



# Lewotyroksyna w postaci płynnej poprawia kontrolę czynności tarczycy u chorych z niedoczynnością tarczycy o różnej etiologii i adherencji — seria przypadków i przegląd najnowszych doniesień

Artykuł jest tłumaczeniem z: Marek Ruchała i wsp. *Liquid levothyroxine improves thyroid control in patients with different hypothyroidism aetiology and variable adherence — case series and review*. Endokrynol. Pol. 2022; 73(5): doi: 10.5603/EPa2022.0078. Należy cytować wersję pierwotną.

Marek Ruchała <sup>1\*</sup>, Artur Bossowski <sup>2</sup>, Magdalena M. Brzózka <sup>3\*</sup>, Małgorzata Gietka-Czernel <sup>4</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk <sup>5</sup>, Beata Kos-Kudła <sup>6</sup>, Andrzej Lewiński <sup>7</sup>, Anelli Syrenicz <sup>8</sup>, Wojciech Zgliczyński <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup>Dział Medyczny, IBSA Poland

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

<sup>6</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>7</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>8</sup>Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

\*Równy udział współautorów

## Streszczenie

Szacuje się, że leczenie niedoczynności tarczycy może być suboptymalne lub nadmierne u około 32–45% pacjentów leczonych L-tyroksyną (LT4). Istnieje wiele możliwych przyczyn niewystarczającej kontroli niedoczynności tarczycy, w tym wąski indeks terapeutyczny LT4, interakcje z żywnością i lekami, choroby współistniejące i nieprzestrzeganie zaleceń. Niektóre z tych przeszkód można by prawdopodobnie zniwelować dzięki nowemu preparatowi LT4 w postaci płynnej. L-tyroksyna w postaci płynnej osiąga maksymalne stężenie we krwi około 30 minut szybciej niż LT4 w postaci tabletki. Szybsza farmakokinetyka może prowadzić do lepszego wchłaniania LT4, jak sugerują wyniki najnowszych badań u pacjentów z pierwotną i centralną niedoczynnością tarczycy w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Leczenie płynną postacią LT4 doprowadziło do zwiększenia stężenia wolnej tyroksyny (FT4) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) przy obniżonym stężeniu cholesterolu frakcji LDL i znacznej poprawie jakości życia pacjentów. W niniejszym badaniu przedstawiono serię przypadków 31 pacjentów z niedoczynnością tarczycy o różnej etiologii, leczonych nowym płynnym preparatem LT4 w ramach standardowej opieki klinicznej, w świetle najnowszych doniesień naukowych poświęconych płynnej formie lewotyroksyny. Wkrótce po włączeniu leczenia LT4 w formie płynnej stwierdzono normalizację wyników testów oceniających czynności tarczycy, niezależnie od obecności chorób współistniejących lub stosowania innych leków, które mogłyby zmniejszyć wchłanianie LT4. Zastosowanie płynnej LT4 pozwoliło znormalizować stężenie TSH u pacjentów bez stwierdzonych znanych czynników mogących powodować zaburzenia wchłaniania LT4, a także u pacjentów z malabsorpcją: z bypassem żołądkowym, częściową resekcją jelita cienkiego i grubego, twardziną układu, nietolerancją glutenu, celiakią, zapaleniem żołądka i politerapią.

Podsumowując, przy wzięciu pod uwagę wielu czynników zaburzających wchłanianie LT4, leczenie niedoczynności tarczycy płynnym preparatem LT4 wydaje się być szczególnie skuteczną opcją terapeutyczną.

**Słowa kluczowe:** niedoczynność tarczycy; zapalenie tarczycy Hashimoto; lewotyroksyna w postaci płynnej; współpraca pacjenta; adherencja; wchłanianie leków; formuła leku; zaburzenia wchłaniania; jakość życia (QoL, quality of life)

## Wstęp

Niedoczynność tarczycy jest częstym zaburzeniem endokrynologicznym, dotyczącym około 5% populacji [1, 2]. Standardowe leczenie polega na długotrwałej te-

rapii substytucyjnej syntetycznym hormonem tarczycy L-tyroksyną (LT4). Mimo że istnieją wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w różnych sytuacjach klinicznych, terapia LT4 okazuje się suboptymalna albo nadmierna w około 32–45% przypadków [3]. Ponadto ponad



Marek Ruchała, Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,

e-mail: mruchala@ump.edu.pl

Magdalena M. Brzózka, Dział Medyczny IBSA Poland; e-mail: magdalena.brzozka@ibsapoland.pl

3/4 pacjentów leczonych LT4 w postaci tabletek skarży się na niską jakość życia i niewystarczającą satysfakcję z leczenia [4–6].

Niedostateczna kontrola niedoczynności tarczycy może mieć wiele przyczyn. Jedną z nich jest wąski indeks terapeutyczny LT4, czyli niewielka różnica między minimalnym skutecznym stężeniem leku a jego minimalnym toksycznym stężeniem we krwi. Z tego względu nawet niewielkie zmiany dawki LT4 mogą skutkować znacznymi efektami klinicznymi. Ponadto na wchłanianie leku może wpływać wiele czynników, takich jak choroby współistniejące (zakażenie *H. pylori*, celiakia, nietolerancja laktozy, gastropareza), przyjmowane jednocześnie leki (inhibitory pompy protonowej, związki zawierające wapń, magnez i glin, siarczany żelaza, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,  $\beta$ -adrenolityki, cyprofloksacyna, simetikon, sukralfat, raloksyfen, orlistat) oraz spożywane pokarmy (mleko, soja, kawa, papaja, sok grejpfrutowy, błonnik) [7]. Dlatego w przypadku większości dostępnych preparatów LT4 zalecane jest przyjmowanie leku co najmniej 30 minut przed śniadaniem, choć Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (*American Thyroid Association*) i Europejskie Towarzystwo Tyreologiczne (*European Thyroid Association*) zalecają podawanie leku co najmniej 60 minut przed śniadaniem lub przed snem co najmniej trzy godziny po ostatnim posiłku [8, 9].

Nie jest zaskoczeniem fakt, że dla wielu chorych taki schemat leczenia stanowi wyzwanie. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ograniczające wchłanianie LT4 mogą dotyczyć ponad 60% światowej populacji [10]. Ponadto, w dużym badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 1000 pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy, około połowa respondentów zgłosiła stosowanie suplementów diety, które mogą zaburzać wchłanianie LT4, około 60% spożywało taką żywność, a ponad 40% pacjentów przyznało się do przyjmowania leków mniej niż 30 minut przed śniadaniem, czasem nawet w ciągu dnia [11].

Aby pokonać bariery farmakokinetyczne, opracowano nowe preparaty LT4, w tym kapsułki żelowe i LT4 w płynnej formule. Wynik badania trzech różnych postaci preparatów LT4 wykazał, że LT4 w postaci płynnej osiąga maksymalne stężenie we krwi około 30 minut szybciej niż LT4 w postaci tabletki [12], prawdopodobnie z powodu pominięcia fazy rozpadu i rozpuszczania tabletki. Warto zauważyć, że płynna postać LT4 wykazuje podobną dostępność biologiczną, niezależnie od tego, czy jest podawana 30 czy 15 minut przed wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniem [13], dlatego ta postać leku może znacznie poprawić wyniki leczenia u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Szybsza farmakokinetyka

może prowadzić do lepszego wchłaniania LT4 [12], jak sugerują wyniki badań prowadzonych w warunkach codziennej praktyki lekarskiej, w których leczenie płynną postacią LT4 prowadziło do zwiększenia stężenia wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) przy obniżonym stężeniu cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i znacznej poprawie jakości życia u pacjentów z pierwotną i centralną niedoczynnością tarczycy [14].

