies concerning congenital hypothyroidism (CH) and liquid LT4 therapy in newborns [44–46]. In all cases, liquid LT4 with alcohol content was used. In the two studies

the alcohol amount in LT4 liquid formulations was estimated, and it appeared that none of the newborns exceeded the threshold of risk levels according to the American Academy of Paediatrics, amounting  $150 \mu\text{g}/\text{kg}$  body weight per day [45, 46].

Von Heppe et al. treated 28 consecutive newborns for primary CH with liquid LT4 solution for two years, and assessed TSH, ft4, and ft3 before and during follow-up. After two years standardised developmental test (DQ, Griffiths' scale) was performed. No control group was recruited. The median starting dose was  $12.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  (range  $9.8\text{--}17.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) and decreased to about 5

$\mu\text{g}/\text{kg}$  after nine months. In 75% of newborns TSH normalised within two weeks, and in seven patients receiving  $10.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  only after a median of two months. The authors concluded that the initial dose of liquid LT4 necessary to normalize TSH was not lower than the dose of commonly used tablet formulations. Liquid LT4 provided some practical benefits; namely, easier handling and better individualisation of dosage [44]. Cassio et al. divided 42 consecutive newborns with CH into two groups: with severe ( $n = 18$ ) and moderate form ( $n = 24$ ) according to bone maturation at birth. Then the infants were randomly assigned to receive liquid (group 1) or tablet (group 2) LT4 formulation. Thyroid function tests (TFTs) were studied after 15 and 30 days and at three and six months. In the severe CD group after 15 days serum TSH became normal in 8/9 (89%) subjects in group 1 and 5/9 (56%) in group 2; serum fT3 was significantly higher in group 1 than in group 2; in both groups fT4 levels were above the upper limit of reference values. During follow-up there were more infants with suppressed TSH in group 1 than in group 2: 44% vs. 15%,  $p = 0.037$ . In the moderate/mild CH form there were no significant differences in TFTs between group 1 and 2. There were also no differences between the groups according to EKG signs of heart disease and developmental quotient (DQ). The authors concluded that there was no complete bioequivalence between liquid and tablet LT4 formulations [45].

In similar study by Peroni et al. 78 newborns with CH were assigned to receive liquid LT4 (group A,  $n = 39$ ) or tablet LT4 (group B,  $n = 39$ ). TSH and fT4 were assessed at the beginning and during the first year of treatment. Developmental quotient (Griffiths' scale) was performed at 12 months of age. After 7–10 days of therapy TSH normalisation was achieved in 87% patients in group A and in 82% in group B. Thyroid-stimulating hormone values in group A were significantly lower than in group B at 7–10 days and 6–8 months:  $3.63$  vs.  $5.74$  mU/L,  $p = 0.05$  and  $1.52$  vs.  $3.31$  mU/L,  $p = 0.043$ , respectively. The percentage of patients with suppressed TSH ( $< 0.4$  mU/L) during follow-up was greater in group A than group B: 26 and 43% vs. 10 and 18%, respectively. The risk of LT4 over-dosage was connected with severity of CD: among those treated with liquid LT4 54% of infants with mild disease demonstrated reduced TSH levels vs. 15% of infants with severe disease. No differences in LT4 doses and fT4 values between the groups were noted. Mean DQ scores were normal in all patients. The authors summarised that the TSH inhibition trend when using liquid LT4 may be linked to its higher absorption in comparison to the tablets [46]. In summary: in infants there is no bioequivalence between liquid and tablet LT4. Liquid LT4 is better absorbed than tablet LT4, lead-

ing to higher risk of over-dosage. To avoid the risk of over-dosage with the use of liquid LT4 frequent monitoring is recommended. The new liquid LT4 formulation removes anxiety concerning alcohol content.

### *Efficiency of liquid levothyroxine in pregnant women*

There is a single retrospective study comparing an effectiveness of liquid and tablet LT4 therapy in pregnancy [47].

Cappelli et al. assessed 31 pregnant hypothyroid women who delivered at the authors' hospital between 2012 and 2014 and met the following inclusion criteria: TSH and fT4 obtained three months before pregnancy and TSH  $< 2.5$  mU/L, TSH, and fT4 obtained at 12 weeks of pregnancy and each month subsequently. Fourteen of the patients were on liquid LT4 and 17 were on tablet LT4. In the whole group 8/31 had to increase the dosage of LT4: 7/17 (41.2%) in the tablet group and 1/14 (7.1%) in the liquid group,  $p = 0.038$ . The increase of LT4 dosage was smaller in the liquid LT4 group:  $52.9 \pm 19.5$  vs.  $67.5 \pm 19.2 \mu\text{g}$  daily. According to the result of logistic regression analysis the treatment with tablets was the only predictor of LT4 increase. The authors concluded that women on optimal LT4 replacement therapy before pregnancy require an increase of LT4 dosage more often when on tablet than on liquid formulation. In summary: further studies in pregnant women are needed, but therapy with liquid levothyroxine seems to be safe in this group of patients, especially when water, not alcohol LT4 solution, is used.

### *Efficiency of liquid levothyroxine in the elderly population*

Two publications concerned the comparison of liquid and tablet LT4 therapy in older patients, who commonly have comorbidities and the added problem of polypharmacy causing potentially interference with LT4 absorption.

Cappelli et al. in a prospective observational study compared the effects of liquid and tablet LT4 treatment in a group of 417 elderly hypothyroid people aged  $\geq 65$  years (mean 71 years). A total of 299 patients were treated with tablet LT4 and 118 with liquid LT4. The two groups who did not differ in anthropometric characteristics beyond slightly higher BMI in the liquid LT4 group ( $p = 0.051$ ). The patients were observed for five years with annual TFT assessment. During the five-year follow-up the composite incidence of subclinical and overt hypothyroidism did not differ between the liquid and tablet groups: 2.5% vs. 4.3%,  $p = 0.335$ , whilst a significant difference in composite incidence of subclinical and overt *thyreotoxicosis facticia* was noted: 4.2% vs. 23%,  $p < 0.0001$ . Logistic regression analysis



demonstrated that only tablet LT4 therapy was associated with the risk of LT4 over-treatment, OR 2.354 (95% CI: 1.136–4.827),  $p = 0.021$ . The authors concluded that liquid LT4 treatment in elderly hypothyroid people was characterised by greater stability in thyroid hormone profile than tablet LT4 [48].

In the second paper Morini et al. evaluated prospectively 50 postmenopausal hypothyroid women (median age 71 years) who were under tablet LT4 therapy accompanied by calcium carbonate (CC) supplementation taken 6–8 hours later. They were switched to either liquid ( $n = 9$ ) or softgel capsule ( $n = 7$ , group I) whilst 34 continued tablet LT4 (group II) and the same regimen of CC. After three months, in group I there was a significant decrease in serum TSH ( $1.23 \pm 0.49$  vs.  $1.8 \pm 0.37$  mU/L,  $p < 0.01$ ) and fasting glycemia ( $80.7 \pm 7.9$  vs.  $83.4 \pm 6.3$  mg/dL,  $p < 0.05$ ) and insignificant lowering of total cholesterolaemia, and diastolic and systolic blood pressure in comparison to baseline values. In contrast, in group II TSH, fasting glycaemia, total cholesterol, and systolic blood pressure increased insignificantly, while diastolic blood pressure increased borderline significantly [49]. In summary: liquid levothyroxine in elderly people is safe and leads to better clinical and hormonal control of hypothyroidism.

### *Case reports on efficiency of liquid levothyroxine in rare clinical conditions*

#### **Lactose intolerance**

Fallahi et al. presented five cases of patients treated with levothyroxine, who had lactose intolerance, a well-known cause of LT4 malabsorption [50]. Four of them with primary hypothyroidism were on replacement LT4 therapy, and one patient with DTC was on suppressive LT4 treatment. All patients decompensated while taking tablet LT4 containing lactose, although the LT4 dosage was progressively increased. Then tablet LT4 was switched to liquid LT4 in an equivalent dose and the therapeutic TSH target was achieved within 1–2 months. After euthyroidism was restored on liquid LT4 in three out of four hypothyroid patients tablet LT4 was readministered and once again TSH increased beyond the upper normal limit. Liquid LT4 which is free of lactose effectively normalised TSH in hypothyroid patients and enabled TSH suppression in DTC patients. However, no attempt was made to treat the patients with tablet LT4 without lactose content [51].

#### **Liver cirrhosis**

Benvenga et al. reported a single case of a hypothyroid woman on long-term effective tablet LT4 therapy, who decompensated soon after hepatitis C virus-related cirrhosis was diagnosed. She was switched to an equivalent dose of liquid LT4, and her TFTs normalised after

two months. To exclude random improvement, she was re-switched to tablet formulation, and once again her TSH bounced back to an abnormal value. The authors concluded that in this patient with liver cirrhosis liquid LT4 appeared more effective than tablet formulation because of the better intestinal absorption [52].

#### **Central hypothyroidism**

Thirteen patients with isolated central hypothyroidism, who switched from tablet to liquid or softgel capsule LT4 formulations, were described by Benvenga et al. In six cases serum fT4 was low under adequate tablet LT4 therapy (mean  $1.51 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ), and in the next seven cases serum fT4 was normal but patients preferred to change the treatment. After switching to the equivalent dose of new levothyroxine formulations serum fT4 significantly increased in all patients and normalised in the first group. The authors concluded that liquid and softgel capsule LT4 formulations exhibit a more favourable pharmacokinetics profile than tablet ones and can be effective in refractory central hypothyroidism [53].

#### **Patients feeding through an enteral feeding tube**

Pirola et al. reported on 20 patients with laryngeal cancer submitted to total laryngectomy and thyroidectomy, who were feeding by nasoenteric tube. The patients were divided into two groups: treated with tablet LT4 which was crushed and administered 30 minutes before or after feeding, and treated with liquid LT4 given into the nasoenteric tube immediately. No differences in TFTs between the two groups were observed, but nurses considered the liquid LT4 easier to handle the patients. Liquid levothyroxine administration was described as excellent by 12/13 nurses and tablet formulations as poor by 10/13 of them [54].

## **Discussion**

The search for the new oral levothyroxine formulations is caused mainly by nonadherence and malabsorption of tablet formulations. Nonadherence concerns up to 17–40% of hypothyroid patients and increases over time; however, the reported rates differ in whether healthcare data or self-reports are analysed [55, 56]. Although the reasons of nonadherence can be various and this problem is generally observed in 50% of all chronically ill patients, in the case of tablet levothyroxine the necessity of its ingestion in the fasting state 30–60 minutes before the breakfast or three hours after the last meal delivers an additional obstacle. Malabsorption of tablet LT4 formulations is mainly due to gastric hypoacidemia caused usually by inflammatory diseases, among which *Helicobacter pylori* infection concerns 48% of people all over the

world [57], and various medicines including PPIs are the world-wide commonly prescribed drugs. Although the malabsorption caused by these reasons may be overcome by increasing the LT4 dose by 37% [18], the risk of over-treatment appears after disease resolution or PPI withdrawal. The world-wide obesity epidemic and increasing use of bariatric surgery may pose an important cause of levothyroxine malabsorption in the future. In fact, liquid levothyroxine is preferentially chosen by endocrinologists for specific clinical conditions like malabsorption, interfering drugs, or inability to take the drug in the fasting state, as was reported in the 2019 Italian survey [58]. Our review confirmed that the use of liquid levothyroxine allowed to overcome the problems of malabsorption caused by drugs and supplements including polypharmacy, PPI, iron, and calcium supplements, and by bariatric surgery.

Also, administration of liquid LT4 to patients fed via nasogastric tube without the need for nutrition discontinuation was considered excellent by the majority of nurses. This encourages the use of liquid LT4 in critically ill patients in future.

