

LA FORMULAZIONE LIQUIDA DI L-TIROXINA A COLAZIONE: ERRORE?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La levotiroxina sodica (L-T₄) è uno dei farmaci più prescritti al mondo.

Il sale sodico della tiroxina (T₄), abitualmente prescritto nella formulazione solida in compresse, è praticamente identico all'ormone naturale, ma richiede una fase di dissoluzione del farmaco, cioè di solubilizzazione per dissociazione dagli eccipienti in fase solida, che ne consenta il passaggio della membrana intestinale e quindi in circolo. Il farmaco viene assorbito nell'intestino tenue (nel duodeno per il 21%, nel digiuno per il 45% e nell'ileo per il 34%) esponenzialmente nella prima ora dopo l'assunzione orale della preparazione in compresse e poi in misura minore nelle due ore successive. **Il processo di assorbimento è significativamente influenzato da (1,2):**

- **cibo**, compresa l'assunzione di caffè, e particolarmente fibre o soia;
- **condizioni riducenti l'acidità gastrica**, fondamentale per rimuovere lo ione sodio dalla molecola di partenza della T₄ riportandola alla forma nativa e liposolubile;
- uso di **farmaci interferenti** (soprattutto anti-acidi, preparati contenenti calcio e ferro, colestiramina);
- condizioni di **malassorbimento** (celiachia, intolleranza al lattosio e parassitosi tra le più comuni);
- **diversa bioequivalenza tra preparazioni di L-T₄** che, a parità di principio attivo, possono avere una differenza negli eccipienti e nei processi di produzione in grado di condizionarne la farmacocinetica.

Il cibo, in particolare, mischiandosi alla T₄ nel tubo gastro-enterico, ne riduce significativamente l'assorbimento soprattutto della quota duodenale. L'attesa di mezz'ora abitualmente suggerita tra l'assunzione della L-T₄ e la colazione (anche la semplice assunzione del caffè) potrebbe non essere sufficiente a evitare questa interferenza, a causa dei lunghi tempi di dissoluzione del farmaco in forma solida. Questa attesa costituisce un'importante causa di mancata o ridotta aderenza dei pazienti alla terapia con L-T₄.

Un sostanziale avanzamento nella soluzione di tutti questi problemi è rappresentato dalla **formulazione orale liquida della T₄**, dal momento che il principio attivo è già in soluzione e l'assorbimento del farmaco avviene in maniera sensibilmente più rapida poiché non ha bisogno della fase di dissoluzione gastrica. Questo aspetto **può consentire una netta riduzione dei tempi di attesa tra l'assunzione del farmaco e la prima colazione**. Infatti, quando il cibo arriva nell'intestino tenue l'assorbimento della T₄ nella formulazione liquida è già in gran parte avvenuto. Inoltre, viene virtualmente eliminata l'influenza dell'acidità gastrica e delle sue variazioni e ridotta quella dell'interferenza di altri farmaci assunti concomitantemente.

Cappelli et al. (3) hanno recentemente pubblicato uno studio condotto su 54 pazienti ipotiroidei in terapia con L-T₄ sodica in forma liquida, che assumevano il farmaco a colazione erroneamente insieme al caffè (13 pazienti) o con acqua seguita dal caffè dopo pochi minuti (41 pazienti). Gli Autori hanno quindi indagato l'effetto della modalità "scorretta" di assunzione del farmaco sui valori di TSH, FT₃ e FT₄, confrontandoli, a distanza di 3 e 6 mesi, con gli effetti dell'assunzione "corretta" del farmaco (cioè almeno 30 minuti prima della colazione e del caffè) mantenendo dosaggio e formulazione. Il risultato è stato che non hanno rilevato alcuna differenza statisticamente significativa per nessuno dei 3 parametri riportati (tabella).

	Assunzione della dose sostitutiva di L-T ₄		
	Con la colazione	30' prima colazione	
		3 mesi	6 mesi
TSH (mU/L)	2.5±1.1	2.5±1.1	2.4±1.1
FT ₄ (pg/mL)	12.4±2.4	12.5±2.4	12.3±2.1
FT ₃ (pg/mL)	3.4±0.6	3.4±0.6	3.3±0.5

Non sono indicate le patologie tiroidee causa dell'ipotiroidismo per cui i pazienti erano in terapia con L-T₄, né la composizione della colazione durante il periodo dello studio, né è stato fatto un confronto con un gruppo di pazienti che assumevano analogamente L-T₄ in formulazione solida "erroneamente" prima della colazione. Come possibile ulteriore spiegazione di questi dati gli Autori citano la maggiore stabilità della formulazione liquida rispetto a quella solida alle alte temperature del caffè. Ad ogni modo questo studio conferma i dati di Vita et al. (4) raccolti in 8 volontari, in cui le capsule molli sembravano ridurre il malassorbimento della L-T₄ indotto dal caffè. Questo nuovo risultato fa **prevedere un migliore assorbimento della formulazione liquida** anche nelle comuni condizioni di **malassorbimento**, così come l'impiego della formulazione liquida di L-T₄ potrebbe essere utile in **particolari categorie di pazienti**, con disfagia o con idiosincrasia per l'assunzione di compresse (soprattutto bambini), intolleranza per gli eccipienti e scarsa *compliance* per la terapia, pazienti alimentati per sondino naso-gastrico.

In conclusione, le formulazioni liquide di L-T₄ potrebbero permettere di migliorare la *compliance* terapeutica, eliminando o riducendo l'influenza delle interferenze alimentari e farmacologiche. Ulteriori rigorosi studi di farmacocinetica potranno chiarire i fini meccanismi alla base di queste osservazioni e della diversa bioequivalenza ed eventualmente del diverso fabbisogno individuale di differenti formulazioni di L-T₄.

Bibliografia

1. Benvenga S, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* [2008, 18: 293-301](#).
2. Perez CL, et al. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid* [2013, 23: 779-84](#).
3. Cappelli C, et al. Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? *Eur J Endocrinol* [2013, \[Epub ahead of print October 12, 2013 EJE-13-0693\]](#).
4. Vita R, et al. A novel formulation of L-thyroxine (L-T₄) reduces the problem of L-T₄ malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* [2013, 43: 154-60](#).
5. Commissione Farmaci AME. Terapia con levotiroxina: condizioni fisiopatologiche e farmacologiche interferenti con l'assorbimento. *AME news farmaci* [n 27/2013](#).