

LA FORMULAZIONE ORALE LIQUIDA DI L-TIROXINA RIDUCE L'INTERFERENZA DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA NELLA TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La levo-tiroxina sodica (L-T₄) sintetica per os e gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono tra i farmaci più prescritti al mondo e numerosi pazienti li assumono in maniera concomitante. Il pH gastrico ottimale è determinante per la dissoluzione della compressa di L-T₄ e per rimuovere lo ione sodio dalla molecola di partenza, in modo da riportarla alla forma nativa e liposolubile; d'altra parte l'assunzione cronica di PPI interferisce con il corretto assorbimento della tiroxina aumentando il pH gastrico (1,2).

Di recente in uno **studio di coorte prospettico osservazionale**, R. Vita e coll. (3) hanno valutato se la formulazione liquida di L-T₄ fosse capace di correggere tale interferenza in **24 pazienti ambulatoriali consecutivi** (18 F; età: 56.2 ± 14.5 anni) con un **follow-up medio di 23.7 ± 11.9 settimane**. In 14 pazienti la terapia con L-T₄ in compresse era sostitutiva (Sos), in 10 TSH-soppressiva (Sop).

I **criteri di inclusione** dello studio erano:

- TSH non a *target* (superiore al valore massimo del *range* di normalità nel gruppo Sos; non soppresso nel gruppo Sop) in almeno 2 prelievi durante terapia concomitante con L-T₄ in compresse e PPI;
- aderenza alla terapia con entrambi i farmaci;
- uso dello stesso *brand* di L-T₄ e stesse abitudini di assunzione di L-T₄ e PPI per tutto lo studio (L-T₄ con acqua fino a 30 minuti prima dei PPI e 60 minuti prima della colazione);
- uso dello stesso laboratorio e dello stesso *kit* di dosaggio del TSH;
- assenza di altri farmaci interferenti con l'assorbimento della L-T₄ o in grado di aumentarne il fabbisogno;
- indicazione corretta all'uso dei PPI (reflusso gastro-esofageo o gastrite con negatività degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche e della ricerca dell'antigene fecale di HP).

La formulazione solida di L-T₄ è stata sostituita con quella liquida (flaconcini monodose) allo stesso dosaggio. I valori di TSH sono stati determinati almeno 8 settimane dopo lo *switch* e dopo altre 8 settimane, al mattino a digiuno e prima dell'ingestione della L-T₄.

I **risultati** dello studio sono stati statisticamente significativi (tabella).

| Variazioni dei risultati in relazione alla formulazione di L-T ₄ | | | | | |
|---|--------------------------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|
| | | Terapia sostitutiva | | Terapia soppressiva | |
| | | Solida | Liquida | Solida | Liquida |
| TSH (mU/L) | Valori assoluti | 5.4 ± 4.3 | 1.7 ± 1.0* | 2.1 ± 2.7 | 0.1 ± 0.3* |
| | ≤ 4.12 (% del numero di misurazioni) | 47.2% | 96.7%* | | |
| | ≤ 2.5 (% del numero di misurazioni) | 25% | 80%* | | |
| | ≤ 0.1 (% del numero di misurazioni) | | | 0% | 74.3%* |

*p < 0.0001

Il fabbisogno di L-T₄ si è ridotto con la formulazione liquida. In 1/14 pazienti del gruppo Sos e in 3/10 pazienti del gruppo Sop. In 6 pazienti, che avevano ripreso spontaneamente la formulazione solida in compresse, il TSH è nuovamente aumentato.

Pur tenendo presente che non sono note la durata della terapia con L-T₄ in formulazione solida e l'entità dell'ipotiroidismo di partenza, possibili fattori confondenti, lo studio dimostra che nei pazienti in terapia concomitante con PPI **la formulazione liquida migliora nettamente l'assorbimento della L-T₄** rispetto a quella solida.



In conclusione,

1. i PPI riducono l'efficacia della terapia con L-T₄ in formulazione solida in compresse;
2. **la formulazione orale liquida di L-T₄ supera questa interferenza**, poiché il principio attivo, già in soluzione, non richiede la fase di dissoluzione gastrica. È ipotizzabile un effetto analogo anche da parte della formulazione in capsule molli (4);
3. sarà utile definire l'eventuale variazione del fabbisogno individuale di tiroxina utilizzando le diverse formulazioni del farmaco e in differenti condizioni cliniche, per raggiungere una **terapia sempre più personalizzata**, sicura ed efficace, con necessità di un minor numero di controlli e conseguente **risparmio di risorse** per il sistema sanitario.

Bibliografia

1. Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med [2006, 354: 1787-95](#).
2. Sachmechi I, et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. Endocr Pract [2007, 13: 345-9](#).
3. Vita R, 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: 4481-6](#).
4. Santaguida MG, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine [2015, DOI: 10.1007/s12020-014-0476-7](#).