Two recent meta-analyses have acknowledged the efficacy of liquid LT4 in various cases of malabsorption. Virilli et al. found the pooled mean difference of TSH value after switching from tablet to liquid LT4 to be 4.23 mIU/L (95% CI: 3.69–4.77,  $p < 0.0001$ ) [59]. Laurent et al. demonstrated similar results in two groups of patients with malabsorption: on replacement and on suppressive therapy [24]. Our review also confirmed the better pharmacokinetic properties of liquid than tablet LT4 in subjects without malabsorption: patients on replacement or suppressive therapy, who switched from tablet to liquid formulation taken in the same regimen gained better control of TFTs and required less frequent TSH measurements. Importantly, in patients with DTC a better adjustment to TSH ranges according to the ATA risk score was achieved. Due to omitting the gastric phase of absorption, liquid levothyroxine appeared to be equally effective whenever taken before or during breakfast, as was demonstrated in five studies based on 1055 patients' data. However, the breakfast ingredients were not clearly reported by some authors.

The QoL was assessed in two papers, but the results appeared conflicting. When addressing particular hypothyroid populations, liquid levothyroxine appeared effective and easy to handle in neonates with congenital hypothyroidism. Although liquid LT4 normalised serum TSH more effectively and quicker than tablet formulation, in two studies a greater percentage of neonates with suppressed TSH during liquid levothyroxine treatment was observed. This suggests the possible need of re-evaluation of previously established

LT4 dosages for neonates and strict monitoring when liquid LT4 is used. The content of alcohol in some liquid formulations was assessed as safe, and the European Society for Paediatric Endocrinology, in guidelines issued in 2014, allowed its usage in the paediatric population [60]. However, the new formulation, Tirosint SOL, being a water not an alcohol solution, is deprived of even hypothetical risk.

Only a single retrospective study concerned a small group of pregnant women, and further studies are needed. It seems that pregnant women who commonly take iron supplements and have diminished intestine motility due to the high progesterone concentration are an excellent target for liquid LT4 formulation. Liquid levothyroxine appears to be safe and effective also in the elderly population, who obviously have the problem of polypharmacy and diminished intestinal absorption. Although the better absorption of liquid LT4 potentially increases the risk of over-treatment, Capelli et al. conducting a five-year follow-up of 417 elderly patients found this risk to be significantly lower during liquid LT4 therapy in comparison to tablet LT4.

The presented data make the usage of liquid levothyroxine, namely Tirosint SOL, very promising not only in patients with levothyroxine malabsorption and other selected populations but also in everyday clinical practice when the pace of life impedes the patient to wait for 30 minutes with the breakfast or a cup of coffee. However, the reviewed studies also have some limitations, including small sample size, especially those concerned with malabsorption, heterogeneity of the groups, only one RCT, and the lack of multicentre trials. Also, the alcohol levothyroxine solution was assessed, and the further studies with the new water solution formulation are needed.

## Conclusions

Liquid levothyroxine Tirosint-SOL can be used as a supplementary therapy in patients with hypothyroidism and as a suppressive therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Liquid levothyroxine proved to be effective either taken 30 minutes before breakfast or during breakfast. Therapy with Tirosint-SOL may be especially advantageous in hypothyroid patients with malabsorption caused by various nutrients, drugs, gastrointestinal diseases, and bariatric surgery. Tirosint-SOL can be a safe and effective therapy in paediatric and elderly populations and probably in pregnant women.

## Funding

No grants or other funding sources.

## References

- Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376(26): 2556–2565, doi: [10.1056/NEJMcp1611144](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1611144), indexed in Pubmed: 28657873.
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3): 923–931, doi: [10.1210/jc.2013-2409](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409), indexed in Pubmed: 24423323.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(5): 301–316, doi: [10.1038/nrendo.2018.18](https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18), indexed in Pubmed: 29569622.
- Almadoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2): 203–221, doi: [10.1016/j.mcna.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.005), indexed in Pubmed: 22443971.
- Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med.* 2019; 381(8): 749–761, doi: [10.1056/NEJMra1901214](https://doi.org/10.1056/NEJMra1901214), indexed in Pubmed: 31433922.
- Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Rogoziński D, et al. Hypophysitis – new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol.* 2019; 70(3): 260–269, doi: [10.5603/EPA.2019.0015](https://doi.org/10.5603/EPA.2019.0015), indexed in Pubmed: 31290557.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(4): 215–228, doi: [10.1159/000356507](https://doi.org/10.1159/000356507), indexed in Pubmed: 24783053.
- Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014; 24(12): 1670–1751, doi: [10.1089/thy.2014.0028](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028), indexed in Pubmed: 25266247.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6): 988–1028, doi: [10.4158/EP12280.GL](https://doi.org/10.4158/EP12280.GL), indexed in Pubmed: 23246686.
- Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010; 304(12): 1365–1374, doi: [10.1001/jama.2010.1361](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361), indexed in Pubmed: 20858880.
- Ning Yu, Cheng YJ, Liu LJ, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017; 15(1): 21, doi: [10.1186/s12916-017-0777-9](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0777-9), indexed in Pubmed: 28148249.
- Dayan C, Panicker V. Management of hypothyroidism with combination thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) hormone replacement in clinical practice: a review of suggested guidance. *Thyroid Res.* 2018; 11: 1, doi: [10.1186/s13044-018-0045-x](https://doi.org/10.1186/s13044-018-0045-x), indexed in Pubmed: 29375671.
- Jonklaas J, Burman KD. Daily Administration of Short-Acting Liothyronine Is Associated with Significant Triiodothyronine Excursions and Fails to Alter Thyroid-Responsive Parameters. *Thyroid.* 2016; 26(6): 770–778, doi: [10.1089/thy.2015.0629](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0629), indexed in Pubmed: 27030088.
- Celi FS, Zemszkova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3466–3474, doi: [10.1210/jc.2011-1329](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1329), indexed in Pubmed: 21865366.
- Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine Dose Adjustment to Optimize Therapy Throughout a Patient's Lifetime. *Adv Ther.* 2019; 36(Suppl 2): 30–46, doi: [10.1007/s12325-019-01078-2](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01078-2), indexed in Pubmed: 31485977.
- Dora J, Machado W, Rheinheimer J, et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163(3): 427–434, doi: [10.1530/eje-10-0419](https://doi.org/10.1530/eje-10-0419), indexed in Pubmed: 20566590.
- Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, et al. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context.* 2019; 8: 212597, doi: [10.7573/dic.212597](https://doi.org/10.7573/dic.212597), indexed in Pubmed: 31516533.
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev.* 2019; 40(1): 118–136, doi: [10.1210/er.2018-00168](https://doi.org/10.1210/er.2018-00168), indexed in Pubmed: 30476027.
- Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* 2017; 39(2): 378–403, doi: [10.1016/j.clinthera.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.005), indexed in Pubmed: 28153426.
- Bellastella G, Caputo M, Maiorino MI, et al. EMPATHY: A New Tool for Identifying the Most Suitable Thyroxine Formulation in Hypothyroid Patients. *Thyroid.* 2019; 29(7): 928–933, doi: [10.1089/thy.2018.0493](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0493), indexed in Pubmed: 30963820.
- Benvenega S, Carlé A. Levothyroxine Formulations: Pharmacological and Clinical Implications of Generic Substitution. *Adv Ther.* 2019; 36(Suppl 2): 59–71, doi: [10.1007/s12325-019-01079-1](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01079-1), indexed in Pubmed: 31485974.
- 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, doi: [10.1055/s-0032-1329951](https://doi.org/10.1055/s-0032-1329951), indexed in Pubmed: 23154888.
- Formenti AM, Mazziotti G, Giubbini R, et al. Treatment of hypothyroidism: all that glitters is gold? *Endocrine.* 2016; 52(3): 411–413, doi: [10.1007/s12020-016-0882-0](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0882-0), indexed in Pubmed: 26924152.
- Laurent I, Tang S, Astère M, et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. *Endocrine.* 2018; 61(1): 28–35, doi: [10.1007/s12020-018-1574-8](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1574-8), indexed in Pubmed: 29572710.
- Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine.* 2016; 52(3): 597–601, doi: [10.1007/s12020-015-0836-y](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0836-y), indexed in Pubmed: 26721663.
- Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine.* 2017; 57(3): 394–401, doi: [10.1007/s12020-016-1167-3](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1167-3), indexed in Pubmed: 27848196.
- Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. In patients with subclinical hypothyroidism while in therapy with tablet L-T4, the liquid L-T4 formulation is more effective in restoring euthyroidism. *Endocr Pract.* 2017; 23(2): 170–174, doi: [10.4158/EP161545.OR](https://doi.org/10.4158/EP161545.OR), indexed in Pubmed: 27849377.
- Ferrara R, Lentile V, Arcoraci V, et al. 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(1): 143–152, doi: [10.1007/s12020-017-1242-4](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1242-4), indexed in Pubmed: 28155170.
- 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, doi: [10.1016/j.jcte.2019.100204](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100204), indexed in Pubmed: 31844631.
- Giusti M, Mortara L, Machello N, et al. Utility of a Liquid Formulation of Levo-thyroxine in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Drug Res (Stuttg).* 2015; 65(6): 332–336, doi: [10.1055/s-0034-1384535](https://doi.org/10.1055/s-0034-1384535), indexed in Pubmed: 25020105.
- Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. TSH Variability of Patients Affected by Differentiated Thyroid Cancer Treated with Levothyroxine Liquid Solution or Tablet Form. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 7053959, doi: [10.1155/2017/7053959](https://doi.org/10.1155/2017/7053959), indexed in Pubmed: 28572820.
- Fallahi P, Ferrari SM, Materazzi G, et al. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients submitted to total thyroidectomy for thyroid cancer (without malabsorption): A prospective study. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2018; 3(5): 405–408, doi: [10.1002/liv.186](https://doi.org/10.1002/liv.186), indexed in Pubmed: 30410995.
- Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(1): 95–99, doi: [10.1530/EJE-13-0693](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0693), indexed in Pubmed: 24123095.
- Morelli S, Reboldi G, Moretti S, et al. Timing of breakfast does not influence therapeutic efficacy of liquid levothyroxine formulation. *Endocrine.* 2016; 52(3): 571–578, doi: [10.1007/s12020-015-0788-2](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0788-2), indexed in Pubmed: 26537478.
- Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Liquid Thyroxine Ingested at Breakfast: Results of the TICO Study. *Thyroid.* 2016; 26(2): 197–202, doi: [10.1089/thy.2015.0422](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422), indexed in Pubmed: 26586610.
- Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, et al. Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018; 18(3): 235–240, doi: [10.2174/1871530318666180125155348](https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348), indexed in Pubmed: 29376496.
- Pirola I, Gandossi E, Brancato D, et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41(11): 1301–1306, doi: [10.1007/s40618-018-0867-3](https://doi.org/10.1007/s40618-018-0867-3), indexed in Pubmed: 29582344.
- Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, et al. 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(12): 4481–4486, doi: [10.1210/jc.2014-2684](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2684), indexed in Pubmed: 25259910.
- Fallahi P, Ferrari SM, Camastra S, et al. TSH Normalization in Bariatric Surgery Patients After the Switch from L-Thyroxine in Tablet to an Oral Liquid Formulation. *Obes Surg.* 2017; 27(1): 78–82, doi: [10.1007/s11695-016-2247-4](https://doi.org/10.1007/s11695-016-2247-4), indexed in Pubmed: 27272506.
- Benvenega S, Di Bari E, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine.* 2017; 56(1): 138–145, doi: [10.1007/s12020-017-1244-2](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1244-2), indexed in Pubmed: 28155174.
- Vita R, Di Bari E, Benvenega S. Oral liquid levothyroxine solves the problem of tablet levothyroxine malabsorption due to concomitant intake of multiple drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017; 14(4): 467–472, doi: [10.1080/17425247.2017.1290604](https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1290604), indexed in Pubmed: 28151692.
- Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine.* 2017; 57(3): 394–401, doi: [10.1007/s12020-016-1167-3](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1167-3), indexed in Pubmed: 27848196.

