



Заместительная терапия гипотиреоза в отдельных группах пациентов

Моргунова Т.Б., Рыжкова Е.Г., Строкова М.И., Фадеев В.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. При развитии манифестного гипотиреоза показано назначение заместительной терапии левотироксином. Современные таблетированные препараты левотироксина обеспечивают удобство приема и простоту подбора дозы препарата. Вместе с тем достаточно большое число пациентов, длительно получающих препараты левотироксина, находятся в состоянии декомпенсации. Причинами ее могут служить низкая приверженность пациента лечению, прием лекарственных препаратов или патология желудочно-кишечного тракта, которые могут влиять на биодоступность левотироксина. Данный обзор посвящен обсуждению проблемы декомпенсации гипотиреоза и влиянию приверженности лечению на эффективность заместительной терапии.

Ключевые слова: гипотиреоз, заместительная терапия, приверженность лечению, декомпенсация гипотиреоза.

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Рыжкова Е.Г., Строкова М.И., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза в отдельных группах пациентов. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 30–35. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-04



Replacement therapy for hypothyroidism in special groups of patients

Morgunova T.B., Ryzhkova E.G., Stroкова M.I., Fadeyev V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases. The replacement therapy with levothyroxine is indicated to all patients with overt hypothyroidism. Modern tablet preparations of levothyroxine provide easy administration, simplicity of selection of the drug dose. At the same time, a fairly large number of patients who have been receiving levothyroxine preparations for a long time are in a state of decompensation. The reasons for decompensation may be low patient adherence, receiving of drugs or gastrointestinal pathology, which can affect the bio-availability of levothyroxine. This review is devoted to the discussion of the problem of decompensation of hypothyroidism and the influence of patient's adherence on the efficacy of replacement therapy.

Key words: hypothyroidism, replacement therapy, treatment adherence, decompensation of hypothyroidism.

For citation: Morgunova T.B., Ryzhkova E.G., Stroкова M.I., Fadeyev V.V. Replacement therapy for hypothyroidism in special groups of patients. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 30–35. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-04

Введение

Распространенность гипотиреоза в популяции достаточно высока: по данным разных авторов, она достигает 7,5–12,3% [1–3]. Всем пациентам с диагностированным манифестным гипотиреозом показана заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Согласно современным рекомендациям, препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза служит левотироксин (L-T4) [4, 5].

Доза L-T4 определяется рядом факторов, прежде всего выраженностью дефицита тиреоидных гормонов, этиологией гипотиреоза и весом пациента, в первую очередь массой безжировой ткани. Заместительная доза L-T4 составляет около 1,5–1,7 мг/кг массы тела в день, что позволяет достичь эутиреоза у большин-

ства пациентов. С учетом достаточно длительного, около 7 суток, периода полувыведения L-T4 можно принимать один раз в день, что обеспечивает стабильный уровень и тироксина (T4), и трийодтиронина (T3) в крови [6]. В сыворотке уровни T4 и тиреотропного гормона (ТТГ) стабилизируются примерно через 6 нед. после назначения заместительной дозы или коррекции дозы L-T4. Поэтому контроль уровня ТТГ целесообразен не ранее, чем через 6–8 нед. В дальнейшем, после нормализации ТТГ, контроль необходим 1 раз в 6–12 мес. [4].

Таким образом, заместительная терапия L-T4 в таблетированной форме удобна, проста и обеспечивает у большинства пациентов достижение и поддержание эутиреоза. Вместе с тем в клинической практике примерно у 20–50% пациентов, принимающих L-T4,

уровень ТТГ находится вне референсного диапазона [2, 7–11].

Среди факторов, приводящих к декомпенсации гипотиреоза, можно выделить прием лекарственных препаратов, влияющих на биодоступность L-T4, изменения веса, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе патологии желудочно-кишечного тракта, а также приверженность пациента лечению.

Таблетированный L-T4 (обычно в виде натриевой соли) растворяется в желудке при низком pH, но всасывается в основном в тонком кишечнике (тощей и подвздошной кишке) в течение 3 ч после приема. Таблетки L-T4 рекомендуется принимать в утренние часы, натощак. Оптимально принимать препарат за 30–40 мин., лучше за 60 мин. до еды, так как при использовании натощак всасывается не менее 70–80% лекарственного средства [6, 12]. Это достаточно простая рекомендация, но 22% пациентов не готовы соблюдать режим приема препарата [13, 14].