## Terapia pacjentów z zastosowaniem płynnej lewotyroksyny

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki pierwszego, wielośrodkowego badania, w którym zastosowano terapię płynną, bezalkoholową postacią LT4 (Tirosint-SOL) u chorych z niedoczynnością tarczycy, którzy mieli trudności z osiągnięciem eutyreozy przy wcześniejszym leczeniu preparatem LT4 w tabletkach.

Dane gromadzono w latach 2020–2021 w siedmiu ośrodkach endokrynologicznych w Polsce przez ośmiu endokrynologów i uzyskane zostały podczas rutynowej praktyki klinicznej oraz retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej. Wybór pacjenta włączanego do badania był niezależną decyzją lekarza ukierunkowaną na zilustrowanie typowej codziennej praktyki klinicznej. Do badania włączano pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną niedoczynnością tarczycy, u których terapię LT4 w tabletkach zastąpiono LT4 w postaci płynnej (Tirosint-SOL), lub którzy otrzymali Tirosint-SOL jako pierwszy preparat LT4. Pacjenci byli obserwowani przez kilka tygodni, aż do osiągnięcia eutyreozy.

W celu odzwierciedlenia wyników leczenia w warunkach rzeczywistych nie przyjęto żadnych kryteriów wykluczenia z badania.

Aby określić wyniki leczenia, przeanalizowano rezultaty badań laboratoryjnych, stopień złagodzenia objawów i poziom satysfakcji pacjentów.

Przeanalizowano dane 31 chorych (30 kobiet i 1 mężczyzny). U większości pacjentów występowała niedoczynność tarczycy spowodowana chorobą Hashimoto (n = 12), leczeniem operacyjnym (n = 9) lub koniecznością optymalizacji terapii z powodu ciąży (n = 5). U dwóch pacjentów niedoczynność tarczycy spowodowana była leczeniem choroby Gravesa-Basedowa [jeden ze współistniejącym guzem neuroendokrynnym [NET, (*neuroendocrine tumor*) G2], a jeden noworodek miał wrodzoną niedoczynność tarczycy. W dwóch opisanych przypadkach wystąpił pooperacyjny całkowity niedobór hormonów przysadki.

Charakterystykę pacjentów i dane kliniczne przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów i dane kliniczne

	Płeć, wiek [lata]	Terapia LT4 w formie tabletek		Terapia LT4 w formie płynnej		Postępowanie
		Dzienna dawka LT4 [μg]	TSH [μU/ml]	Dzienna dawka LT4 [μg]	TSH [μU/ml]	
<b>Choroba Hashimoto</b>						
Pacjentka 1	Kobieta, 38	100 × 5/125 × 2/tydz.	8,18	100	1,33	Kontynuacja leczenia zmniejszoną dawką płynnej LT4
Pacjentka 2 + bypass żołądka Roux-en-Y	Kobieta, 55	200	9,8	175	1,2	Kontynuacja leczenia zmniejszoną dawką płynnej LT4
Pacjentka 3 + nietolerancja glutenu + choroba zapalna jelit	Kobieta, 50	150	33,7	137	0,051	Zmniejszenie dawki do 112 μg
Pacjentka 4 + wybór pacjenta	Kobieta, 35	137	2,3	125	2,1	
Pacjentka 5	Kobieta, 37	50	5,46	50	2,43	Kontynuacja leczenia LT4 w formie płynnej
Pacjentka 6	Kobieta, 47	75/100	4,17	88	1,37	Kontynuacja leczenia LT4 w formie płynnej
Pacjentka 7 + choroba Alzheimera	Kobieta, 77	50	20,11	100	3,7	
Pacjentka 8	Kobieta, 41	125	4,89	150	0,21	Zmniejszenie dawki do 137 μg
Pacjentka 9 + choroba Addisona + celiakia	Kobieta, 14	100/175	8–22	125	3,5	Zmniejszenie dawki do 100 μg
Pacjentka 10 + cukrzyca typu 1	Kobieta, 8	50	21	50/38	4,5	
Pacjentka 11	Kobieta, 58	125	36	150/175	6,8	Wartość stężenia TSH po 7 dniach od zmiany leczenia. Bez dalszej obserwacji
Pacjentka 12	Kobieta, 51	50	4,38	50 × 6/75 × 1/tydzień	1,98	
<b>Tyroidektomia</b>						
Pacjent 13 + MEN 2a + adrenaektomia	Mężczyzna, 26	125	5,6–12	125	1,8	Kontynuacja leczenia tą samą dawką LT4 w formie płynnej
Pacjentka 14 + częściowa resekcja jelita cienkiego i grubego	Kobieta, 76	250	73,7	75	W prawidłowym zakresie	Normalizacja TSH po 10 dniach terapii płynną formą LT4
Pacjentka 15 + niedoczynność przytarczyc	Kobieta, 31	200 + 25	1,0	200	0,073	
Pacjentka 16 + twardzina ukladowa	Kobieta, 43	250	5,26	275	0,068	
Pacjentka 17	Kobieta, 52	137	50,92	137/150	5,46	Pomiar 2 miesiące po zmianie leczenia Dawka płynnej LT4 zwiększona do 150 μg
Pacjentka 18 + rak gruczolowy	Kobieta, 71	75/100	48,01	100	4,6	Pomiar 20 dni po zmianie leku

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów i dane kliniczne

	Płeć, wiek [lata]	Terapia LT4 w formie tabletek		Terapia LT4 w formie płynnej		Postępowanie
		Dzienna dawka LT4 [ $\mu\text{g}$ ]	TSH [ $\mu\text{U/ml}$ ]	Dzienna dawka LT4 [ $\mu\text{g}$ ]	TSH [ $\mu\text{U/ml}$ ]	
Pacjentka 19 + niedoczynność przytarczyc + politerapia	Kobieta, 35	175	34,2	175	16,4	Zwiększono dawkę płynnej LT4 do 175 $\mu\text{g}$ pięć razy w tygodniu i 200 $\mu\text{g}$ dwa razy w tygodniu
Pacjentka 20	Kobieta, 48	187,5	6,11	200	0,1	Po 6 tygodniach leczenia
Pacjentka 21	Kobieta, 17	–	3,2	125	0,08	
<b>Ciąża</b>						
Pacjentka 22 + pooperacyjna niedoczynność tarczycy	Kobieta, 38	175 $\times$ 4/200 $\times$ 3/tydz.	6,6	175 $\times$ 4/200 $\times$ 3/tydzień	1,4	Kontynuacja leczenia tą samą dawką LT4 w formie płynnej
Pacjentka 23 + celiakia	Kobieta, 26	125	5,2	125 $\times$ 5/150 $\times$ 2/tydzień	1,6	
Pacjentka 24 + niezdrowy styl życia	Kobieta, 34	200	3,9	175/200	2,51	
Pacjentka 25 + wymioty	Kobieta, 36	75	2,3 (I trymestr)	50	2,31 (II trymestr)	
Pacjentka 26	Kobieta, 36	125/150	3,9	137	0,98	
<b>Choroba Gravesa-Basedowa</b>						
Pacjentka 27 + NET G2 + politerapia	Kobieta, 44	75	4,9	75	1,89	
Pacjentka 28	Kobieta, 15	–	21,08	25	3,08	Zmniejszenie dawki płynnej LT4 do 13 $\mu\text{g}$
<b>Noworodek z wrodzoną niedoczynnością tarczycy</b>						
Pacjentka 29	Kobieta, noworodek	–	294,9 (10 dni po urodzeniu)	50	2,31 (3 tygodnie po urodzeniu)	Zmniejszenie dawki LT4 w płynie do 25/13 $\mu\text{g}$ w wieku 8 tygodni skutkujące obniżeniem stężenia TSH do 3,03 w wieku 12 tygodni
<b>Centralna niedoczynność tarczycy</b>						
	Płeć, wiek [lata]	Dawka dobową LT4 w tabletkach [ $\mu\text{g}$ ]	Stężenie FT3 i FT4	Dawka dobową LT4 w płynie [ $\mu\text{g}$ ]	Stężenie FT3; FT4	Wynik pomiaru złożenia FT3 i FT4
Pacjentka 30 Guz przysadki i pooperacyjna niewydolność wielohormonalna + udar niedokrwienny + powikłania po COVID-19	Kobieta, 60	112	FT3 — 0,87 pmol/l; FT4 — 10,0 pmol/l	112	FT4 — 16,6 pmol/l	Wzrost FT3 i FT4 w przeciągu kilku dni
Pacjentka 31 + akromegalia + pooperacyjna wielohormonalna niewydolność przysadki	Kobieta, 65	100	FT3 — 1,33 pg/ml; FT4 — 1,04 ng/dl	88	FT3 — 2,2 pg/ml; FT4 — 1,68 ng/dl	Wzrost FT3 i FT4 w przeciągu kilku tygodni