43. 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, doi: [10.1016/j.jcte.2019.100204](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100204), indexed in Pubmed: [31844631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844631/).
44. von Heppe JH, Krude H, L'Allemand D, et al. The use of L-T4 as liquid solution improves the practicability and individualized dosage in newborns and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(7): 967–974, doi: [10.1515/jpem.2004.17.7.967](https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.7.967), indexed in Pubmed: [15301044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15301044/).
45. Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013; 162(6): 1264–9, 1269.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2012.11.070](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.070), indexed in Pubmed: [23312689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312689/).
46. Peroni E, Vigone MC, Mora S, et al. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Horm Res Paediatr*. 2014; 81(1): 50–54, doi: [10.1159/000356047](https://doi.org/10.1159/000356047), indexed in Pubmed: [24247169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247169/).
47. Cappelli C, Negro R, Pirola I, et al. Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(4): 290–292, doi: [10.3109/09513590.2015.1113518](https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1113518), indexed in Pubmed: [26585420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585420/).
48. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: A single institute survey. *Eur Geriatr Med*. 2014; 5(6): 382–385, doi: [10.1016/j.eurger.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.09.006).
49. Morini E, Catalano A, Lasco A, et al. In thyroxine-replaced hypothyroid postmenopausal women under simultaneous calcium supplementation, switch to oral liquid or softgel capsule L-thyroxine ensures lower serum TSH levels and favorable effects on blood pressure, total cholesterolemia and glycemia. *Endocrine*. 2019; 65(3): 569–579, doi: [10.1007/s12020-019-01908-x](https://doi.org/10.1007/s12020-019-01908-x), indexed in Pubmed: [30919287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919287/).
50. 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, indexed in Pubmed: [22933169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933169/).
51. Fallahi P, Ferrari SM, Marchi S, et al. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. *Endocrine*. 2017; 57(1): 175–178, doi: [10.1007/s12020-016-1090-7](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1090-7), indexed in Pubmed: [27577569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577569/).
52. Benvenega S, Capodicasa G, Perelli S, et al. Increased Requirement of Replacement Doses of Levothyroxine Caused by Liver Cirrhosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 150, doi: [10.3389/fendo.2018.00150](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00150), indexed in Pubmed: [29720960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720960/).
53. Benvenega S, Capodicasa G, Perelli S. L-Thyroxine in an Oral Liquid or Softgel Formulation Ensures More Normal Serum Levels of Free T4 in Patients with Central Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 321, doi: [10.3389/fendo.2017.00321](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00321), indexed in Pubmed: [29209276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209276/).
54. Pirola I, Daffini L, Gandossi E, et al. Comparison between liquid and tablet levothyroxine formulations in patients treated through enteral feeding tube. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37(6): 583–587, doi: [10.1007/s40618-014-0082-9](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0082-9), indexed in Pubmed: [24789541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789541/).
55. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, et al. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine*. 2016; 54(1): 3–14, doi: [10.1007/s12020-016-1035-1](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1035-1), indexed in Pubmed: [27473098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473098/).
56. Hepp Z, Lage MJ, Espaillet R, et al. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the US. *J Med Econ*. 2018; 21(9): 912–919, doi: [10.1080/13696998.2018.1484749](https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1484749), indexed in Pubmed: [29865926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29865926/).
57. Castellana M, Castellana C, Giovanella L, et al. 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(2): 281–290, doi: [10.1007/s12020-019-02185-4](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02185-4), indexed in Pubmed: [31953721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953721/).
58. Negro R, Attanasio R, Nagy EV, et al. Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients; the 2019 Italian Survey. *Eur Thyroid J*. 2020; 9(1): 25–31, doi: [10.1159/000502057](https://doi.org/10.1159/000502057), indexed in Pubmed: [32071899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071899/).
59. Virili C, Giovanella L, Fallahi P, et al. Levothyroxine Therapy: Changes of TSH Levels by Switching Patients from Tablet to Liquid Formulation. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 10, doi: [10.3389/fendo.2018.00010](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00010), indexed in Pubmed: [29434573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434573/).
60. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-AP-PES-ISPAAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2): 363–384, doi: [10.1210/jc.2013-1891](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891), indexed in Pubmed: [24446653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446653/).





# Opinia ekspertów dotycząca stosowania płynnej postaci lewotyroksyny oraz nowego preparatu Tirosint SOL u chorych na niedoczynność tarczycy

Małgorzata Gietka-Czernel<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>3</sup>, Andrzej Lewiński<sup>4, 5</sup>, Marek Ruchała<sup>6</sup>, Anelli Syrenicz<sup>7</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Endokrynologii i Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>3</sup>Oddział Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Gibińskiego, Katowice

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Matki Polki

<sup>5</sup>Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>7</sup>Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Autorzy są prezesami lub członkami towarzystw: Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy.

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Małgorzata Gietka-Czernel, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Beata Kos-Kudła, Andrzej Lewiński, Marek Ruchała, Anelli Syrenicz, Wojciech Zgliczyński. *Expert opinion on liquid L-thyroxine usage in hypothyroid patients and new liquid thyroxine formulation — Tirosint SOL*. Endokrynol Pol 2020; 71 (5): 441–452. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 451–452

## Streszczenie

Niedoczynność tarczycy należy do częstych chorób endokrynnych: w postaci subklinicznej występuje w 3–15% dorosłej populacji, a w postaci jawnej odsetek ten wynosi 0,3–0,8%. Podstawą leczenia jest monoterapia lewotyroksyną (LT4), której postać doustna jest dostępna w tabletkach, miękkich kapsułkach żelowych i płynnym roztworze. Postać płynna leku jest wytwarzana jako roztwór LT4 w 85% glicerolu i 96% etanolu i jako wodny roztwór LT4 i glicerolu, który pod nazwą Tirosint SOL został w 2017 r. zaaprobowany przez amerykańską *Food and Drug Administration* (FDA). W celu oceny przydatności klinicznej płynnej LT4 przeprowadzono przegląd literatury, uwzględniając trzy bazy danych: PubMed/MEDLINE, Scopus i Embase. Znalezione 403 artykuły, z których do dalszej analizy zakwalifikowano 23 prace prospektywne i 2 retrospektywne. Przeprowadzono również analizę kilku opisów przypadków szczególnych sytuacji klinicznych. Na podstawie przeglądu literatury stwierdzono, że u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi przez interferujące choroby, leki i po operacjach bariatrycznych płynna postać LT4 była bardziej skuteczna niż lek w formie tabletek. Lepsze właściwości farmakokinetyczne płynnej postaci LT4 potwierdziły także badania u chorych bez zaburzeń wchłaniania: po zastąpieniu LT4 w tabletkach równoważną dawką płynnej LT4 uzyskano lepszą kontrolę hormonalną i zmniejszono częstotliwość oznaczeń TSH. Płynna LT4 okazała się jednakowo skuteczna, zarówno kiedy była zażywana w trakcie śniadania, jak i przed śniadaniem. W grupie pacjentów odżywianych przez zgłębnik dojelitowy podanie płynnej LT4 nie wymagało przerwy w karmieniu. Analiza stosowania płynnej LT4 w wybranych grupach pacjentów: u noworodków, kobiet ciężarnych i osób starszych, potwierdziła jej skuteczność i bezpieczeństwo. Należy podkreślić, że u noworodków częściej obserwowano supresję hormonu tyreotropowego (TSH), co nakazuje szczególną ostrożność przy stosowaniu płynnej postaci LT4 w tej grupie chorych.

Podsumowując: na podstawie przeglądu dostępnej literatury stwierdzono, że płynna postać LT4 jest szczególnie korzystna u chorych z zaburzeniami wchłaniania i będących w ciężkim stanie, ale wydaje się również bardzo obiecującą opcją w codziennej praktyce endokrynologicznej. Brak zawartości etanolu w preparacie Tirosint SOL czyni ten preparat szczególnie atrakcyjnym. (Endokrynol Pol 2020; 71 (5): 453–465)

**Słowa kluczowe:** niedoczynność tarczycy; płynna lewotyroksyna; Tirosint SOL



Małgorzata Gietka-Czernel, Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa; tel./fax: (+48) 22 8343 131, (+48) 22 5690 529, e-mail: klinendo@bielanski.med.pl

## Wstęp

Niedoczynność tarczycy jest jedną z najczęstszych chorób układu dokrewnego. Jej postać subkliniczna, w przebiegu której stwierdza się zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) przy prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*), dotyka 3–15% populacji dorosłych [1]. Częstość występowania jawnej niedoczynności tarczycy, charakteryzującej się zwiększonym stężeniem TSH w surowicy i zmniejszonym stężeniem całkowitej lub wolnej tyroksyny w surowicy, wynosi w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i krajach europejskich 0,3–0,8% [2, 3]. Zwiększeniu zapadalności na niedoczynność tarczycy sprzyjają: wiek, płeć żeńska, rasa biała oraz nieoptymalna (niewystarczająca lub nadmierna) podaż jodu. Główną przyczyną występowania tej choroby na świecie jest wprawdzie niedobór jodu, ale w krajach z wystarczającą podażą tego pierwiastka jest ona najczęściej spowodowana przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy (zapalenie tarczycy Hashimoto) lub jatrogennym następstwem takich działań, jak leczenie jodem radioaktywnym, tyreoidektomia lub stosowanie niektórych leków: amiodaronu, litu, interferonu  $\alpha$ , inhibitorów kinazy tyrozynowej i inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego [4, 5]. Niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego, wywołaną niedoborem podwzgórzowego hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH, *thyrotropin releasing hormone*) lub niedoborem TSH, obserwuje się u 1% chorych. Może być ona spowodowana rozwojem guza przysadki lub podwzgórza, chorobami zapalnymi i ziarniniakowymi, martwicą krwotoczną, urazowym uszkodzeniem mózgu lub leczeniem chirurgicznym i radioterapią [6]. Wszyscy chorzy, u których rozpoznano jawną niedoczynność tarczycy lub zaawansowaną subkliniczną niedoczynność tarczycy (stężenie TSH  $\geq 10$  mJ.m./l według wytycznych europejskich lub TSH  $> 10$  mJ.m./l według wytycznych amerykańskich), wymagają leczenia [7–9]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT, *randomised clinical trials*) i metaanaliz wyraźnie wykazały zwiększone ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i śmiertelności oraz rozwoju jawnej postaci niedoczynności tarczycy towarzyszące stężeniom TSH  $\geq 10$  mJ.m./l [10, 11]. Kontrowersje budzi postępowanie u chorych na łagodne formy subklinicznej niedoczynności tarczycy, u których stężenia TSH przekraczają górną granicę wartości prawidłowych i są mniejsze niż 10 mJ.m./l, ponieważ wyniki RCT nie ujawniły korzyści związanych z leczeniem w tej grupie pacjentów. Wytyczne przyjęte w Stanach Zjednoczonych i Europie zalecają włączenie leczenia u chorych z objawami, będących w wieku poniżej

65–70 lat, z wykrytymi przeciwciałami przeciw tyreoperoksydazie (TPOAb, *thyroid peroxidase antibodies*), ze współistnieniem miażdżycy układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca lub obciążonych ryzykiem wystąpienia tych schorzeń, w tym osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i dyslipidemią [7, 9].