Дополнительный контроль адекватности проводимой терапии L-T4 может потребоваться пациентам, которым назначены препараты, влияющие на метаболизм или синтез транспортных белков. Среди таких препаратов эстрогены, андрогены, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, фенитоин. Длительный прием этих препаратов может привести к необходимости увеличения или уменьшения дозы L-T4.

В клинической практике нередко причиной декомпенсации гипотиреоза становится назначение в утренние часы препаратов, которые могут повлиять на всасывание L-T4. Чаще всего это лекарственные средства, в состав которых входят кальция карбонат, железа сульфат. В данном случае рекомендуемый интервал составляет между приемом L-T4 и препаратами кальция и/или железа около 4 ч.

Так, по данным Zamfirescu I. и соавт. при назначении пациентам с компенсированным гипотиреозом карбоната кальция в дозе 1200 мг утром одновременно с L-T4 было отмечено статистически значимое повышение ТТГ. У 20% пациентов уровень этого гормона поднялся выше верхней границы референсного диапазона. После отмены кальция уровень ТТГ восстанавливался до исходного [15].

Низкая приверженность лечению – частая проблема при ведении пациентов с хроническими заболеваниями. По данным Briesacher V.A. и соавт., в течение первого года лекарственной терапии высокий уровень приверженности лечению наблюдался у 72,3% пациентов с артериальной гипертензией, у 68,4% – с гипотиреозом, у 65,4% – с сахарным диабетом 2 типа, у 60,8% – с эпилепсией, у 54,6% – с дислипидемией, у 51,2% – с остеопорозом и у 36,8% – с подагрой. Возраст моложе 60 лет был ассоциирован с более низкой приверженностью лечению при всех заболеваниях,

кроме эпилепсии. Бремя сопутствующих заболеваний и приверженность различались в зависимости от заболевания. Соблюдение режима приема L-T4 может быть затруднительным для пациентов, постоянно получающих другие лекарственные средства, особенно требующие определенных условий приема (например, бисфосфонаты). Закономерно пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов, могут быть менее склонны к соблюдению режима и регулярности приема L-T4 [16].

Также причинами декомпенсации гипотиреоза могут служить и такие объективные факторы, как использование препарата с истекшим сроком годности или несоблюдение условий хранения лекарства (температурного режима и влажности) [4].

Разными авторами были проведены исследования, в которых оценивалась приверженность лечению пациентов с гипотиреозом и основные причины декомпенсации.

Как было показано в исследовании CONTROL Surveillance Project, из 925 пациентов, длительно получающих заместительную терапию L-T4, 51,8% нередко принимают один или несколько препаратов, содержащих кальций (47,5%) или железо (11,9%). Большинство (68%) пациентов более двух раз в неделю употребляют пищу или напитки, которые, как известно, вызывают нарушение всасывания L-T4: продукты с высоким содержанием клетчатки (хлопья из отрубей, брокколи, батончики с клетчаткой, напитки с клетчаткой), соевые продукты. Более 20% больных сообщили о несоблюдении режима приема L-T4 (во время завтрака или позднее в течение дня, в том числе во время обеда или ужина). Многие пациенты (21,5%) принимали L-T4 менее чем за рекомендуемые 30 мин. до еды [17].

По данным наблюдательного исследования, выполненного Kumar R. и соавт., приверженность лечению была высокой только у 32,2% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4, у 40,48% – средняя и у 27,3% пациентов – низкая. Закономерно приверженность лечению оказалась выше у пациентов, регулярно наблюдающихся у эндокринолога. У этих же пациентов отмечался более высокий уровень знаний о заболевании ($p < 0,05$). У мужчин приверженность лечению была выше, чем у женщин. Важно добавить, что у пациентов с длительностью гипотиреоза от 1 до 5 лет приверженность лечению была средней, в то время как пациенты с более длительным анамнезом заболевания характеризовались высоким уровнем приверженности лечению [18].

По данным исследования Vaisman F. и соавт., несмотря на достаточно длительный анамнез гипотиреоза (в среднем 8 лет), только 57,3% пациентов были компенсированы. При этом у 28,3% имела место недостаточная доза L-T4, у 14,4% – избыточная. Компенсация гипотиреоза была лучше у женщин

молодого возраста, хуже — у мужчин старше 50 лет с более низким уровнем образования. 99% пациентов принимали таблетированный L-T4 утром, 89,2% пациентов использовали препарат не менее чем за 30 мин. до завтрака. При этом 40,6% применяли другие лекарственные средства одновременно с LT4 [10].