LT4 (*L-thyroxine*) — L-tyroksyna; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — tyreotropina; RYGB (*Roux-en-Y gastric bypass*) — operacja wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y; FT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyronina; FT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna

## Choroba Hashimoto

### Pacjentka 1

Trzydziestoosmioletnia kobieta prowadząca intensywny tryb życia z powodu wymagającej pracy, ze zdiagnozowaną w wieku 24 lat chorobą Hashimoto bez chorób współistniejących. Zgłaszała problemy z osiągnięciem eutyreozы w ciągu ostatniego roku oraz skarżyła się na suchość skóry i zmęczenie. Leczona była 100 µg LT4 w formie tabletek. W lutym 2021 roku stężenie TSH wynosiło 6,423 mIU/l. Dawkę LT4 zwiększono do 100 µg przez pięć dni w tygodniu i 125 µg przez dwa dni w tygodniu, jednak w kwietniu 2021 roku stężenie TSH wzrosło do 8,18 mIU/l, a FT4 wynosiło 11,8 pmol/l. Chora nie zgłaszała żadnych nowych objawów; jej masa ciała była stabilna (50 kg); wykonała pełne badania krwi: ferrytyna, witamina B12 i albumina mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Oznaczenia przeciwciał przeciwko gliadynie, transglutaminazie tkankowej i komórkom okładzinowym żołądka były ujemne. Wynik badania kału w kierunku *Helicobacter pylori* był negatywny.

Pod koniec kwietnia 2021 roku podjęto decyzję o zmianie formy LT4 z tabletek na preparat płynny w dawce 112 µg. W czerwcu 2021 roku stężenie TSH pacjentki wyniosło 0,287 mIU/l, a FT4 19,6 pmol/l. Następnie dawkę ustalono na 100 µg na dobę, a we wrześniu 2021 roku osiągnięto normalizację TSH na poziomie 1,33 mIU/l. Pacjentka czuła się dobrze i była zadowolona z nowej formy terapii.

### Pacjentka 2

Pięćdziesięcioletnia kobieta z chorobą Hashimoto, która przeszła operację bariatryczną (*bypass* żołądka Roux-en-Y) z powodu otyłości olbrzymiej ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), wynoszącym 44. Przed operacją przyjmowała LT4 w postaci tabletek w dziennej dawce 200 µg; stężenie TSH wynosiło 3,5 mIU/l, a FT4 12,4 pmol/l. Po operacji pacjentka schudła 30 kg w ciągu 10 miesięcy, a dawka LT4 nie została dostosowana do masy ciała. Parametry laboratoryjne pogorszyły się: stężenie TSH wynosiło 9,8 mIU/l, a FT4 10,5 pmol/l. Chora zgłaszała skurcze mięśni i wolniejsze tempo redukcji masy ciała.

Postanowiono wprowadzić płynną LT4 w równoważnej dawce. Po dwóch miesiącach stężenie TSH wynosiło 3,1 mIU/l, FT4 13,8 pmol/l, a pacjentka poczuła się znacznie lepiej. Trzy miesiące później stężenie TSH obniżyło się do 0,5 mIU/l, w związku z czym dawkę LT4 w formie płynnej zmniejszono do 175 µg na dobę. Po dwóch miesiącach osiągnięto normalizację TSH na poziomie 1,2 mIU/l.

### Pacjentka 4

Trzydziestopięcioletnia kobieta z chorobą Hashimoto leczona od 10 lat LT4 w formie tabletek w dawce 137 µg.

Stężenie TSH wynosiło u niej 2,3 mIU/l, ale chora chciała wypróbować nową alternatywną płynną postać leku ze względu na możliwość przyjmowania jej mniej zależnie od pory posiłku. Po trzech miesiącach stosowania płynnej postaci LT4 w dobowej dawce 125 µg stężenie TSH u pacjentki wyniosło 2,1 mIU/l.

### Pacjentka 12

Pięćdziesięcioletnia kobieta z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, zdiagnozowaną przed 10 laty przy okazji uzyskania nieprawidłowego wyniku doustnego testu tolerancji glukozy uzyskanym w trakcie ciąży. Wynik badania ultrasonograficznego (USG, *ultrasonography*) tarczycy sugerował autoimmunologiczne zapalenie tarczycy; stężenie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (aTg, *thyroglobulin antibodies*) wynosiło 22,49 IU/ml (wartości prawidłowe < 4,11 IU/ml). Pacjentka była leczona LT4 w tabletkach w dawce 50 µg, uzyskując następujące wyniki: TSH 5,56 mIU/l; FT4 13,5 pmol/l. Po porodzie pacjentka przerwała leczenie z powodu zwiększonego apetytu. Stężenie TSH wynosiło 2,02 mIU/l.

Trzy lata temu chora została przyjęta na oddział endokrynologii z powodu zmęczenia, osłabienia, uczucia zimna i bólu stawów. Stężenie TSH wynosiło 7,7 mIU/l, FT4 11,9 pmol/l, a aTg 57,25 IU/ml. Ponownie wprowadzono LT4 w postaci tabletek w dawce 50 µg. Po trzech miesiącach lek zmieniono na inny preparat LT4 w tabletkach, jednak również tego leku chora nie tolerowała dobrze. Stężenie TSH wynosiło 4,38 mIU/l. Pacjentka poprosiła o ponowną zmianę leku, w związku z czym włączono LT4 w płynnej postaci w dawce 50 µg. Lek był dobrze tolerowany, ale pacjentka nadal czuła się zmęczona, mimo że stężenie TSH mieściło się w prawidłowym zakresie (2,52 mIU/l). Dawkę LT4 w formie płynnej zwiększono do 75 µg podawanych raz w tygodniu i 50 µg podawanych sześć razy w tygodniu. Ostatecznie stężenie TSH osiągnęło poziom 1,98 mIU/l i pacjentka poczuła się dobrze.

## Tyroidektomia

### Pacjent 13

Dwudziestosześcioletni mężczyzna cierpiący na mnogą gruczolakowatość wewnątrzwydzielniczą (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) typu 2A oraz pooperacyjną niedoczynność tarczycy i nadnerczy. Jako dziecko przeszedł profilaktyczną tyroidektomię. Z czasem rozwinęły się u niego guzy chromochłonne obu nadnerczy i poddany został obustronnej adrenalectomii. Ustalenie terapeutycznej dawki LT4 było trudne ze względu na nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta. Stężenie TSH wahało się u niego między 5,6 a 12 mIU/l w czasie stosowania LT4 w tabletkach w dawce 125 µg.