## Metody leczenia chorych na niedoczynność tarczycy

Podstawowym sposobem leczenia chorych na niedoczynność tarczycy jest monoterapia zastępcza lewotyroksyną (LT4, *levothyroxine*). Inne metody to: podawanie liotyroniny (LT3, *liothyronine*), leczenie skojarzone LT4 i LT3 lub stosowanie suchych wyciągów z tarczycy. Towarzystwa endokrynologiczne nie zalecają rutynowego wykorzystywania dwóch pierwszych sposobów leczenia ze względu na brak dostępnych preparatów o przedłużonym uwalnianiu T3 zapewniających odpowiednią substytucję hormonu, większy niż w warunkach fizjologicznych stosunek ilości T3 do T4 w preparatach złożonych wynoszący 1:4; 1:5 lub 1:10 w porównaniu ze stosunkiem 1:14, w jakim hormony są wydzielane przez zdrową tarczycę, a także nieznanie odległe bezpieczeństwo takiego postępowania [7, 9, 12, 13]. Stwierdzono natomiast korzystny wpływ monoterapii LT3 na zmniejszenie masy ciała i profil lipidowy w porównaniu z działaniem monoterapii LT4 [14]. Przypuszcza się również, że u nosicieli homozygotycznego polimorfizmu Thr92Ala genu *D2*, który występuje stosunkowo powszechnie (u 12–36% populacji), aktywność dejodynazy typu 2 (DIO2) może być mniejsza, pacjenci ci mogą także cechować się zmniejszonym stężeniem T3 w tkankach [15, 16]. Suche wyciągi z tarczycy są uzyskiwane z tarczycy świńskiej lub bydłej i zawierają wszystkie produkty gruczołu tarczowego, w tym T3, diiodotyroninę, monoiodotyroninę oraz związki dekarboksylowane znane jako tyronaminy. W wyrównywaniu niedoczynności tarczycy nie zaleca się wykorzystywania wyciągów z tarczycy zwierzęcej ze względu na dawki T3 przekraczające wartości fizjologiczne (stosunek T3:T4 1:4,2), wahania stężeń T3 podobne jak w preparatach syntetycznych zawierających T3 oraz zagrożenia wynikające z ich stosowania, takie jak możliwość wywołania odpowiedzi immunologicznej oraz szkodliwe działanie na serce i kości. Spośród wyżej wymienionych preparatów hormonalnych u kobiet ciężarnych dopuszcza się jedynie stosowanie LT4 w monoterapii, ponieważ odpowiednia podaż tyroksyny matce warunkuje prawidłowy rozwój somatyczny i intelektualny dziecka. Towarzystwa endokrynologiczne zalecają monoterapię LT4 jako leczenie z wyboru chorych na niedoczynność tarczycy z uwagi na jej skuteczność, bezpieczeństwo

stosowania i niewielki koszt. Na początku XX wieku wyizolowano LT4 i dokonano jej syntezy, po czym w latach 70. ubiegłego stulecia LT4 zaczęła zastępować dotychczasowe podawanie suchych wyciągów z tarczycy. Obecnie LT4 stała się drugim najczęściej przepisywanym lekiem w Stanach Zjednoczonych, a trzecim w Wielkiej Brytanii. Stosowanie LT4 w monoterapii uzasadnia fakt, że tyroksyna jest głównym hormonem wytwarzanym przez tarczycę, podczas gdy około 80% dziennej produkcji trijodotyroniny powstaje w następstwie konwersji T4 przez DIO2 i dejodynazę typu 1 (DIO1) w tkankach obwodowych, a tylko 20% T3 pochodzi bezpośrednio z tarczycy. Syntetyczna LT4 jest identyczna z hormonem naturalnym, a dzięki długiemu okresowi półtrwania, wynoszącemu około 6–9 dni (średnio 7 dni), podawanie jej raz na dobę wystarcza do utrzymania stabilnego stężenia w surowicy. Obwodowe odjodowanie T4 umożliwia utrzymanie prawidłowego stężenia T3 w surowicy u większości chorych. Opisane właściwości LT4 pozwalają na osiągnięcie trzech głównych celów terapii zastępczej, którymi są: ustąpienie objawów niedoczynności tarczycy, normalizacja stężenia TSH i hormonów tarczycy w surowicy oraz uniknięcie przedawkowania leku [17]. Obecnie na rynku jest dostępnych kilka postaci doustnych leków oryginalnych i generycznych zawierających LT4, w tym tabletki, miękkie kapsułki żelowe oraz preparaty płynne. Tabletki zawierają sól sodową LT4 i nieaktywne substancje pomocnicze, takie jak: celuloza, laktoza, skrobia pszenna, stearynian magnezu, talk i wiele innych, które wpływają na stabilność i dostępność biologiczną tej postaci leku. Miękkie kapsułki żelowe składają się z LT4 rozpuszczonej w glicerynie otoczonej żelową powłoką. Preparaty płynne zawierają LT4 rozpuszczoną w mieszaninie oczyszczonej wody i glicerolu lub w 85% glicerolu i 96% etanolu. Lewotyroksynę w postaci tabletek stosuje się doustnie raz na dobę na czczo, zazwyczaj rano, 30–60 min przed śniadaniem [wytyczne *American Thyroid Association (ATA)* z 2014 r. zalecają godzinny odstęp] lub wieczorem, co najmniej 3 godziny po ostatnim posiłku. Chorym niestosującym się do zaleceń lekarskich można zaproponować schemat dawkowania LT4 raz lub dwa razy w tygodniu. W terapii zastępczej u chorych z atyreozą wykorzystuje się na ogół dawki wynoszące 1,6–1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc., niektóre obserwacje świadczą jednak, że w celu uzyskania stężenia TSH wynoszącego 0,5–2,5 mJ.m./l może wystarczyć dawka 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc., jeśli LT4 podaje się na godzinę przed porannym posiłkiem. Proces wchłaniania LT4 w przewodzie pokarmowym polega kolejno na rozpadzie i rozpuszczeniu tabletki, uwolnieniu natywnej T4 w żołądku pod wpływem fizjologicznego pH oraz wchłanianiu hormonu w dwunastnicy i jelicie cienkim. Skuteczne wchłanianie LT4 w jelitach, następujące

w około 10–20% w dwunastnicy, 20–43% w jelicie czczym i 10–35% w jelicie krętym, jest uwarunkowane występowaniem hormonu w roztworze wodnym. Wchłanianie LT4 w przewodzie pokarmowym to aktywny transport zależny od energii, możliwy dzięki rodzinie transporterów kwasów monokarboksylowych (MCT, *monocarboxylate transporters*) — MCT8, MCT10, polipeptydom transportującym aniony organiczne (OATP, *organic anion transporting polypeptide*) — OATP1A2, OATP4A1, OATP2B1, nadrodzinie transporterów ABC (transporterów kasetowych wiążących ATP) oraz rodzinie transporterów aminokwasów obojętnych [18]. Pewne stany, np. ciąża, mogą utrudniać biologiczną dostępność LT4, ponieważ zwiększone stężenie progesteronu w surowicy spowalnia motorykę żołądka i jelit. Jelitowe wchłanianie LT4 jest również ograniczone u osób w podeszłym wieku, a także w przebiegu niektórych chorób, w następstwie działania niektórych składników żywności i leków, zwłaszcza wpływających na pH żołądka i motorykę przewodu pokarmowego lub powodujących zapalenie błony śluzowej jelit, a także po operacjach bariatrycznych (tab. 1). Udokumentowano też niekorzystny wpływ zmiany w składzie mikrobioty jelitowej (dysbiozy) na krążenie jelitowo-wątrobowe hormonów tarczycy [19, 20]. Lewotyroksyna podawana w postaci tabletek wchłania się z przewodu pokarmowego w około 60–80%. Szacuje się, że 20–50% chorych leczonych LT4 w dawce 1,6–1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. nie wykazuje pełnej biochemicznej lub klinicznej odpowiedzi na działanie leku. Mogą się do tego przyczynić: nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz interakcje ze składnikami żywności lub lekami.

### Płynna postać lewotyroksyny — przegląd piśmiennictwa

Płynną postać LT4 wprowadzono do praktyki klinicznej przed kilkunastu laty. Obecnie jest ona dostępna w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i kilku krajach europejskich. Preparaty LT4 były początkowo roztworem leku w mieszaninie 85% glicerolu oraz 96% etanolu i wytwarzano je w postaci kropli lub fiolek zawierających pojedynczą dawkę. Ostatnio jednak wprowadzono nowy preparat, Tirosint SOL, w postaci roztworu doustnego złożonego z soli sodowej LT4 rozpuszczonej w mieszaninie oczyszczonej wody i glicerolu [21]. W 2017 r. Tirosint SOL został zatwierdzony przez amerykańską *Food and Drug Administration (FDA)* do stosowania w terapii zastępczej u chorych na niedoczynność tarczycy oraz w terapii supresyjnej u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT). Lek jest wytwarzany w Szwajcarii w 12 dawkach zawierających 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150,

Tabela 1. Produkty spożywcze, leki, choroby i procedury medyczne powodujące zaburzenia wchłaniania tabletek lewotyroksyny (LT4)

Zaburzenia wchłaniania LT4	Choroby	Leki i produkty spożywcze	Procedury medyczne
Przyczyny żołądkowe	Zapalenie błony śluzowej żołądka wywołane przez <i>Helicobacter pylori</i>	Inhibitory pompy protonowej	
	Zapalenie błony śluzowej odźwiernika ( <i>antritis</i> )	Węglan, cytrynian, octan wapnia	Rękawowa resekcja żołądka
	Uogólnione zapalenie błony śluzowej żołądka	Sukralfat	Założenie opaski żołądkowej
	Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka	Wodorotlenek glinu	
	Zaburzenia opróżniania żołądka ( <i>gastroparesis</i> )	Mleko	
Przyczyny jelitowe		Papaja	
		Siarczan żelaza (II)	
		Simetykon	
		Orlistat	
		Raloksyfen	
		$\beta$ -adrenolityki	
		Sekwestranty kwasów żółciowych	
	Nietolerancja laktozy	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zespół krótkiego jelita
	Celiakia	Cyprofloksacyna	Operacja omięcia żołądkowo-jelitowego na pętli Roux (RYGB)
	Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego	Inhibitory kinazy tyrozynowej	Wyłączenie żółciowo-trzustkowe
	Tłuszczowa biegunka trzustkowa	Sukralfat	
	Choroby pasożytnicze: <i>Giardia lamblia</i> , wiciowce	Wodorotlenek glinu	
	Zaburzenia motoryczne	Pikolinian chromu	
		Mleko	
		Papaja	
	Sok grejpfrutowy		
	Kawa		
	Soja		
	Błonnik		

175 i 200  $\mu\text{g}$  LT4, zapakowanych w polietylenowe ampułki. Wyniki badania przeprowadzonego z udziałem 84 osób zdrowych, porównującego farmakokinetykę LT4 w postaci płynnej (na bazie alkoholu), miękkich kapsułek żelowych oraz tabletek, wykazały biologiczną równowagę preparatów, ale postać płynna LT4 cechowała się szybszym początkiem wchłaniania: większe pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie od 0 do 2 godzin ( $99,1 \pm 22,7$  vs.  $64,4 \pm 24,4$  vs.  $68,4 \pm 32,8$   $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) i krótszy o około 30 minut czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego [22]. Szybsze wchłanianie płynnej LT4 do krwiobiegu może wynikać z pominięcia fazy rozpadu i rozpuszczania leku w żołądku. Niektórzy autorzy sugerują również, że preparat zawierający alkoholowy roztwór LT4 może być częściowo wchłaniany przez dobrze unaczynioną błonę śluzową jamy ustnej [23, 24].