У пациентов, длительно получающих заместительную терапию L-T4, как низкий, так и высокий уровень ТТГ ассоциирован с риском отдаленных осложнений. Подавленный уровень ТТГ связан с более низкой минеральной плотностью костной ткани, более высокими рисками нарушений ритма и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Стойко повышенный уровень ТТГ сопровождается дислипидемией и ухудшением общего самочувствия, появлением симптомов гипотиреоза. Так, по данным наблюдательного когортного исследования, проведенного Flynn R.W. с соавт., из 17 684 участников на терапии L-T4 у пациентов как с уровнем ТТГ >4,0 мЕд/л, так и с подавленным ТТГ ($\leq 0,03$ мЕд/л) наблюдался более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск, ОР 1,95 (1,73–2,21)), нарушений ритма (ОР 1,80 (1,33–2,44)) и переломов (ОР 1,83 (1,41–2,37)) по сравнению с пациентами в эутиреозе, где аналогичные показатели составили 1,37 (1,17–1,60), 1,6 (1,10–2,33) и 2,02 (1,55–2,62) соответственно [8].

В плане несоблюдения надлежащего режима терапии особенно уязвимыми являются пациенты старшей возрастной группы. Среди факторов, затрудняющих подбор адекватной заместительной дозы L-T4 у таких больных и существенно снижающих их приверженность лечению, особую роль играют полипрагмазия, высокая частота коморбидной патологии и, как следствие, более сложные схемы лечения и более высокий риск снижения когнитивных функций [19]. Кроме того, около 30% пациентов старшего возраста нередко получают препараты, влияющие на биодоступность таблетированных форм L-T4. Причем чаще это женщины (ОР 1,11; 95% ДИ: 1,08–1,15 по сравнению с мужчинами) и, что закономерно, пациенты с сопутствующей патологией (при индексе коморбидности Чарлсона/Дейо ≥ 2 ОР 2,50; 95% ДИ: 2,45–2,54 по сравнению со значением этого показателя, равного 0) [20].

По данным Somwaru L.L. и соавт., из 339 пациентов в возрасте старше 65 лет, получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, у 41% регистрировался низкий уровень ТТГ, у 16% — высокий, и только 43% пациентов были в эутиреозе. При этом фактором риска развития ятрогенного тиреотоксикоза служила низкая масса тела: на каждые 10 кг более низкого веса вероятность низкого ТТГ возрастала на 65% (ОР 1,65; 95% ДИ: 1,31–2,07) [21].

В 1927 г. был впервые синтезирован тироксин, и в дальнейшем стала доступна терапия тиреоид-

ными гормонами в виде синтетического L-T4. С годами использование тиреоидных гормонов резко возросло во всем мире. Например, количество всех форм рецептурных препаратов для заместительной терапии тиреоидными гормонами, отпускаемых в Великобритании, увеличилось более чем вдвое — с примерно 7 млн таблеток в 1998 г. у до примерно 19 млн в 2007 г. Достаточно высокая частота декомпенсации гипотиреоза, несмотря на простоту заместительной терапии таблетированными формами L-T4, нарушение всасывания таблеток при приеме ряда лекарственных препаратов или патологии желудочно-кишечного тракта и ряд других факторов привели к созданию препаратов в виде гель-капсул и жидкой формы L-T4. В ряде стран эти препараты применяются уже на протяжении нескольких лет. И за последние 7–8 лет опубликованы результаты исследований, оценивающие преимущества и недостатки таблетированной и других форм L-T4 при лечении гипотиреоза. В Российской Федерации впервые жидкий левотироксин был зарегистрирован в марте 2024 г.

Наблюдательное исследование, выполненное Bornikowska K. и соавт., стало первой работой, в которой оценивалось качество жизни пациентов с первичным и вторичным гипотиреозом, принимающих жидкие формы L-T4. Первичной конечной точкой в нем служили уровни ТТГ, свободных T3 и T4, вторичной — качество жизни, оценивавшееся с помощью опросника ThyPR O. В исследование вошли 46 пациентов с первичным и 30 со вторичным гипотиреозом. На момент включения участники получали адекватную дозу таблетированной формы L-T4 и были переведены на жидкую форму препарата в эквивалентной дозе. Через 8 нед. терапии отмечалось значимое улучшение качества жизни в обеих группах исследуемых. Уровни свободных T3 и T4 увеличились у всех пациентов, за исключением уровня свободного T3 в группе вторичного гипотиреоза. На фоне терапии жидкой формой L-T4 было выявлено значимо более высокое качество жизни, что, вероятно, обусловлено фармакокинетикой и, как следствие, лучшей всасываемостью препарата, что и отражает более высокие уровни свободных фракций тиреоидных гормонов. Кроме того, наблюдалось снижение глобулина, связывающего половые гормоны, и липопротеидов низкой плотности, что обусловлено действием тиреоидных гормонов на тканевом уровне. Принимая во внимание преимущественно пожизненный характер заместительной терапии гипотиреоза, авторы расценивают показатель качества жизни как важный критерий адекватности заместительной терапии левотироксином, помимо нормализации уровня ТТГ и свT4 [22].

