

TERAPIA CON LEVOTIROXINA: CONDIZIONI FISIOPATOLOGICHE E FARMACOLOGICHE INTERFERENTI CON L'ASSORBIMENTO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La terapia con ormoni tiroidei è una delle più utilizzate al mondo e nel nostro paese è la prima tra i preparati ormonali.

Le formulazioni di tiroxina in commercio presentano alcuni vantaggi:

- la lunga emivita (circa 7 giorni in condizione di eutiroidismo, ma fino a 9-10 giorni in caso di ipotiroidismo o gravidanza), che evita problematiche importanti in caso di sporadiche inosservanze nell'assunzione giornaliera;
- la possibilità con la sola somministrazione di T4, grazie all'azione delle desiodasi che trasformano la T4 in T3, di raggiungere e mantenere concentrazioni ematiche costanti anche di T3 che rappresenta l'ormone attivo.

Tuttavia, esistono diversi fattori che possono condizionare il destino metabolico del farmaco, dalle modalità con cui viene introdotto nell'organismo, fino all'aggancio con i suoi recettori.

Modalità di somministrazione

Il primo fondamentale requisito per un ottimale assorbimento della tiroxina orale è la sua giusta modalità di somministrazione. Il **cibo** rappresenta il primo interferente negativo sull'assorbimento dell'ormone, che è massimale nei primi 60 minuti dalla sua assunzione. Anche la semplice tazza di caffè assunta a ridosso dell'assunzione della tiroxina può alterarne l'ottimale assorbimento. Non è chiaro se ciò dipenda dalla necessità di mantenere un pH gastrico ottimale, che non sia alterato dal cibo, o da una diretta interferenza sull'assorbimento a livello dell'intestino. Questo è il vero sito di assorbimento, a livello del digiuno e del primo tratto dell'ileo, per cui l'assorbimento avviene tra la prima e la terza ora dopo l'ingestione (iniziale picco di assorbimento alla 1° ora, seguito dal raggiungimento del plateau) che giustifica una variabilità di assorbimento tra il 62 e l'82% della dose ingerita.

Il **pH gastrico** ottimale è fondamentale per rimuovere lo ione sodio dalla molecola di partenza della T4, riportandola alla forma nativa e liposolubile. Alcuni studi hanno dimostrato come la dose giornaliera del farmaco divenga più bassa se il farmaco è assunto rigorosamente a digiuno, attendendo almeno un'ora prima dell'ingestione di cibi solidi o liquidi, compreso il solo caffè. Per "**assunzione a digiuno**" non si intende necessariamente l'assunzione mattutina, ma che lo stomaco del paziente sia realmente vuoto. Infatti, è stato dimostrato che l'assunzione serale dell'ormone migliora la funzionalità della tiroide risultando più vicina alla fisiologia dell'organismo.

Farmaci interferenti con l'effetto della Tiroxina

Sono numerosi e vanno ricordati i seguenti.

- 1) **Ipolipemizzanti** (colestiramina e colestipolo): riducono l'assorbimento della T4 dall'intestino al sangue; è bene far passare almeno 4-5 ore dalla loro assunzione rispetto a quella della tiroxina.
- 2) **Anti-acidi, inibitori di pompa protonica**, preparati a base di **ferro**, farmaci contenenti **calcio e alluminio**: interferiscono con la fase gastrica della tiroxina e ne possono ostacolare il successivo assorbimento a livello intestinale; per tale motivo è bene dilazionare di almeno tre ore la loro assunzione rispetto alla tiroxina.
- 3) **Contraccettivi orali** o soli **estrogeni**: possono aumentare il fabbisogno di tiroxina a causa dell'aumento delle concentrazioni della proteina TBG che lega gli ormoni tiroidei; potrebbe quindi essere necessario adottare degli aggiustamenti posologici in corso di concomitanza di assunzione.
- 4) **Anti-epilettici** (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale): accelerano il catabolismo epatico della tiroxina per effetto sulle desiodasi, essendo in grado, potenzialmente, di ridurre l'efficacia.
- 5) **Rifampicina**: agisce con le stesse modalità degli anti-epilettici.
- 6) **Amiodarone e propranololo**: possono ritardare il catabolismo della tiroxina a livello epatico, prolungandone l'efficacia nel tempo.
- 7) **L'anti-depressivo sertralina e gli anti-malarici cloroquina e proguanile**: riducono l'efficacia della levotiroxina e aumentano il livello sierico del TSH.

Interferenze della Tiroxina sulla farmacocinetica di altri farmaci

1) **Derivati cumarinici:** la levotiroxina può aumentare l'azione dei derivati cumarinici a causa della competizione di legame per l'albumina sierica. In concomitanza di trattamento è necessario monitorare regolarmente i fattori della coagulazione, abbassando eventualmente il dosaggio dell'anti-coagulante.

Situazioni che richiedono modificazioni del dosaggio della tiroxina		
Aumentare il dosaggio	Ridotto assorbimento	Alterata acidità gastrica (infezione da H. Pylori, gastrite atrofica) Malassorbimento (celiachia, sindrome dell'intestino corto) Assunzione di fibre vegetali, alimenti a base di soia
	Aumentato fabbisogno	Aumento di peso Gravidanza
Ridurre il dosaggio	Ridotto fabbisogno	Calo ponderale Uso di androgeni
	Ridotta <i>clearance</i> della T4	Età avanzata

Bibliografia

Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake - a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med [2010, 170: 1996-2003](#).