W celu oceny przydatności klinicznej płynnych preparatów LT4 przeprowadzono systematyczny

przegląd doniesień poświęconych stosowaniu płynnej tyroksyny, płynnej LT4, roztworu doustnego tyroksyny i roztworu doustnego LT4, zgromadzonych w trzech bazach danych: PubMed/MEDLINE, Scopus oraz Embase. Ostatnie wyszukiwanie odbyło się 15 czerwca 2020 r. Nie zastosowano żadnych ograniczeń co do daty publikacji. Odnaleziono 405 artykułów, a do dalszej analizy włączono jedynie badania prospektywne przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 osób i przedstawiające pełne dane. Ostatecznie kryteria włączenia spełniły 23 prace oryginalne. W analizie uwzględniono pojedyncze badanie retrospektywne przeprowadzone wśród ciężarnych ze względu na brak danych pochodzących z obserwacji prospektywnych w tej grupie chorych. Włączono również pojedyncze retrospektywne badanie populacyjne z udziałem 56 354 chorych, porównujące skuteczność preparatów LT4 w postaci płynnej i w formie tabletek. W tak zgromadzonym piśmiennictwie przeanalizowano wyniki stosowania w codziennej



praktyce klinicznej płynnej LT4, przyjmowanej na czczo lub w trakcie posiłku, u chorych z zaburzeniami wchłaniania i bez nich, a także osobno w populacjach dzieci, kobiet ciężarnych i osób w podeszłym wieku. Na koniec przedstawiono opisy kilku przypadków chorych w sytuacjach rzadko obserwowanych w praktyce klinicznej, takich jak: niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego, współistnienie niedoczynności tarczycy z marskością wątroby, nietolerancja laktozy lub konieczność żywienia dojelitowego.

**Porównanie skuteczności działania lewotyroksyny w postaci płynnej i tabletek u chorych bez zaburzeń wchłaniania i niestosujących leków zaburzających wchłanianie lewotyroksyny po zmianie tabletek na płynną postać leku w tej samej dawce**

Analizę przeprowadzono wśród chorych na niedoczynność tarczycy stosujących terapię zastępczą oraz u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) poddanych terapii supresyjnej.

Wyłoniono cztery badania prospektywne przeprowadzone z udziałem 200 chorych na niedoczynność tarczycy oceniające wyniki terapii zastępczej płynną LT4 oraz pojedyncze badanie populacyjne, podczas którego 56 354 chorych leczono LT4 głównie z powodu niedoczynności tarczycy i wola nietoksycznego [25–29].

Wyniki trzech spośród czterech badań prospektywnych, w których uczestniczyło 185 osób, wykazały, że zamiana tabletek na płynną LT4 zwiększała skuteczność leczenia. Tylko w jednym badaniu w grupie 15 chorych nie stwierdzono różnicy w stężeniu TSH między stosowaniem LT4 w formie tabletek a płynną postacią [26]. W badaniu populacyjnym, przeprowadzonym z udziałem 56 354 chorych przyjmujących LT4, Ferrara i wsp. obserwowali rzadszą konieczność oznaczania stężenia TSH u chorych, u których zamieniono LT4 w tabletkach na postać płynną [28].

Trzy badania poświęcono porównaniu skuteczności działania LT4 stosowanej w płynie lub w tabletkach w leczeniu supresyjnym 266 chorych na ZRT [30–32]. Dwa z nich, w których uczestniczyło 207 chorych, były randomizowanymi badaniami prospektywnymi. Uzyskane w nich wyniki ujawniły, że w porównaniu z tabletkami stosowanie płynnej LT4 zapewniało lepszą kontrolę stężenia TSH i sprawiło, że w znacznie większej grupie chorych na ZRT stężenia TSH utrzymywały się w zakresach zalecanych przez ATA, a wahania wartości tych stężeń były mniejsze [31, 32]. Natomiast w niewielkim badaniu z udziałem 59 osób Giusti i wsp. nie stwierdzili żadnych różnic w stężeniach TSH i hormonów tarczycy między grupami stosującymi LT4 w tabletkach lub w płynie [30]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Porównanie skuteczności działania lewotyroksyny (LT4) w postaci płynnej i tabletek u chorych bez zaburzeń wchłaniania oraz niestosujących leków zaburzających wchłanianie lewotyroksyny w randomizowanych badaniach klinicznych lub po zmianie formy podania leku z tabletek na płynną postać w równoważnej dawce

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
<b>Lewotyroksyna w leczeniu zastępczym</b>				
Prospektywne	Fallahi i wsp., 2016 [25]	141	U chorych na niedoczynność tarczycy, bez zaburzeń wchłaniania i niestosującym leków zaburzających wchłanianie LT4 zamieniono formę podania leku z tabletek na postać płynną LT4 stosowaną 30 min przed śniadaniem. Stężenia TSH, fT4 i fT3 oznaczono po 1–3 i 5–7 miesiącach od zmiany postaci leku	Podczas pierwszej ( $p < 0,05$ ) i drugiej ( $p < 0,01$ ) kontroli stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia TSH. Stężenia fT4 i fT3 nie zmieniły się istotnie U chorych na niedoczynność tarczycy i niemających zaburzeń wchłaniania płynna forma LT4 okazała się skuteczniejsza od tabletek
Prospektywne	Ribichini i wsp., 2017 [26]	15	Chorych na niedoczynność tarczycy z objawami dyspeptycznymi, bez zmian w żołądku w badaniu endoskopowym, leczono przez 6 miesięcy LT4 w tabletkach lub w postaci płynnej w równoważnej dawce	Nie stwierdzono żadnej różnicy w stężeniach TSH między leczeniem płynną LT4 a tabletkami
Prospektywne, w układzie naprzemiennym	Fallahi i wsp., 2017 [27]	21	U chorych ze zwiększonym stężeniem TSH stosujących LT4 w formie tabletek zamieniono postać leku na płynną w równoważnej dawce podawaną 30 min przed śniadaniem. Po 2 miesiącach, gdy stężenie TSH powróciło do normy, ponownie zamieniono postać leku na tabletki	Po zmianie preparatu na płynną LT4 stężenie TSH powróciło do normy u większości chorych, po czym ponownie zwiększyło się po powtórnym zastosowaniu tabletek. Płynna LT4 była skuteczniejsza od tabletek

**Tabela 2.** Porównanie skuteczności działania lewotyroksyny (LT4) w postaci płynnej i tabletek u chorych bez zaburzeń wchłaniania oraz niestosujących leków zaburzających wchłanianie lewotyroksyny w randomizowanych badaniach klinicznych lub po zmianie formy podania leku z tabletek na płynną postać w równoważnej dawce

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Retrospektywne, populacyjne	Ferrara i wsp., 2017 [28]	56 354	Dane uzyskano z bazy danych lokalnej placówki ochrony zdrowia. Zgromadzono dane dotyczące wszystkich chorych, którzy w latach 2009–2015 otrzymali co najmniej jedną receptę na LT4. Uwzględniono chorych, u których zamieniono preparat LT4 w tabletkach na postać płynną i sprawdzono częstość wykonywania oznaczeń TSH w ciągu 2 lat przed i po zmianie postaci leku	U chorych, u których tabletki LT4 zamieniono na postać płynną leku, zmniejszyła się częstość oznaczeń stężenia TSH
Prospektywne	Benvenega i wsp., 2019 [29]	23	Chorych na niedoczynność tarczycy bez zaburzeń wchłaniania i niestosujących leków zaburzających wchłanianie LT4 leczono preparatami LT4 w 3 postaciach: tabletkami przez 14 miesięcy, postacią płynną przez 9 miesięcy i miękkimi kapsułkami żelowymi przez 10 miesięcy. Po każdej fazie leczenia oznaczano stężenie TSH	W porównaniu z leczeniem tabletkami, podawanie LT4 w postaci płynnej lub miękkich kapsułek żelowych bardziej zmniejszyło stężenie TSH ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono różnic w działaniu między postacią płynną a miękkimi kapsułkami żelowymi. Biodostępność LT4 podawanej w płynie lub w postaci miękkich kapsułek żelowych była lepsza niż biodostępność tabletek
<b>Lewotyroksyna w leczeniu supresyjnym</b>				
Prospektywne	Giusti i wsp., 2014 [30]	59	U chorych leczonych LT4 z powodu ZRT zamieniono tabletki na postać płynną leku. Oznaczano stężenia TSH, fT4 i fT3	Między grupami nie stwierdzono żadnych różnic w stężeniach TSH ani hormonów tarczycy
Prospektywne randomizowane	Capelli i wsp., 2017 [31]	102	Chorych na ZRT obciążonych niewielkim ryzykiem (ATA 2009) przydzielono losowo 1:1 do grupy otrzymującej tabletki z LT4 lub do grupy otrzymującej płynną LT4. Stężenie TSH oznaczono po 8–12 miesiącach i ponownie po 12 miesiącach	Przy pierwszym pomiarze kontrolnym między grupami nie stwierdzono różnicy w stężeniu TSH, ale druga kontrola wykazała wyższe stężenia TSH w grupie otrzymującej tabletki ( $p < 0,045$ ). W porównaniu z leczeniem tabletkami stosowanie płynnej LT4 zamiennie zwiększyło liczbę chorych z ZRT, u których stężenia TSH utrzymywały się w zakresach zalecanych przez ATA i powodowało mniejsze wahania stężeń TSH
Prospektywne randomizowane	Fallahi i wsp., 2018 [32]	105	Chorych na ZRT przydzielono losowo do jednej z 2 grup: otrzymującej płynną LT4 ( $n = 52$ ) lub tabletki z LT4 ( $n = 53$ ). W każdej grupie dawka LT4 była taka sama: $1,5 \mu\text{g}/\text{kg mc.}/24 \text{ h}$ . Stężenia TSH, fT4 i fT3 oznaczono po 6 i 12 tygodniach	Podczas pierwszej ( $p < 0,05$ ) i drugiej ( $p < 0,01$ ) kontroli w grupie stosującej płynną LT4 stwierdzono zamiennie mniejsze stężenia TSH niż w grupie leczonej tabletkami. Między grupami nie obserwowano natomiast znamiennych różnic w stężeniach fT4 i fT3. W grupie chorych po tyreoidektomii otrzymujących płynną LT4 uzyskano lepszą kontrolę stężeń TSH

TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyronina; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna; ZRT — różnicowany rak tarczycy; ATA (*American Thyroid Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne

Podsumowując: wśród chorych na niedoczynność tarczycy stosujących terapię zastępczą LT4 zmiana postaci leku z tabletek na formułę płynną zapewniała lepszą kontrolę stężeń hormonów i stwarzała rzadszą konieczność oznaczania stężenia TSH. Leczenie supresyjne chorych na ZRT płynną LT4 zapewniało lepszą kontrolę stężenia TSH, które u zamiennie większej liczby tych chorych utrzymywało się w zakresach zalecanych przez ATA.

### Porównanie skuteczności płynnej postaci lewotyroksyny przyjmowanej w trakcie śniadania lub przed śniadaniem

Wpływ płynnej LT4 przyjmowanej przed śniadaniem na stężenie TSH i hormonów tarczycy oraz jakość życia oceniano w jednym badaniu randomizowanym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (RPC, *randomised placebo controlled*) oraz w czterech prospektywnych badaniach

obserwacyjnych, w których uczestniczyło łącznie 1055 chorych [33–37]. Autorzy badania RPC, Cappelli i wsp., 77 nieleczonych dotychczas chorych na niedoczynność tarczycy przydzielili losowo do grupy przyjmującej płynną LT4 lub placebo 30 minut przed śniadaniem albo w trakcie śniadania. Po 6 tygodniach każdej z faz oznaczano stężenia TSH, fT4 i fT3. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w stężeniach TSH, fT4 i fT3 w surowicy między chorymi przyjmującymi płynną LT4 przed śniadaniem a chorymi stosującymi lek w trakcie posiłku [35].