Pacjent skarżył się na zmęczenie. Niestety, po próbie zwiększenia dawki LT4 do 137  $\mu\text{g}$  u chorego wystąpiły objawy *thyrotoxicosis factitia* (kołatanie serca).

Wahania stężeń hormonów tarczycy były u tego pacjenta szczególnie groźne ze względu na chorobę podstawową. Podwyższone stężenia hormonów tarczycy zwiększały metabolizm hydrokortyzonu, powodując zmniejszenie ilości tego hormonu we krwi, co mogło zagrażać życiu. Niekontrolowana niedoczynność tarczycy skutkowała jednak hiponatremią i uniemożliwiało monitorowanie efektów substytucji hormonów nadnerczy.

Postanowiono zastąpić LT4 w tabletkach formą płynną hormonu w dziennej dawce 125  $\mu\text{g}$ . Po sześciu tygodniach terapii stężenie TSH chorego wynosiło 2,3 mIU/l, a po 12 tygodniach było równe 1,8 mIU/l. Podczas kontynuacji leczenia płynną postacią LT4 pacjent czuł się dobrze.

### **Pacjentka 16**

Czterdziestotrzyletnia kobieta zgłosiła się na oddział endokrynologii, skarżąc na uogólniony obrzęk i uderzenia gorąca. Dziewiątego czerwca 2020 roku zdiagnozowano u niej dwuogniskowego raka brodawkowatego (grupa V wg klasyfikacji Bethesda). Trzydziestego lipca 2020 roku pacjentka przeszła tyroidektomię, a następnie była leczona LT4 w tabletkach w dawce 150  $\mu\text{g}$  (1,49  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Jedenastego sierpnia 2020 roku wartość TSH wynosiła u niej 14,8 mIU/l, a FT4 1,3 ng/dl. Dawka LT4 była stopniowo zwiększana aż do 250  $\mu\text{g}$  (2,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 17 listopada 2020 roku, przy czym nadal nie osiągnięto supresji TSH (5,26 mIU/l). W tym czasie u pacjentki zdiagnozowano twardzinę układową.

Podjęto decyzję o zmianie leku na preparat LT4 w formie płynnej w tej samej dawce. Dziesiątego lutego 2021 roku stężenie TSH u pacjentki wyniosło 3,89 mIU/l, a dawkę LT4 w postaci płynnej zwiększono do 275  $\mu\text{g}$ . Dwunastego kwietnia 2021 roku stężenie TSH było obniżone do 0,04 mIU/l, wartość aTg wynosiła 11,4 IU/ml, a stężenie tyreoglobuliny (Tg) było niższe niż 0,04 ng/ml. Kontynuowano podawanie leku w dawce 275  $\mu\text{g}$ , aby osiągnąć zalecane wartości 0,1–0,5 mIU/l [15]. Ósmego czerwca 2021 roku wartość TSH wynosiła 0,068 mIU/ml.

### **Pacjentka 20**

Czterdziestoosmioletnia kobieta zgłosiła się na oddział endokrynologii z powodu niedostatecznej kontroli pooperacyjnej niedoczynności tarczycy. Gruczoł tarczowy został usunięty w ramach leczenia raka brodawkowatego. Mimo że przyjmowała duże dawki LT4 (187,5  $\mu\text{g}$ , masa ciała 56 kg; 3,35  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), stężenie TSH nie zmniejszyło się (6,11 mIU/l), podczas gdy zalecane stężenie TSH powinno mieścić się w granicach

0,1–0,5 mIU/l [15]. Pacjentka przyznała się do nieprzestrzegania zalecenia przyjmowania leku co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Do leczenia włączono LT4 w postaci płynnej w dawce 200  $\mu\text{g}$  dziennie. Po sześciu tygodniach leczenia stężenie TSH chorej obniżyło się do wartości 0,1 mIU/l.

## **Ciąża**

### **Pacjentka 22**

Trzydziestoosmioletnia kobieta w 23. tygodniu trzeciej ciąży (w wywiadzie jedno cięcie cesarskie i jedno poronienie) z pooperacyjną niedoczynnością tarczycy. Przed zajściem w ciążę wskaźnik BMI wynosił 29, a pacjentka była leczona tabletkami LT4 w dawce 125  $\mu\text{g}$ .

W trakcie obecnej ciąży u pacjentki zdiagnozowano nadciśnienie ciążowe, które leczono metyldopą. Dawkę LT4 zwiększono do 175  $\mu\text{g}$  podawanych trzy razy w tygodniu i 200  $\mu\text{g}$  podawanych cztery razy w tygodniu (2,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), jednak stężenie TSH wciąż było podwyższone i wynosiło 6,6 mIU/l, a FT4 było równe 9,2 pmol/l. Docelowe stężenie TSH podczas terapii niedoczynności tarczycy ciężarnych pacjentek według zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [16] oraz Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologii [17] wynosi poniżej 2,5 mIU/l, dlatego podjęto decyzję o zamianie LT4 w tabletkach na postać płynną leku w tej samej dawce. Po czterech tygodniach stężenie TSH chorej obniżyło się do wartości 2,0 mIU/l, a FT4 do 13,6 pmol/l. Po kolejnych czterech tygodniach (31. tydzień ciąży) stężenie TSH wynosiło 1,4 mIU/l, a FT4 było równe 12,3 pmol/l.

### **Pacjentka 25**

Trzydziestosześcioletnia kobieta leczona od 14 lat z powodu choroby Hashimoto. Podczas pierwszej ciąży w 2015 roku była leczona LT4 w tabletkach w dawce 75–100  $\mu\text{g}$ . Po porodzie dawkę LT4 zmniejszono do 75  $\mu\text{g}$ , a wartości hormonów tarczycy utrzymywały się w prawidłowym zakresie.

W 2021 roku, w pierwszym trymestrze drugiej ciąży, stężenie TSH wynosiło 2,3 mIU/l. Pacjentka skarżyła się na nudności i wymioty utrudniające przyjmowanie leków. Z tego powodu tabletki LT4 zamieniono na preparat płynny w dawce 50  $\mu\text{g}$  dziennie. W 20. tygodniu ciąży wartość TSH chorej wynosiła 2,31 mIU/l.

## **Choroba Gravesa-Basedowa**

### **Pacjentka 27**

Czterdziestoczeroletnia kobieta zgłosiła się do kliniki 2 lutego 2021 roku z powodu pojawiającego się okresowo bólu brzucha i uczucia pełności poposiłkowej w nadbrzuszu. Jej historia medyczna obejmowała cu-

krzycę typu 1 zdiagnozowaną w wieku dziewięciu lat, chorobę Gravesa-Basedowa zdiagnozowaną w 1999 roku dwukrotnie leczoną izotopem  $I^{131}$  w 2000 i 2003 roku, przewlekłą chorobę nerek i nadciśnienie tętnicze. W gastrokopii stwierdzono przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka i kilka polipów w dolnej części żołądka. Pięć polipów zostało usuniętych; w badaniu histopatologicznym dwa z nich o wielkości 2–3 mm zostały zdiagnozowane jako NET G1 (Ki-67 1%), a trzy polipy wielkości 5–7 mm opisano jako NET G2 (Ki-67 5%).