Исследования фармакокинетики левотироксина подтверждают более быстрое всасывание его жидких форм и гель-капсул по сравнению с таблетированны-

ЛИКВАТИРОЛ®

жидкая форма
левотироксина натрия¹

шаг 2 мкг¹

*Все дозировки
в одном флаконе¹*

*Новая форма
для максимальной
точности^{2,3}*



1. ОХЛП Ликватирол®, ЛП-№(004762)-(PI-RU), <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentid=63a43b42fb44f154421a2837&codeId=PMM.01> (дата обращения 18.03.2024) 2. Дата государственной регистрации ЛС «Ликватирол» 01.03.2024. По данным ГРЛС (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) по состоянию на 29.03.2024 года Ликватирол единственное лекарственное средство с МНН Левотироксин натрия в форме раствор для приема внутрь. 3. Согласно данным ГРЛС (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) и инструкциям по медицинскому применению препаратов с МНН «Левотироксин натрия» по состоянию на 29.03.2024 года препарат «Ликватирол» позволяет осуществлять дозировку с наименьшим шагом (2 мкг действующего вещества) за счет жидкой формы; Virili, Camilla et al. "Novel thyroxine formulations: a further step toward precision medicine." Endocrine vol. 66, 1 (2019): 87-94. doi:10.1007/s12020-019-02049-x; Sasha E (2023) Liquid Dosage Forms Provide Improved Drug Stability Compared to Solid Forms. J Pharm Pharm Res. 7:019.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы. Дата выпуска: октябрь 2024. POS-20251021-1682

 **NIZHPHARM**
GROUP

АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
www.nizhpharm.ru

Для просмотра инструкции
по применению
отсканируйте QR код



ми препаратами. Также было показано, что применение таких лекарственных форм дает возможность преодолеть мальабсорбцию, а также взаимодействие препарата с пищей и другими лекарственными средствами. В работах с длительным периодом наблюдения установлено, что при приеме жидких форм легче поддерживается эутиреоз, независимо от наличия у пациента состояний, сопровождающихся мальабсорбцией [23].

Эффективность терапии жидкой формой L-T4 оценивалась в двух метаанализах. В анализ, выполненный Virili С. и соавт., были включены 6 исследований с участием всего 141 пациента, в которых определялась эффективность перевода пациентов, не достигших компенсации на таблетированной форме, на жидкую форму L-T4 в той же дозе. Разница средних значений ТТГ между терапией таблетками и жидким L-T4 составила 4,23 мМЕ/л (95% ДИ: 3,69–4,77, $p < 0,0001$). По данным отдельных исследований, уменьшение уровня ТТГ при смене варианта терапии варьировало в пределах от 1,87 до 5,70 мМЕ/л. В большинстве случаев у пациентов имелись факторы, препятствующие оптимальной абсорбции таблетированной формы L-T4, — прием ингибиторов протонной помпы, препаратов кальция или железа, состояние после бариатрической хирургии. В этой когорте пациентов перевод с таблетированной на жидкую форму L-T4 сопровождался значимым снижением уровня ТТГ [24].

В дальнейшем были опубликованы результаты метаанализа Laurent I. и соавт., в котором авторы

анализировали эффективность таблетированной и жидкой форм L-T4 у пациентов, имеющих факторы нарушения абсорбции препарата, и без них. Согласно полученным результатам, при проведении заместительной или супрессивной терапии в случае наличия факторов мальабсорбции уровень ТТГ оказался ниже у пациентов, принимавших жидкий L-T4, по сравнению с пациентами, получавшими таблетированный L-T4 (разница средних $-2,26$, 95% ДИ: от $-3,59$ до $-0,93$, $p=0,0009$). Однако у пациентов с нормальной абсорбцией препарата значимых отличий по уровню ТТГ между вариантами терапии не наблюдалось (разница средних $0,08$, 95% ДИ: от $-0,31$ до $0,47$, $p=0,69$). Вместе с тем жидкий L-T4 и таблетированный L-T4 не показали статистически значимой разницы в эффективности у пациентов, принимавших заместительную терапию L-T4, без мальабсорбции (MD=0,91, 95% ДИ: от $-0,03$ до $1,86$, $p=0,06$) [25, 26].