Pirola i wsp. badaniem objęli 761 chorych na niedoczynność tarczycy, u których osiągnięto eutyreozę dzięki podawaniu płynnej LT4 30 minut przed śniadaniem, a którzy następnie zaczęli przyjmować lek w trakcie śniadania. Autorzy nie stwierdzili różnic w stężeniu

TSH w surowicy między stosowaniem leku w trakcie śniadania a przyjmowaniem go 30 minut przed śniadaniem:  $2,61 \pm 1,79$  vs.  $2,54 \pm 1,86$  mJ.m./l,  $p = 0,455$  [37]. Wyniki pozostałych badań również wykazały dobre wchłanianie płynnej LT4 przyjmowanej podczas śniadania [34, 36]. Przegląd omówionych badań przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowując: płynna postać LT4 jest równie skuteczna niezależnie od tego, czy jest stosowana 30 minut przed śniadaniem, czy w trakcie śniadania.

### **Skuteczność leczenia płynną postacią lewotyroksyny chorych z zaburzeniami wchłaniania**

Wyłoniono pięć prospektywnych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność działania płynnej

**Tabela 3.** Porównanie skuteczności płynnej postaci lewotyroksyny (LT4) przyjmowanej przed śniadaniem i w trakcie śniadania

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Prospektywne	Cappelli i wsp., 2014 [33]	54	Chorym przyjmującym płynną LT4 nieprawidłowo w trakcie śniadania zalecono przyjmowanie leku 30 min przed śniadaniem. Stężenia TSH, fT4 i fT3 oznaczano wstępnie, a następnie po 3 i 6 miesiącach	Po 3 i 6 miesiącach nie stwierdzono znamiennych różnic między stężeniami TSH, fT4 i fT3 podczas przyjmowania płynnej LT4 w trakcie śniadania a ich stężeniami podczas przyjmowania leku 30 min przed śniadaniem. Brak danych dotyczących sposobu odżywiania chorych
Prospektywne	Morelli i wsp., 2016 [34]	61	Chorych przyjmujących płynną LT4 30 min przed śniadaniem przydzielono losowo do grupy przyjmującej lek 10 min przed śniadaniem lub do grupy przyjmującej go w trakcie śniadania. Po 6 tygodniach oznaczono stężenie TSH i oceniono QoL	Stwierdzono równoważność terapeutyczną płynnej LT4 przyjmowanej w trakcie śniadania i 10 min przed śniadaniem. Stężenie TSH było niższe u chorych przyjmujących płynną LT4 30 min przed śniadaniem (brak danych o znamienności różnicy). Między grupami nie odnotowano różnic dotyczących QoL
Prospektywne randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzone w układzie naprzemiennym	Cappelli i wsp., 2016 [35]	77	Nieleczonych dotychczas chorych na niedoczynność tarczycy przydzielono losowo do jednej z grup otrzymujących płynną LT4 lub placebo 30 min przed śniadaniem albo w trakcie śniadania. Po 6 tygodniach każdej fazy oznaczono stężenia TSH, fT4 i fT3	Nie stwierdzono znamiennych różnic w stężeniach TSH, fT4 i fT3 między chorymi przyjmującymi płynną LT4 30 min przed śniadaniem a chorymi przyjmującymi lek w trakcie śniadania
Prospektywne	Guglielmi i wsp., 2018 [36]	102	U chorych na niedoczynność tarczycy, będących w stanie eutyreozy i przyjmujących płynną LT4 30–60 min przed śniadaniem, ale niezadowolonych z terapii, zmieniono czas przyjmowania leku na w trakcie śniadania. Dane zawarte w kwestionariuszu ThyTSQ oraz stężenia TSH, fT4, fT3, cholesterolu całkowitego i LDL oceniono przed wprowadzeniem zmiany oraz po 3 miesiącach leczenia	Nie stwierdzono znamiennej zmiany w średnich stężeniach TSH, fT4, fT3 i parametrach metabolicznych, a QoL poprawiła się u 66% chorych, $p < 0,01$ . Zmiana czasu przyjmowania płynnej LT4 poprawiła QoL u większości chorych, nie wpłynęła natomiast na czynność tarczycy

**Tabela 3.** Porównanie skuteczności płynnej postaci lewotyroksyny (LT4) przyjmowanej przed śniadaniem i w trakcie śniadania

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Prospektywne	Pirola i wsp., 2018 [37]	761	Nieleczonym dotychczas chorym na niedoczynność tarczycy zaczęto podawać płynną LT4. Początkowo lek przyjmowali 30 min przed śniadaniem, a po 6–8 tygodniach od osiągnięcia eutyreozы nastąpiła zmiana i chorzy przyjmowali lek w trakcie śniadania. Po 6 miesiącach oznaczono stężenia TSH, fT4 i fT3. Subanalizie poddano grupę 202 chorych przyjmujących równocześnie inne leki (takie jak IPP, suplementy wapnia lub żelaza) albo spożywających na śniadanie produkty zawierające błonnik i mleko sojowe	Nie stwierdzono różnic w stężeniu TSH w surowicy między grupą przyjmującą płynną LT4 w trakcie śniadania a grupą przyjmującą lek 30 min przed śniadaniem ( $p = 0,455$ ). Inne stosowane leki ani dieta również nie wpłynęły na stężenia TSH ( $p = 0,732$ )

TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyronina; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; QoL (*quality of life*) — jakość życia; IPP — inhibitory pompy protonowej

LT4 u 117 chorych z zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi stosowaniem leków zaburzających ten proces [inhibitory pompy protonowej (IPP), preparaty wapnia, siarczan żelaza, polipragmazja] oraz jedno prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność płynnej LT4 u 13 chorych z zaburzeniami wchłaniania LT4 powstałymi w następstwie operacji bariatrycznej [38–43]. W trakcie trwania pięciu spośród wspomnianych sześciu badań zmieniono postać leku z tabletek na formułę płynną podawaną tej samej dawce. Uczestników jednego z badań przydzielono losowo do grupy przyjmującej tabletki lub do grupy otrzymującej LT4 w postaci płynnej [42]. Wyniki wszystkich badań ujawniły większą skuteczność płynnej LT4 w porównaniu z tabletkami oraz krótszy czas, w jakim dochodziło do zmniejszenia stężenia TSH w surowicy. Omówione dane zgromadzone w tabeli 4.

Podsumowując: wyniki wszystkich badań wykazały, że stosowanie płynnej LT4 może zapobiec zaburzeniom jej wchłaniania u chorych przyjmujących leki zaburzające ten proces lub poddanych operacji bariatrycznej.

### Skuteczność płynnej postaci lewotyroksyny u dzieci

Opublikowano trzy prospektywne badania obserwacyjne poświęcone stosowaniu płynnej LT4 u noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy (WNT) [44–46]. U wszystkich wykorzystano LT4 rozpuszczoną w alkoholu. W dwóch badaniach oszacowano zawartość alkoholu w płynnych preparatach LT4: u żadnego noworodka nie stwierdzono stężenia przekraczającego próg ryzyka przyjęty przez *American Academy of Pediatrics*, wynoszący 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./24 h [45, 46]. Von Heppe i wsp. przez dwa lata podawali roztwór LT4

28 kolejnym noworodkom z pierwotną WNT i ocenili stężenia TSH, fT4 i fT3 przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie obserwacji. Po dwóch latach przeprowadzili standaryzowane badanie rozwoju (iloraz rozwoju — DQ, skala Griffithsa). Badacze nie utworzyli grupy kontrolnej. Mediana dawki początkowej wyniosła 12,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (zakres 9,8–17,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) i po 9 miesiącach zmniejszyła się do około 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . U 75% noworodków stężenie TSH osiągnęło wartość prawidłową w ciągu 2 tygodni, a u 7 chorych otrzymujących lek w dawce 10,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nastąpiło to dopiero po czasie, którego mediana wyniosła 2 miesiące. Autorzy badania stwierdzili, że początkowa dawka płynnej LT4 niezbędna do unormowania stężenia TSH nie była mniejsza od dawki powszechnie stosowanych preparatów LT4 w tabletkach. Praktyczne zalety wykorzystania płynnej LT4 to ułatwienie jej podawania i możliwość ustalenia indywidualnej dawki [44].

Cassio i wsp. na podstawie oceny wieku kostnego po urodzeniu wśród 42 kolejnych noworodków z WNT wyłonili dwie grupy: chorych na ciężką ( $n = 18$ ) i umiarkowaną postać ( $n = 24$ ) niedoczynności tarczycy. Następnie losowo przydzielono niemowlęta do grupy otrzymującej LT4 w płynie (grupa 1) lub do grupy, której podawano ją w tabletkach (grupa 2). Testy oceniające czynność tarczycy (TFT, *thyroid function test*) przeprowadzono po 15 i 30 dniach oraz po 3 i 6 miesiącach. Wśród dzieci dotkniętych ciężką postacią WNT po 15 dniach stężenie TSH w surowicy osiągnęło wartość prawidłową u 8 spośród 9 (89%) chorych z grupy 1 i u 5 spośród 9 (56%) chorych z grupy 2. Stężenie fT3 w surowicy było znacznie większe w grupie 1 niż w grupie 2. W obu grupach stężenia fT4 przekraczały górną granicę wartości referencyjnych. W trakcie obser-



Tabela 4. Skuteczność leczenia płynną postacią lewotyroksyny chorych z zaburzeniami wchłaniania