Szóstego kwietnia 2021 roku chora trafiła do szpitala. Skarżyła się na chroniczne zmęczenie, przyrost masy ciała i suchą skórę. Wynik tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej wykazał guzkowe pogrubienie trzonu żołądka o wymiarach  $5 \times 2,5$  mm, hipodensyjne zmiany w płacie ogoniastym wątroby wielkości 5,5 mm oraz zacinienia płuc typu matowej szyby po infekcji COVID-19. Ósmego kwietnia 2021 roku wyniki badań laboratoryjnych wykazały podwyższone stężenia chromograniny i gastryny, podczas gdy stężenia serotoniny i kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIO, *5-hydroxyindoloacetic acid*) w moczu mieściły się w zakresie normy. Stężenie TSH wynosiło 4,9  $\mu$ IU/ml, a FT4 było równe 1,34 ng/dl. Ponadto, chora miała niedobór witaminy B12. Została wypisana ze szpitala 9 kwietnia 2021 roku.

Terapię LT4 w tabletkach zastąpiono równoważną dawką (75  $\mu$ g na dobę) LT4 w postaci płynnej. Jednocześnie pacjentka była leczona alfaalkacydolem, insuliną aspart, insuliną degludec, furosemidem i pentoksyfiliłą. Po dwóch miesiącach leczenia, 1 czerwca 2021 roku, wartość TSH wynosiła u niej 1,89 mIU/l, a FT4 1,44 ng/dl. Chora zgłosiła poprawę samopoczucia, stabilizację masy ciała i lepszą kontrolę cukrzycy.

### Pacjentka 28

Piętnastoletnia dziewczynka z chorobą Gravesa-Basedowa [z wynikami: TSH 0,01  $\mu$ IU/ml, FT4 4,5 ng/dl, wolna trijodotyronina (FT3, *free triiodothyronine*) 8,62 pg/ml; przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (TRAb, *TSH receptor antibodies*) 18 IU/l w momencie ustalenia rozpoznania] zgłosiła się na oddział endokrynologiczny w listopadzie 2020 roku z następującymi wynikami badań kontrolnych: TSH 21,08  $\mu$ IU/ml, FT3 3,15 pg/ml, FT4 0,615 ng/dl, a TRAb 12 IU/l. Pacjentka była leczona tiamazolem przez dwa miesiące w dawce 5 mg dwa razy dziennie (doustnie).

Aby uniknąć polekowej niedoczynności tarczycy, dawkę tiamazolu zmniejszono do 5 mg raz na dobę i rozpoczęto podawanie 25  $\mu$ g LT4 w postaci płynnej. Po sześciu tygodniach zaobserwowano znaczną poprawę: stężenie TSH wynosiło 5,08  $\mu$ IU/ml, a FT4 1,615 ng/dl. Po kolejnych trzech miesiącach terapii stan kliniczny pacjentki był stabilny; stężenie TSH wynosiło 3,08  $\mu$ IU/ml,

FT4 1,43 ng/dl, a TRAb 4,5 IU/l. Kontynuowano leczenie tiamazolem i LT4 w postaci płynnej w dziennych dawkach wynoszących odpowiednio 5 mg i 13  $\mu$ g.

### Noworodek z wrodzoną niedoczynnością tarczycy

#### Pacjentka 29

Dziewczynka urodzona 18 lutego 2021 roku, z masą urodzeniową 3250 g i długością ciała 54 cm, bez rodzinnej historii dysfunkcji tarczycy, przeszła badanie przesiewowe trzy dni po urodzeniu. Stężenie TSH wynosiło 78  $\mu$ IU/ml (zakres wartości prawidłowych: 1,38–12  $\mu$ IU/ml). Dziesięć dni po urodzeniu wartość TSH osiągnęła 294,9  $\mu$ IU/ml, a stężenia pozostałych parametrów były następujące: FT4 0,134 ng/dl (zakres wartości prawidłowych: 1,1–2,0 ng/dl), FT3 1,1 pg/ml (zakres wartości prawidłowych: 2,0–5,2 pg/ml), przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (aTPO, *thyroid peroxidase antibodies*) > 5 IU/ml, kreatynina 0,71 mg/dl, bilirubina 11,08 mg/dl. W badaniu USG wykazano nieznacznie powiększoną tarczycę ze zwiększonym przepływem krwi w badaniu kolorowym USG Dopplera i badaniu USG Power Doppler. Dziecko miało wadę słuchu. Podejrzewano zespół Pendreda.

Wprowadzono LT4 w postaci płynnej w dawce 25  $\mu$ g przez dwa dni, następnie dawkę zwiększono do 50  $\mu$ g podawanych przez dziesięć dni. W dniu 8 marca 2021 roku wyniki testów laboratoryjnych przedstawiały się następująco: TSH 2,31  $\mu$ IU/ml (znaczne obniżenie wartości); FT4 3,17 ng/dl; FT3 6,04 pg/ml; tyreoglobulina > 500,0 ng/ml; bilirubina całkowita 10,47 mg/dl; kreatynina 0,5 mg/dl. Wartości autoprzeciwciał przeciw-tarczycowych mieściły się w normie (aTPO, 7,8 IU/ml; aTG, 14,0 IU/ml). Następnie zmniejszono dawkę LT4 do 38  $\mu$ g. Piętnastego marca 2021 roku, kiedy dziecko miało cztery tygodnie, uzyskano następujące wyniki: TSH 1,11  $\mu$ IU/ml, FT4 2,19 ng/dl, FT3 5,1 pg/ml, bilirubina całkowita 6,57 mg/dl, kreatyniny 0,32 mg/dl. Siedemnastego marca 2021 r. zmniejszono dawkę leku do 25  $\mu$ g. W ciągu następnych czterech tygodni stężenie TSH stopniowo obniżało się, osiągając w dniu 13 kwietnia 2021 roku wartość 0,85  $\mu$ IU/ml. Stężenia pozostałych parametrów wynosiły: FT4 1,66 ng/dl, FT3 4,62 pg/ml, aTPO 5,5 IU/ml, bilirubina całkowita 1,77 mg/dl; kreatynina 0,3 mg/dl, witamina D3 40 ng/ml. Dziecko wykazywało wyraźną poprawę psychomotoryczną i reagowało na bodźce słuchowe. W badaniu audiologicznym nie stwierdzono nieprawidłowości narządu słuchu, dlatego wstępne rozpoznanie zespołu Pendreda zostało wykluczone.

Czternastego kwietnia 2021 roku dawkę LT4 zmniejszono do 25/13  $\mu$ g podawanych naprzemiennie co drugi dzień. Dwunastego maja 2021 roku, kiedy

dziecko miało 12 tygodni, stężenie TSH uległo normalizacji do wartości 3,03  $\mu$ IU/ml, FT4 wyniosło 1,62 ng/dl, a FT3 4,23 pg/ml. Dawkę leku utrzymywano na poziomie 25/13  $\mu$ g podawanych naprzemiennie co drugi dzień. Wartości hormonów tarczycy utrzymywały się w normie, a dziecko rozwijało się prawidłowo. Po roku terapii pacjentka jest w stanie eutyreozy, a jej rozwój psychomotoryczny jest prawidłowy (długość i masa ciała odpowiednio 75., 50. centyl).

## Centralna niedoczynność tarczycy

### Pacjentka 30

Pacjentka lat 60 z wieloosiową niedoczynnością przysadki, zespołem otępiennym i po przebytych udarach niedokrwinnym prawej półkuli mózgu hospitalizowana z powodu infekcji SARS-CoV-2 powikłanej zapaleniem płuc. Po stabilizacji stanu pacjentki została przeniesiona na oddział endokrynologii z powodu trudności w wyrównaniu hormonalnym.

Chora była operowana w 1985 roku z powodu dużego guza chromobobowego przysadki, a następnie przeszła radioterapię (1986 rok). Przed hospitalizacją z powodu COVID-19 leczona poranną dawką 10 mg hydrokortyzonu, dwa razy dziennie desmopresyną 60  $\mu$ g, i doustnym preparatem LT4 112  $\mu$ g dziennie.

Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnio-ciężkim, wyrównana krążeniowo i oddechowo, bez kontaktu słownego, karmiona dietą przemysłową przez sondę żołądkową. Otrzymywała hydrokortyzon dożylnie, preparat LT4 i desmopresynę przez sondę.

Wyniki hormonów tarczycy: FT3 0,87 pmol/l (3,1–6,8) L, FT4 10,0 pmol/l (12,0–22,0), TSH 0,035 uIU/ml (0,270–4,200). Wdrożono preparat LT4 w formie płynnej, uzyskując normalizację FT4 16,6 pmol/l (12,0–22,0).

### Pacjentka 31

65-letnia pacjentka po usunięciu makrogruczolaka przysadki w czerwcu 2020 roku, uciskającego lejek przysadki, modelującego skrzyżowanie nerwów wzrokowych i wywołującego objawy akromegalii i hiperprolaktynemii. We wrześniu i październiku 2020 roku podczas hospitalizacji w Klinice Endokrynologii i Chorób Metabolicznych potwierdzono pooperacyjną wielohormonalną niedoczynność przysadki i nie stwierdzono biochemicznych wskaźników aktywnej akromegalii. Oprócz leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem (15 mg o godzinie 8.00 oraz 10 mg około godziny 14.00) i preparatem desmopresyny (60  $\mu$ g dziennie), chora otrzymała substytucję preparatem LT4 w tabletkach (75  $\mu$ g/dobę, a następnie po 5 tygodniach dawkę zwiększono do 100  $\mu$ g/dobę). Bez względu na dawkę leku, stężenie TSH pozostawało istotnie obniżone (0,13 IU/l), co potwierdza wtórną niedoczynność tarczycy, stężenie

FT4 pozostawało w zakresie wartości prawidłowych niskich (1,04 ng/dl, norma: 0,93–1,7 ng/dl), a stężenie FT3 było wyraźnie obniżone (1,14 pg/ml, norma: 2,0–4,4 pg/ml). Zwiększenie dawki LT4 w postaci tabletek do 100  $\mu$ g nie wywarło istotnego wpływu na zmianę konstelacji hormonalnej, w której nadal najbardziej charakterystyczne pozostawało bardzo niskie stężenie FT3 (1,33 pg/ml). Dlatego po półrocznym leczeniu tabletkami LT4 zdecydowano o zmianie na preparat płynnej LT4 (88  $\mu$ g/dziennie), co spowodowało po kilku tygodniach normalizację stężenia FT3 (wartości normalne niskie — 2,2 pg/ml) oraz wzrost stężenia FT4 (wartości normalne wysokie — 1,68 ng/dl). Stężenie TSH pozostawało niezmiennie niskie (< 0,05 IU/l), co jest typowe dla niedoczynności przysadki. Przede wszystkim jednak, od początku pobierania płynnej formy LT4 pacjentka zgłosiła znaczne polepszenie ogólnego samopoczucia i jakości życia, co w sposób bezpośredni wiązała z przyjmowaniem preparatu płynnej LT4. Dowodzi to, że w przypadkach wtórnej niedoczynności tarczycy i niedoboru bądź braku TSH szybsze wchłanianie preparatu płynnej LT4 zapewnia efektywniejsze powstawanie T3 w procesie monododynacji, co doprowadza stopniowo do normalizacji stężenia tego hormonu.

### Bezpieczeństwo terapii

Chorzy nie zgłaszali żadnych działań niepożądanych podczas terapii płynną LT4. Jedna osoba skarżyła się na nieprzyjemny smak leku.

## Dyskusja i przegląd doniesień

W niniejszej pracy przedstawiono 31 przypadków chorych, u których udało się osiągnąć eutyreozę za pomocą preparatu LT4 w formie płynnej. Grupa ta jest dość niejednorodna, obejmuje chorych z różną etiologią niedoczynności tarczycy, chorobami współistniejącymi lub ich brakiem, politerapią oraz różnym stylem życia i stopniem przestrzegania zaleceń, które mogły mieć negatywny wpływ na wyniki leczenia LT4 w tabletkach.

Efekty zmiany formy LT4 z tabletek na równoważną dawkę leku w formie płynnej były oceniane w licznych badaniach prospektywnych przeprowadzonych wśród pacjentów bez czynników mogących zmienić wchłanianie LT4 [18], jak również u chorych z czynnikami mającymi taki wpływ [19–23]. Badania te zostały wybrane i przeanalizowane w metaanalizie autorstwa Virilli i wsp. [24]. We wszystkich badaniach stężenie TSH znacznie obniżało się po zmianie terapii z tabletek LT4 na preparat LT4 w formie płynnej. Warto zauważyć, że średnia różnica między wartościami TSH uzyskanymi podczas terapii LT4 w postaci tabletek i płynu była najwyraźniejsza u pacjentów, którzy przeszli operację bariatryczną (5,7)



[19] oraz u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi stosowaniem suplementów wapnia i żelaza (5,53) [20], co wskazuje, że wymierne korzyści kliniczne uzyskano dzięki ulepszonym właściwościom farmakokinetycznym płynnego preparatu LT4. Inna metaanaliza [25] ośmiu badań, obejmująca cztery badania nie analizowane przez Virilli i wsp. [24] wykazała jednak przewagę LT4 w formie płynnej u chorych z zaburzeniami wchłaniania poddanych terapii substytucyjnej lub supresyjnej, natomiast nie dowiodła istotnych różnic u pacjentów bez zaburzeń wchłaniania. Z kolei Fallahi i wsp. [18] wykazali istotną redukcję stężenia TSH u pacjentów z chorobą Hashimoto i pooperacyjną niedoczynnością tarczycy, u których nie stwierdzono nieprawidłowego wchłaniania LT4.

W naszym badaniu stosowanie płynnej LT4 pozwoliło znormalizować stężenie TSH u pacjentów bez stwierdzonych znanych czynników mogących powodować zaburzeń wchłaniania LT4, a także u pacjentów z malabsorpcją: z bypassem żołądkowym (Pacjentka 2), częściową resekcją jelita cienkiego i grubego (Pacjentka 14), twardziną układową (Pacjentka 16), nietolerancją glutenu (Pacjentka 3), celiakią (Pacjentka 9, Pacjentka 23), zapaleniem żołądka (Pacjentka 27) i politerapią (Pacjentka 19, Pacjentka 27, Pacjentka 29). Wśród wielu przyczyn złego wchłaniania LT4 należy również wymienić nietolerancję substancji pomocniczych zawartych w tabletkach [7, 26]. Tirosint-SOL to pierwszy bezalkoholowy płynny preparat LT4, zawierający tylko substancję czynną, glicerynę i wodę, co minimalizuje ryzyko wystąpienia alergii lub nietolerancji na substancje pomocnicze. Z uwagi na fakt, iż wielu pacjentów może mieć zdiagnozowane i niezdiagnozowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nietolerancje i alergie, gruntowny wywiad medyczny przed rozpoczęciem terapii LT4 ma kluczowe znaczenie [27].