Заключение

Опыт применения таблетированных препаратов L-T4 огромен, и в большинстве случаев назначение современных препаратов L-T4 обеспечивает достижение и удержание компенсации гипотиреоза. Вместе с тем в ряде случаев, в частности при несоблюдении режима и правил приема таблетированных форм L-T4 или наличии факторов, препятствующих нормальной абсорбции L-T4, может быть рассмотрен перевод пациента на другие (в том числе жидкие) формы L-T4.

Литература/References

- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JMet al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43(1): 55–68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160(4): 526–34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
- Sichieri R, Baima J, Marante T et al. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66(6): 803–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02816.x.
- 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):1670–751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al. 2013 ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013; 2(4): 215–28. doi: 10.1159/000356507.
- Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. Thyroid. 2013 Jul;23(7):779–84. doi: 10.1089/thy.2012.0435.
- Okosieme OE, Belludi G, Spittle K et al. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. QJM. 2011; 104(5): 395–401. doi: 10.1093/qjmed/hcq222.
- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(1): 186–93. doi: 10.1210/jc.2009-1625.
- 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): 489–99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- Vaisman F, Coeli CM, Ward LS et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. J Endocrinol Invest. 2013; 36(7): 485–88. doi: 10.3275/8810.
- Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002; 57(5): M315–20. doi: 10.1093/gerona/57.5.m315.
- Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. Thyroid. 1995; 5(4): 249–53. doi: 10.1089/thy.1995.5.249.
- Crilly M. Thyroxine adherence in primary hypothyroidism. Lancet. 2004; 363(9420): 1558. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16172-2.
- 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.
- Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. Thyroid. 2011; 21(5): 483–86. doi: 10.1089/thy.2010.0296.
- Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy. 2008; 28(4): 437–43. doi: 10.1592/phco.28.4.437.
- 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.
- Kumar R, Shaukat F. Adherence to levothyroxine tablet in patients with hypothyroidism. Cureus. 2019; 11(5): e4624. doi: 10.7759/cureus.4624.
- Effraimidis G, Watt T, Feldt-Rasmussen U. Levothyroxine therapy in elderly patients with hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 641560. doi: 10.3389/fendo.2021.641560.
- Livecchi R, Coe AB, Reyes-Gastelum D et al. Concurrent use of thyroid hormone therapy and interfering medications in older US veterans. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(7): e2738–42. doi: 10.1210/clinem/dgac216.
- Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(4): 1342–45. doi: 10.1210/jc.2008-1696.
- Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Racziewicz 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): 5233. doi: 10.3390/jcm10225233.

23. Antonelli A, Elia G, Ragusa F et al. The stability of TSH, and thyroid hormones, in patients treated with tablet, or liquid levothyroxine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 633587. doi: 10.3389/fendo.2021.633587.
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.
25. Laurent I, Tang S, Astere 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.
26. Castellana M, Castellana C, Giovannella L, Trimboli P. 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): 281–90. doi: 10.1007/s12020-019-02185-4.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Моргунова Татьяна Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1500-1586; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Рыжкова Екатерина Геннадьевна — аспирант кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0069-1692; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Строкова Марина Игоревна — аспирант кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8882-022X; e-mail: strokova.m.i@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3026-6315; e-mail: walfad@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: tanmorgun@mail.ru

Рукопись получена 12.09.2024. **Рецензия получена** 25.09.2024. **Принята к публикации** 01.10.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Tatyana B. Morgunova** — Candidate of sciences (PhD) in medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1500-1586; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Ekaterina G. Ryzhkova — Postgraduate student, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0069-1692; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Marina I. Strokova — resident, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8882-022X; e-mail: strokova.m.i@gmail.com

Valentin V. Fadeyev — Doctor of medical sciences, Professor, Corresponding member of the RAS, Head, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 1/1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia. ORCID: 0000-0002-3026-6315; e-mail: walfad@mail.ru

*Corresponding author: tanmorgun@mail.ru

Received: 12.09.2024. **Revision Received:** 25.09.2024. **Accepted:** 01.10.2024.