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Prospektywne	Vita i wsp., 2014 [38]	24	Chorzy na niedoczynność tarczycy stosujący tabletki z LT4 wraz z IPP: 14 chorych poddanych leczeniu zastępczemu, 10 chorych poddanych leczeniu supresyjnemu. Zamieniono postać LT4 na płynną i po 8 oraz 16 tygodniach oznaczono stężenie TSH	Po zastosowaniu płynnej LT4 w grupie poddanej leczeniu zastępczemu stężenie TSH zmniejszyło się znacznie ( $p < 0,0001$ ). W grupie leczonej supresyjnie odsetek stężeń TSH $\leq 0,1$ mj.m./l wyniósł 74% po zmianie postaci leku vs. 0% przed zmianą ( $p < 0,001$ ). U chorych z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi stosowaniem IPP płynna LT4 była skuteczniejsza od tabletek
Prospektywne	Fallahi i wsp., 2017 [39]	13	Chorzy na niedoczynność tarczycy leczeni tabletkami LT4, u których po operacji bariatrycznej nastąpiła dekompensacja: 13 po RYGB, 3 po BDP. U chorych zamieniono postać leku na płynną LT4 w równoważnej dawce. Stężenie TSH oznaczono po 3 miesiącach od zmiany postaci leku	Po zastosowaniu płynnej LT4 stężenie TSH znacznie zmniejszyło się w grupie po RYGB ( $p < 0,001$ ) w grupie po BPD ( $p < 0,01$ ). Stosowanie płynnej LT4 mogłoby zapobiec zaburzeniom wchłaniania leku po operacjach bariatrycznych
Prospektywne	Benavente i wsp., 2017 [40]	19	U chorych z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi suplementacją wapnia i żelaza zamieniono tabletki LT4 na płynną LT4 w równoważnej dawce. Stężenie TSH oznaczano w trakcie obserwacji trwającej średnio $25 \pm 16$ tygodni	Stosowanie płynnej LT4 spowodowało obniżenie stężenia TSH w porównaniu z obserwowanym w trakcie leczenia LT4 w formie tabletek ( $p < 0,001$ ) zarówno w grupie przyjmującej preparaty wapnia ( $p < 0,001$ ), jak i w grupie przyjmującej preparaty żelaza ( $p < 0,001$ )
Prospektywne	Vita i wsp., 2017 [41]	11	Chorzy z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi polipragmazją, poddani leczeniu zastępczemu lub supresyjnemu tabletkami LT4. Po zmianie postaci leku na płynną LT4 oznaczono stężenie TSH dwukrotnie co 8 tygodni	Stosowanie płynnej LT4 zmniejszyło stężenie TSH w grupie poddanej terapii zastępczej ( $p = 0,002$ ) oraz w grupie poddanej terapii supresyjnej ( $p < 0,0001$ ). U chorych z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi polipragmazją płynna LT4 była skuteczniejsza niż LT4 w formie tabletek
Prospektywne	Ribichini i wsp., 2017 [42]	43	Analizowano dwie grupy chorych: grupa A ( $n = 28$ ) — chorzy HP (+), grupa B ( $n = 15$ ) — chorzy z objawami dyspeptycznymi bez zmian w żołądku w badaniu endoskopowym. Chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej LT4 w formie tabletki lub do grupy otrzymującej płynną LT4, po czym leczono ich przez 6–9 miesięcy	W grupie A stosowanie płynnej LT4 obniżyło stężenie TSH bardziej niż przyjmowanie leku w formie tabletek ( $p = 0,029$ ), a po 3 miesiącach leczenia stężenia TSH były bardziej jednorodne ( $p = 0,025$ ). W 9. miesiącu leczenia tabletkami LT4 średnie stężenia TSH były niższe ( $p = 0,006$ ). W grupie B nie odnotowano różnic. Płynna LT4 była skuteczniejsza od tabletek u chorych HP (+), zjawiska tego nie obserwowano jednak u chorych z prawidłowym obrazem endoskopowym żołądka
Prospektywne	Benavente i wsp., 2019 [43]	20	20 chorych z niedoczynnością tarczycy i zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi działaniem leków (nie wymieniono nazw leków) oraz 23 chorych na niedoczynność tarczycy niestosujących leków zaburzających wchłanianie LT4. Badani przyjmowali LT4 w formie tabletek przez 14 miesięcy, płynną LT4 przez 9 miesięcy i miękkie kapsułki żelowe przez 10 miesięcy. Stężenie TSH oznaczano po każdej fazie leczenia	U 20 chorych z niedoczynnością tarczycy i z zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi działaniem leków stężenia TSH były niższe podczas stosowania LT4 w płynie lub w miękkich kapsułkach żelowych niż podczas leczenia tabletkami LT4 ( $p < 0,0001$ ). W tej grupie chorych skuteczność LT4 w płynie lub miękkich kapsułkach żelowych była większa

TSH (thyroid stimulating hormone) — hormon tyreotropowy; IPP — inhibitory pompy protonowej; HP — *Helicobacter pylori*; RYGB (Roux-en-Y gastric bypass) — operacja ominięcia żołądkowo-jelitowego na pętli Roux; BPD (biliary pancreatic diversion) — wyłączenie żółciowo-trzustkowe

wacji okazało się, że w grupie 1 było więcej niemowląt z supresją TSH niż w grupie 2: 44 vs. 15%,  $p = 0,037$ . Wśród chorych na umiarkowaną lub łagodną postać WNT nie stwierdzono znamiennych różnic w stężeniach TSH, fT3 i fT4 między grupami. Między dziećmi z obu grup nie obserwowano również różnic w częstości występowania objawów choroby serca w zapisie EKG ani w wynikach oceny ilorazu rozwoju. Zdaniem autorów tego badania płynna LT4 nie jest całkowicie równoważna biologicznie z lekiem w postaci tabletek [45]. W podobnym badaniu Peroni i wsp. przydzielili 78 noworodków z WNT do grupy otrzymującej płynną LT4 (grupa A,  $n = 39$ ) lub do grupy przyjmującej LT4 w tabletkach (grupa B,  $n = 39$ ). Stężenia TSH i fT4 oceniano wyjściowo oraz w pierwszym roku leczenia. Badanie DQ (w skali Griffithsa) przeprowadzono w 12. miesiącu życia. Po 7–10 dniach leczenia stężenia TSH osiągnęły wartość prawidłową u 87% chorych z grupy A i u 82% chorych z grupy B. Po 7–10 dniach oraz po 6–8 miesiącach stężenia TSH były w grupie A znacznie mniejsze niż w grupie B i wyniosły odpowiednio: 3,63 vs. 5,74  $\text{mJ.m./l}$ ,  $p = 0,05$  oraz 1,52 vs. 3,31  $\text{mJ.m./l}$ ,  $p = 0,043$ . Odsetek chorych z odnotowaną w trakcie obserwacji supresją TSH ( $< 0,4 \text{ mJ.m./l}$ ) był większy w grupie A niż w grupie B i wyniósł odpowiednio: 26% i 43% vs. 10% i 18%. Ryzyko przedawkowania LT4 wiązało się z nasileniem przebiegu WNT: wśród leczonych płynną LT4 supresję TSH obserwowano u 54% niemowląt z łagodną postacią choroby w porównaniu z 15% niemowląt z jej ciężką postacią. Między grupami nie stwierdzono różnic w dawkach LT4 ani stężeniach fT4. Średnie wyniki DQ były prawidłowe u wszystkich chorych. Autorzy uznali, że tendencja do występowania supresji TSH w trakcie leczenia płynną LT4 może być następstwem lepszego wchłaniania tej postaci leku w porównaniu z wchłanianiem tabletek [46].

Podsumowując: u niemowląt nie wykazano równowagi biologicznej między postacią płynną LT4 a lekiem w tabletkach: płynna LT4 wchłania się lepiej, co zwiększa ryzyko przedawkowania leku i nakazuje częstą kontrolę czynności tarczycy. Płynna formuła LT4 ułatwia leczenie, a nowy preparat niweluje obawy związane z zawartością alkoholu.

### **Skuteczność płynnej postaci lewotyroksyny u kobiet w ciąży**

Opublikowano wyniki pojedynczego badania retrospektywnego, podczas którego porównano skuteczność działania LT4 w postaci płynnej z lekiem podawanym w formie tabletek u kobiet w ciąży [47].

Cappelli i wsp. badaniem objęli 31 ciężarnych kobiet z niedoczynnością tarczycy, które w latach 2012–2014 urodziły w miejscowym szpitalu i spełniły następujące kryteria włączenia do badania: stężenia TSH i fT4

oznaczono na 3 miesiące przed ciążą i dla TSH wyniosło ono  $< 2,5 \text{ mJ.m./l}$ , po czym stężenia TSH i fT4 oznaczano w 12. tygodniu ciąży i w każdym kolejnym miesiącu. Wśród badanych 14 kobiet stosowało płynną LT4, a 17 kobiet — LT4 w postaci tabletek. Zwiększenie dawki LT4 było konieczne u 8 spośród 31 chorych: u 7 spośród 17 (41,2%) przyjmujących tabletki i u 1 na 14 (7,1%) przyjmujących płynną LT4,  $p = 0,038$ . Stopień zwiększenia dawki leku był mniejszy w grupie otrzymującej płynną LT4:  $52,9 \pm 19,5$  vs.  $67,5 \pm 19,2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ . Analiza regresji logistycznej wykazała, że leczenie tabletkami było jedynym czynnikiem przepowiadającym zwiększenie dawki LT4. Autorzy stwierdzili, że kobiety stosujące przed zajściem w ciążę terapię zastępczą optymalnymi dawkami LT4 przyjmowanymi w postaci tabletek częściej wymagały zwiększenia dawki leku niż kobiety przyjmujące LT4 w postaci płynnej.

Podsumowując: niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań z udziałem ciężarnych, wydaje się jednak, że w tej grupie chorych stosowanie LT4 w postaci płynnej jest bezpieczniejsze, zwłaszcza jeśli wykorzystuje się nie alkoholowy, lecz wodny roztwór LT4.

### **Skuteczność płynnej postaci lewotyroksyny u osób w podeszłym wieku**

Opublikowano wyniki dwóch badań porównujących działanie LT4 w postaci płynnej z lekiem w formie tabletek wśród osób w podeszłym wieku, często obciążonych chorobami współistniejącymi, u których polipragmazja może zaburzać wchłanianie LT4.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Cappelli i wsp. porównali następstwa leczenia płynną LT4 z terapią w formie tabletek w grupie 417 osób w wieku  $\geq 65$  lat (średnia 71 lat) z niedoczynnością tarczycy. Wśród nich 299 chorych stosowało tabletki, a 118 badanych — płynną LT4. Grupy nie różniły się między sobą pod względem cech antropometrycznych, poza nieco większą wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) w grupie przyjmującej płynną LT4 ( $p = 0,051$ ). Chorych obserwowano przez 5 lat, co roku oceniając TFT. W trakcie 5-letniej obserwacji między grupami nie stwierdzono znamiennej różnicy w łącznej częstości występowania subklinicznej i jawnej niedoczynności tarczycy — dla przyjmujących LT4 w płynie lub tabletkach wyniosła ona odpowiednio 2,5 vs. 4,3%,  $p = 0,335$ . Wykazano natomiast znamiennej różnicę w łącznej częstości wystąpienia subklinicznej i jawnej, jatrogennej nadczynności tarczycy (*thyreotoxicosis facticia*), wynoszącą wśród leczonych LT4 w płynie lub w tabletkach odpowiednio 4,2 vs. 23%,  $p < 0,0001$ . Analiza regresji logistycznej ujawniła, że ryzyko przedawkowania stwarzało jedynie leczenie tabletkami LT4 [OR: 2,354 (95% CI: 1,136–4,827),  $p = 0,021$ ]. Zdaniem autorów u osób w podeszłym wieku z niedoczynnością tarczycy

stosowanie płynnej LT4 zapewniało większą stabilność stężeń hormonów tarczycy niż podawanie leku w formie tabletek [48].

W drugim z badań Morini i wsp. prospektywnie ocenili 50 kobiet z niedoczynnością tarczycy, będących po menopauzie (mediana wieku 71 lat) i przyjmujących LT4 w formie tabletek, a po 6–8 godzinach suplementację węglanem wapnia. U niektórych chorych zmieniono postać leku (grupa I) na płynną ( $n = 9$ ) lub na miękkie kapsułki żelowe ( $n = 7$ ), podczas gdy pozostałe 34 badane nadal stosowały tabletki (grupa II). Zachowano schemat dawkowania węglanu wapnia. Po trzech miesiącach w grupie I stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia TSH w surowicy ( $1,23 \pm 0,49$  vs.  $1,8 \pm 0,37$  mJ.m./l,  $p < 0,01$ ) oraz glikemii na czczo ( $80,7 \pm 7,9$  vs.  $83,4 \pm 6,3$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), a także nieznamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Natomiast w grupie II odnotowano nieznamienne zwiększenie stężenia TSH, wartości glikemii na czczo, stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Zwiększyła się również wartość ciśnienia rozkurczowego, a różnica w stosunku do wartości wyjściowej była na granicy znamienności [49].

Podsumowując: stosowanie płynnej LT4 u osób w podeszłym wieku jest bezpieczne, zapewnia przy tym lepszą kliniczną i hormonalną kontrolę niedoczynności tarczycy.