Co ważne, problemy z uzyskaniem dostatecznej kontroli stężenia hormonów tarczycy występują nie tylko w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi czy przyjmujących jednocześnie leki innego rodzaju, ale także tych, którzy nie są w stanie stosować się do zaleceń przyjmowania leku na 30–60 minut przed śniadaniem. Pseudozaburzenia wchłaniania (niestosowanie się pacjenta do zaleceń) są coraz częściej uznawane za główną przyczynę niepowodzenia terapii pomimo stosowania wysokich dawek LT4 [26]. Trimboli i wsp. [28] stwierdzili, że LT4 w postaci kapsułki żelowej i płynnej jest skuteczne niezależnie od odstępu czasowego pomiędzy podaniem leku a spożyciem śniadania i zasugerowali rozważenie tych postaci leku jako terapii pierwszego rzutu u chorych z niedoczynnością tarczycy. Według ostatnio uzyskanych danych farmakokinetycznych, LT4 w postaci płynnej wykazuje podobną dostępność biologiczną, niezależnie od tego,

czy jest przyjmowany 30 czy 15 minut przed wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniem [13], co może znacznie poprawić wyniki leczenia pacjentów z niedoczynnością tarczycy, zwłaszcza tych, którzy nie przestrzegają ściśle zaleceń lekarskich. Podejście to znajduje odzwierciedlenie w sytuacji Pacjentki 4, która preferowała lek w postaci płynnej i osiągnęła analogiczny wynik kliniczny przy zmniejszonej dawce LT4 w formie płynnej w porównaniu z tabletką. Bazując na obszernej analizie piśmiennictwa Virilli i wsp. [29] zaproponowali algorytm leczenia, zalecając stosowanie płynnych preparatów LT4 zgodnie z preferencjami pacjenta, ale także u chorych leczonych wieloma lekami, z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, nietolerancją substancji pomocniczych oraz w specyficznych grupach chorych (niemowlęta, nieprzytomni, karmieni dojelitowo, niezdolni do przełykania, kobiety w ciąży).

Warto zwrócić uwagę, iż kwestia jakości życia pacjentów zyskuje coraz większą uwagę i jest coraz częściej postrzegana jako główny cel terapii. Niezadowolone z leczenia LT4 [6] oraz niska jakość życia [4, 5] były często zgłaszane przez pacjentów cierpiących na niedoczynność tarczycy. Sugeruje to pojawiającą się potrzebę rozwoju nowych metod leczenia [4], co potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych wśród polskich endokrynologów [30]. Terapia nowym płynnym preparatem LT4 może poprawić jakość życia pacjentów w kilku aspektach. Po pierwsze, dane uzyskane niedawno w warunkach codziennej praktyki lekarskiej wykazały (oprócz zwiększonego stężenia FT4 i SHBG oraz obniżonego stężenia cholesterolu frakcji LDL) wzrost jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza ThyPRO u pacjentów z niedoczynnością tarczycy w stanie eutyreozy leczonych LT4 w formie płynnej w porównaniu z postrzeganą jakością życia podczas terapii LT4 w tabletkach [14]. ThyPRO został opisany jako najbardziej trafny i wiarygodny kwestionariusz oceny jakości życia dla niedoczynności tarczycy [6] i jest zwalidowany w języku polskim [31]. Jakość życia poprawiła się w 12 z 12 badanych kategorii u pacjentów z pierwotną niedoczynnością tarczycy oraz w 10 z 12 u pacjentów z centralną niedoczynnością tarczycy [14]. Poza tym, jak sugerują Ducharme i wsp. [13], leczenie LT4 w postaci płynnej mogłoby pozwolić na skrócenie z 30 do 15 minut odstępu między podaniem LT4 a spożyciem pokarmu, ponieważ farmakokinetyka płynnej LT4 jest podobna w obu schematach przyjmowania. W związku z tym większa wygoda terapii może poprawić współpracę pacjentów z lekarzem i adherencję.

Szczególnie ważną populację stanowią kobiety w ciąży ze względu na zwiększone zapotrzebowanie na LT4 spowodowane czynnikami hormonalnymi, potencjalne powikłania ciąży i opóźnienia rozwojowe niemowląt wynikające ze zmniejszonego stężenia FT4,

a także ze względu na nudności/wymioty, które mogą ograniczać przyjmowanie leku. W retrospektywnym badaniu z udziałem ciężarnych z niedoczynnością tarczycy, kobiety leczone LT4 w formie płynnej istotnie rzadziej wymagały dostosowania dawki niż te przyjmujące lek w tabletkach [32].

Płynny preparat LT4 może być również pomocny w prowadzeniu spersonalizowanej terapii u niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy [33]. Biorąc pod uwagę wąski indeks terapeutyczny LT4 i niską masę ciała niemowląt, dawkowanie leku powinno być szczególnie precyzyjne w tej grupie chorych. Jednak minimalna dawka 13 µg płynnej LT4 może być trudna do podzielenia na dokładnie określone mniejsze dawki w przypadku potrzeby zastosowania jej u wcześniaków. Forma leku powinna jednak umożliwiać jego wygodne podawanie. Preparaty LT4 przygotowywane w aptekach mogą nie zapewniać dokładnych i stabilnych stężeń leków [34], dlatego nadal poszukiwane są optymalne rozwiązania.

W badaniu 78 niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy płynna LT4 obniżała wartości stężenia TSH po 7–10 dniach i 6–8 miesiącach terapii w porównaniu do tabletek [35]. Wynik innego badania z udziałem mniejszej grupy chorych wykazał szybszą normalizację TSH, ale również sugerował zwiększone ryzyko nadmiernego leczenia noworodków z ciężką niedoczynnością tarczycy przyjmujących płynną LT4 w porównaniu z dziećmi leczonymi tabletkami, co podkreśla potrzebę zindywidualizowanego podejścia i dokładnego monitorowania terapii [36]. W naszym badaniu stosowanie płynnej LT4 umożliwiło obniżenie w ciągu zaledwie niecałych dwóch tygodni stężenia TSH z 294,9 mIU/l do 2,31 mIU/l u noworodka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy.

Chociaż bezpieczeństwo i skuteczność płynnego preparatu LT4 oceniano w licznych badaniach i sytuacjach klinicznych, niniejsze doniesienie jest jednym z pierwszych na temat nowej, bezalkoholowej, płynnej postaci LT4, zawierającej tylko L-tyroksynę, glicerol i wodę. Dotychczas wyniki leczenia bezalkoholowym preparatem LT4 w postaci płynnej opisano w jednoosobowym badaniu pacjentów z pierwotną i centralną niedoczynnością tarczycy [14] i w studiach przypadku noworodka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy i trisomią 21 [37], pacjentki z celiakią i chorobą Addisona [38], pacjentów z celiakią, ciężarnej pacjentki z pooperacyjną niedoczynnością tarczycy, pacjentki z pooperacyjną niedoczynnością tarczycy z powodu choroby Gravesa-Basedowa [39] oraz u pacjentki z zespołem złego wchłaniania wynikającym z wielu zaburzeń żołądkowo-jelitowych [40]. Nasze wyniki wydają się być zgodne z poprzednimi doniesieniami, sugerującymi potencjalne korzyści z leczenia nową

formułą LT4, nie są jednak wolne od pewnych ograniczeń. Badana populacja jest wysoce niejednorodna pod względem etiologii niedoczynności tarczycy, wieku, chorób współistniejących i czasu trwania obserwacji. Z tego powodu nie byliśmy w stanie przeprowadzić analizy statystycznej uzyskanych danych. Ponadto, brak grupy porównawczej uniemożliwił wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji. Z drugiej strony, taki układ badania odzwierciedla realia praktyki klinicznej i jest wolny od błędów związanych z doбором grupy badanej, co ma miejsce w niektórych badaniach ze ścisłymi kryteriami włączenia i wyłączenia.

## Wnioski

Biorąc pod uwagę mnogość czynników zaburzających wchłanianie LT4, takich jak: brak współpracy ze strony pacjenta, współistniejące choroby przewodu pokarmowego, infekcje, alergię (zdiagnozowane lub nierozpoznane) oraz interakcje z pokarmem lub innymi przyjmowanymi lekami, czy niską jakość życia, terapia niedoczynności tarczycy płynną LT4 wydaje się być szczególnie skuteczną opcją terapeutyczną i może być traktowana jako leczenie z wyboru.

## Zgoda Komisji Bioetycznej

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej ICZMP w Łodzi (nr 72/2021).

## Podziękowania

Autorzy dziękują IBSA Poland i Proper Medical Writing za wsparcie w przygotowaniu manuskryptu.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują współpracę z firmami: M.R. — Novartis, Pfizer, Ipsen, Berlin-Chemie Menarini, Genzyme, Merck, IBSA; A.B. — Pfizer, Ipsen, IBSA, NovoNordisk, Eli Lilly, Sandoz; M.M.B. jest zatrudniona w Dziale Medycznym IBSA Poland; M.G.C. — Berlin-Chemie Menarini, Merck, IBSA; A.H.D. — IBSA, Pfizer, Ipsen, Recordati, Merck, Berlin-Chemie/Menarini; B.K.K. — Novartis, Pfizer, Ipsen, Recordati, Merck, IBSA; A.S. — Berlin-Chemie Menarini, IBSA, Ipsen, Recordati, Merck; W.Z. — Novartis, Pfizer, Ipsen, Recordati, Merck, IBSA; A.L. deklaruje brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423323/).
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 489–499, doi: [10.1210/jcem.87.2.8182](https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182), indexed in Pubmed: [11836274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836274/).
3. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40(12): 1289–1301, doi: [10.1007/s40618-017-0706-y](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0706-y), indexed in Pubmed: [28695483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28695483/).
4. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid.* 2018; 28(6): 707–721, doi: [10.1089/thy.2017.0681](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0681), indexed in Pubmed: [29620972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620972/).

5. Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, et al. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: An online survey by the british thyroid foundation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; 94(3): 513–520, doi: [10.1111/cen.14340](https://doi.org/10.1111/cen.14340), indexed in Pubmed: [32978985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978985/).
6. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(4): 230–242, doi: [10.1038/s41574-021-00625-8](https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8), indexed in Pubmed: [35042968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042968/).
7. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476027/).
8. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266247/).
9. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783053/).
10. Castellana M, Castellana C, Giovannella 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/).
11. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D*. 2016; 16(1): 53–68, doi: [10.1007/s40268-015-0116-6](https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6), indexed in Pubmed: [26689565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689565/).
12. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154888/).
13. Ducharme M, Scarsi C, Bettazzi E, et al. A Novel Levothyroxine Solution Results in Similar Bioavailability Whether Taken 30 or Just 15 Minutes Before a High-Fat High-Calorie Meal. *Thyroid*. 2022; 32(8): 897–904, doi: [10.1089/thy.2021.0604](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0604), indexed in Pubmed: [35469428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35469428/).
14. Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Raczkiwicz D, et al. Improvements in Quality of Life and Thyroid Parameters in Hypothyroid Patients on Ethanol-Free Formula of Liquid Levothyroxine Therapy in Comparison to Tablet LT4 Form: An Observational Study. *J Clin Med*. 2021; 10(22), doi: [10.3390/jcm10225233](https://doi.org/10.3390/jcm10225233), indexed in Pubmed: [34830515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830515/).
15. Jarzab B, Dedećus M, Lewiński A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients - Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol*. 2022; 73(2): 173–300, doi: [10.5603/EPa2022.0028](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0028), indexed in Pubmed: [35593680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35593680/).
16. Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Müldner M, Ruchala M, et al. Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology [Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego]. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(5): 425–488, doi: [10.5603/EPa2021.0089](https://doi.org/10.5603/EPa2021.0089), indexed in Pubmed: [34855189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34855189/).
17. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3): 315–389, doi: [10.1089/thy.2016.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457), indexed in Pubmed: [28056690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056690/).
18. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721663/).
19. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27272506/).
20. Benvenega S, Di Bari F, 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28155174/).
21. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259910/).
22. Brancato D, Scorsone A, Saura G, et al. Comparison of TSH Levels with Liquid Formulation Versus Tablet Formulations of Levothyroxine in the Treatment of Adult Hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2014; 20(7): 657–662, doi: [10.4158/EP13418.OR](https://doi.org/10.4158/EP13418.OR), indexed in Pubmed: [24449674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24449674/).
23. Vita R, Di Bari F, 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151692/).
24. Virili C, Giovannella 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/).
25. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572710/).
26. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol*. 2012; 63(4): 318–323, indexed in Pubmed: [22933169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933169/).
27. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963820/).
28. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, et al. Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020: 4524759, doi: [10.1155/2020/4524759](https://doi.org/10.1155/2020/4524759), indexed in Pubmed: [32184819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184819/).
29. 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/).
30. Bednarczuk T, Attanasio R, Hegedüs L, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS\* questionnaire survey of Polish physicians. \*THESIS: Treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(4): 357–365, doi: [10.5603/EPa2021.0048](https://doi.org/10.5603/EPa2021.0048), indexed in Pubmed: [34010443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010443/).
31. Sawicka-Gutaj N, Watt T, Sowiński J, et al. ThyPROpl — The Polish version of the thyroid-specific quality of life questionnaire ThyPRO. *Endokrynol Pol*. 2015; 66(4): 367–380, doi: [10.5603/EP2015.0047](https://doi.org/10.5603/EP2015.0047), indexed in Pubmed: [26323475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323475/).
32. 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/).
33. Kucharska AM, Beń-Skowronek I, Walczak M, et al. Congenital hypothyroidism - Polish recommendations for therapy, treatment monitoring, and screening tests in special categories of neonates with increased risk of hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(5): 536–547, doi: [10.5603/EP2016.0062](https://doi.org/10.5603/EP2016.0062), indexed in Pubmed: [27828692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828692/).
34. Meyer LM, Stephens K, Carter CA, et al. Stability and consistency of compounded oral liquid levothyroxine formulations. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2020; 60(6): e168–e172, doi: [10.1016/j.japh.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.japh.2020.05.014), indexed in Pubmed: [32591200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591200/).
35. 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/).
36. 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/).
37. Feldt MM. Delayed Diagnosis of Congenital Hypothyroidism in a Child with Trisomy 21 and Biotinidase Deficiency and Successful Use of Levothyroxine Sodium Oral Solution. *Case Rep Endocrinol*. 2020; 2020: 8883969, doi: [10.1155/2020/8883969](https://doi.org/10.1155/2020/8883969), indexed in Pubmed: [33425403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33425403/).
38. Asamoah E. Levothyroxine sodium oral solution to control thyroid function in a patient with hypothyroidism and celiac disease. *Clin Case Rep*. 2021; 9(5): e04170, doi: [10.1002/ccr3.4170](https://doi.org/10.1002/ccr3.4170), indexed in Pubmed: [34094556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34094556/).
39. Ruchala M. Increased efficacy of hypothyroidism control with liquid levothyroxine [Większa skuteczność lewotyrosyn w postaci płynnej w wyrównywaniu niedoczynności tarczycy]. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(3): 271–275, doi: [10.5603/EPa2021.0049](https://doi.org/10.5603/EPa2021.0049), indexed in Pubmed: [34292578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292578/).
40. Bohinc Henderson B. Levothyroxine Sodium Oral Solution Normalizes Thyroid Function in a Patient with Hashimoto's Disease, Gastritis, Diabetic Gastroparesis, and Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Int Med Case Rep J*. 2021; 14: 627–632, doi: [10.2147/IMCRJ.S326481](https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S326481), indexed in Pubmed: [34557042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34557042/).