### **Opisy przypadków skuteczności stosowania płynnej postaci lewotyroksyny w rzadko występujących stanach klinicznych**

#### **Nietolerancja laktozy**

Fallahi i wsp. przedstawili wyniki leczenia LT4 pięciu chorych z nietolerancją laktozy — dobrze znaną przyczyną zaburzeń wchłaniania LT4 [50]. Wśród badanych czterech pacjentów stosowało terapię zastępczą LT4 w powodu pierwotnej niedoczynności tarczycy, a jeden chory terapię supresyjną z powodu ZRT. U wszystkich przyjmujących LT4 w formie tabletek zawierających laktozę nastąpiło zaostrzenie przebiegu choroby mimo stopniowego zwiększania dawki. Zamiana tabletek na płynną formę LT4 w równoważnej dawce pozwoliła na osiągnięcie docelowego stężenia TSH w ciągu 1–2 miesięcy. Po przywróceniu stanu eutyreozy dzięki stosowaniu płynnej postaci LT4 trzem spośród czterech chorych na niedoczynność tarczycy ponownie podano tabletkę zawierającą LT4 i kolejny raz zaobserwowano wzrost stężenia TSH powyżej górnej granicy normy. Płynna postać LT4 pozbawiona laktozy skutecznie normalizowała stężenie TSH u chorych na niedoczynność

tarczycy i umożliwiła osiągnięcie supresji TSH u chorego na ZRT. Nie podjęto jednak żadnych prób leczenia chorych tabletkami LT4 pozbawionymi laktozy [51].

#### **Marskość wątroby**

Benvenga i wsp. opisali przypadek kobiety z niedoczynnością tarczycy przez długi czas skutecznie leczonej LT4 w formie tabletek, u której nastąpiło zaostrzenie przebiegu choroby wkrótce po rozpoznaniu marskości wątroby wywołanej przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Zamieniono postać leku na płynną LT4 w równoważnej dawce i po dwóch miesiącach uzyskano prawidłowe wyniki TFT. Aby wykluczyć możliwość przypadkowej poprawy, powrócono do zastosowania tabletek, po czym stężenia TSH ponownie odbiegały od normy. Zdaniem autorów w niniejszym przypadku, u chorej z marskością wątroby zastosowanie płynnej postaci LT4 okazało się skuteczniejsze od terapii w postaci tabletek z uwagi na poprawę wchłaniania leku w jelitach [52].

#### **Niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego**

Benvenga i wsp. badaniem objęli 13 chorych na izolowaną postać niedoczynności tarczycy pochodzenia centralnego, u których LT4 w postaci tabletek zamieniono na lek w formie płynnej lub miękkich kapsułek żelowych. U 6 chorych stężenie fT4 w surowicy było niewielkie mimo stosowania właściwych dawek LT4 w tabletkach (średnio  $1,51 \mu\text{g/kg mc./24 h}$ ), a u pozostałych 7 badanych było ono prawidłowe, ale pacjenci opowiadali się za zmianą leczenia. Po zamianie tabletek na płynną formę LT4 w równoważnej dawce stężenie fT4 w surowicy znamienne zwiększyło się u wszystkich badanych, a w pierwszej grupie chorych osiągnęło wartości prawidłowe. Autorzy uznali, że profil farmakokinetyczny płynnej LT4 lub miękkich kapsułek żelowych jest korzystniejszy od profilu tabletek, dzięki czemu mogą być one skuteczne w terapii odpornej na leczenie niedoczynności tarczycy pochodzenia centralnego [53].

#### **Chorzy żywieni dojelitowo**

Pirola i wsp. badaniem objęli 20 chorych na raka krtani, którzy po przebytej radykalnej laryngektomii i tyreoidektomii byli żywieni przez zgłębnik nosowo-jelitowy. Wyróżniono wśród nich dwie grupy: chorych przyjmujących LT4 w formie pokruszonych tabletek, stosowanych 30 minut przed lub po podaniu pokarmu, oraz chorych leczonych płynną LT4 podawaną przez zgłębnik nosowo-jelitowy wraz z pokarmem. Między grupami nie stwierdzono różnic w wynikach TFT, a pielęgniarki przyznały, że podawanie chorym płynnej LT4 jest prostsze. Spośród 13 pielęgniarek 12 uznało podawanie płynnej LT4 za doskonałe, zaś 10 źle oceniło podawanie LT4 w formie tabletek [54].

## Omówienie

Poszukiwania nowych doustnych postaci LT4 są prowadzone głównie z powodu nieprzestrzegania przez chorych zaleceń terapeutycznych oraz zaburzeń wchłaniania leku. Około 17–40% chorych na niedoczynność tarczycy nie przestrzega zaleceń lekarzy i odsetek ten zwiększa się, przy czym zgłaszane wskaźniki różnią się w zależności od tego, czy analizowane dane pochodzą z baz ośrodków opieki medycznej, czy z kwestionariuszy wypełnianych przez chorych [55, 56]. Powody niestosowania się do zaleceń lekarskich bywają różne, a problem ten dotyczy 50% spośród wszystkich chorych przewlekle. W przypadku LT4 dodatkowym utrudnieniem jest konieczność przyjmowania tabletek na czczo, 30–60 minut przed śniadaniem, lub po trzech godzinach od spożycia ostatniego posiłku. Głównymi przyczynami zaburzonego wchłaniania LT4 w formie tabletek są niedokwaśność żołądka wywołana zazwyczaj zmianami zapalnymi, m.in. zakażeniem *Helicobacter pylori* rozpoznawanym u 48% osób na świecie [57], a także stosowaniem niektórych leków, w tym powszechnie przepisywanych IPP. Wyrównanie funkcji tarczycy u chorych z wyżej wymienionymi zaburzeniami wchłaniania można ewentualnie uzyskać poprzez zwiększenie dawki LT4 o 37% [18], ale ustąpienie choroby zapalnej lub odstawienie IPP stwarza ryzyko przedawkowania LT4.

W przyszłości ważnymi powodami zaburzeń wchłaniania LT4 mogą stać się ogólnoswiatowa epidemia otyłości i coraz częstsze wykonywanie operacji bariatrycznych. Podczas badania przeprowadzonego w 2019 r. we Włoszech wykazano, że endokrynolodzy chętniej sięgają po płynną LT4 w określonych sytuacjach klinicznych, takich jak upośledzenie wchłaniania, stosowanie leków zaburzających wchłanianie lub niemożność przyjmowania leku na czczo [58]. Wnioski nasuwające się z niniejszego przeglądu potwierdziły, że podawanie LT4 w postaci płynnej pozwoliło na przewyciężenie zaburzeń wchłaniania wywołanego lekami i suplementami, w tym polipragmazją, stosowaniem IPP, suplementów żelaza i wapnia, a także przebytymi operacjami bariatrycznymi.

Większość pielęgniarek bardzo korzystnie oceniła również podawanie płynnej LT4 przez zgłębnik nosowo-jelitowy chorym żywionym dojelitowo, bez konieczności przerywania karmienia. Zachęca to do stosowania w przyszłości płynnej LT4 u chorych będących w stanach krytycznych.

Niedawno opublikowano wyniki dwóch metaanaliz, potwierdzające skuteczność działania płynnej LT4 u chorych z różnymi zaburzeniami wchłaniania. Virili i wsp. stwierdzili, że ogólna średnia różnic w stężeniu TSH, odnotowana po zamianie tabletek zawierających LT4 na płynną formę leku, wyniosła

4,23 mJ.m/l (95% CI: 3,69–4,77,  $p < 0,0001$ ) [59]. Laurent i wsp. przedstawili podobne wyniki uzyskane w dwóch grupach chorych z zaburzeniami wchłaniania: poddanych terapii zastępczej lub supresyjnej [24]. Niniejszy przegląd potwierdził korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne płynnej LT4 w porównaniu z lekiem w postaci tabletek również u chorych bez zaburzeń wchłaniania: chorzy stosujący terapię zastępczą lub supresyjną, u których tabletki zamieniono na płynną LT4 w równoważnej dawce, uzyskiwali lepsze wyniki TFT i wymagali rzadszych oznaczeń stężenia TSH. Co ważne, w grupie chorych na ZRT uzyskane stężenia TSH były lepiej dostosowane do wartości referencyjnych przyjętych przez ATA. Dzięki pominięciu żołądkowej fazy wchłaniania płynna LT4 przyjmowana przed śniadaniem lub w jego trakcie okazała się równie skuteczna, co wykazano w pięciu badaniach przeprowadzonych z udziałem 1055 chorych. Autorzy niektórych doniesień nie opisali jednak dokładnie składników śniadania.

Jakość życia chorych oceniono w dwóch badaniach, a ich wyniki okazały się sprzeczne. Po uwzględnieniu szczególnych populacji chorych na niedoczynność tarczycy potwierdzono skuteczność płynnej LT4 i łatwość jej podawania noworodkom z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. W porównaniu z leczeniem tabletkami skuteczniejszą i szybciej przywracała ona prawidłowe stężenie TSH w surowicy, ale podczas dwóch badań zahamowała wydzielanie TSH u większego odsetka noworodków. Obserwacja ta wskazuje na konieczność ponownego przeanalizowania dawek LT4 ustalonych wcześniej dla noworodków oraz starannego monitorowania w trakcie leczenia płynną LT4. Zawartość alkoholu w niektórych preparatach płynnych uznano za bezpieczną, a w opublikowanych w 2014 r. wytycznych *European Society of Pediatric Endocrinology* pozwolono na ich stosowanie u dzieci [60]. Nowa postać preparatu płynnego, Tirosint SOL, nie stwarza nawet takiego hipotetycznego ryzyka, ponieważ jest roztworem wodnym, a nie alkoholowym.

Niewielką grupę ciężarnych oceniono zaledwie w jednym badaniu retrospektywnym, konieczne jest zatem przeprowadzenie dalszych obserwacji. Kobiety ciężarne, powszechnie stosujące suplementy żelaza i cechujące się zwolnioną perystaltyką jelit z uwagi na zwiększone stężenie progesteronu, wydają się grupą o znakomitych wskazaniach do leczenia płynną LT4.

Płynna forma LT4 okazała się skuteczna i bezpieczna również u osób w podeszłym wieku, często narażonych na polipragmazję i zaburzenia wchłaniania jelitowego. Wprawdzie lepsze wchłanianie płynnej LT4 może stwarzać ryzyko jej przedawkowania, ale na podstawie 5-letniej obserwacji 417 chorych w podeszłym wieku Capelli i wsp. stwierdzili, że ryzyko to jest znamienne mniejsze podczas leczenia płynną LT4 w porównaniu ze stosowaniem leku w formie tabletek.



Przedstawione dane wskazują, że płynna postać LT4 (preparat Tirosint SOL) jest obiecującą formą leku nie tylko dla chorych z zaburzeniami wchłaniania LT4 oraz w innych szczególnych populacjach, ale także w codziennej praktyce klinicznej, gdy tempo życia nie pozwala odczekać 30 minut ze spożyciem śniadania lub wypiciem filiżanki kawy. Omówione badania nie są jednak wolne od pewnych ograniczeń, takich jak niewielka liczba uczestników (zwłaszcza pacjentów z zaburzeniami wchłaniania) i ich niejednorodność. Ponadto przeprowadzono zaledwie jedno RCT, brakuje też badań wieloośrodkowych. Co więcej, podczas wszystkich badań oceniano działanie alkoholowego roztworu LT4, konieczne jest zatem podjęcie dalszych badań z użyciem nowego preparatu zawierającego roztwór wodny leku.

## Wnioski

Płynna postać lewotyroksyny (preparat Tirosint SOL) może być wykorzystywana w terapii uzupełniającej u chorych na niedoczynność tarczycy oraz w terapii supresyjnej u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Płynna LT4 wykazała skuteczność niezależnie od tego, czy lek przyjmowano 30 minut przed śniadaniem, czy w jego trakcie. Stosowanie LT4 w formie płynnej może przynieść szczególną korzyść chorym na niedoczynność tarczycy, u których występują zaburzenia wchłaniania wywołane przez rozmaite składniki diety, leki, choroby układu pokarmowego lub przebyte operacje bariatryczne. Tirosint SOL może być bezpiecznym i skutecznym lekiem u dzieci i osób w podeszłym wieku, a prawdopodobnie również u kobiet ciężarnych.