



Повышение эффективности заместительной терапии гипотиреоза: акцент на биодоступности препаратов левотироксина натрия

Г.Р. Вагапова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Гульнара Рифатовна Вагапова, g.r.vagapova@gmail.com

Для цитирования: Вагапова Г.Р. Повышение эффективности заместительной терапии гипотиреоза: акцент на биодоступности препаратов левотироксина натрия. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (16): 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-16-24-32

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы и самым частым вариантом нарушения функции щитовидной железы. Пациенты с манифестным первичным гипотиреозом нуждаются в пожизненной терапии левотироксином натрия ($L-T_4$). Данный препарат имеет узкий терапевтический диапазон, в связи с чем до 30–50% пациентов, получающих заместительную терапию, остаются в состоянии передозировки или декомпенсации. Клиническая эффективность разных лекарственных форм $L-T_4$ (таблетки, жидкость) определяется их фармакокинетикой и модулируется индивидуальными патофизиологическими и поведенческими факторами, присущими конкретному пациенту. В статье сравниваются таблетированная и жидкая формы $L-T_4$ по степени изменения их биодоступности в зависимости от наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта, приема пищи и препаратов, влияющих на абсорбцию активного вещества в тонкой кишке, по эффективности в поддержании эутиреоза, по сложности схем приема и удовлетворенности пациентов проводимым лечением. Главным ограничением таблетированной формы $L-T_4$ является существенная зависимость биодоступности от факторов, вызывающих мальабсорбцию. Особенность фармакокинетики жидкой формы $L-T_4$, а именно отсутствие фазы дезинтеграции и растворения в желудке, позволяет компенсировать ограничения, наблюдаемые при приеме таблетированной формы $L-T_4$ и связанные с мальабсорбцией. $L-T_4$ в жидкой форме является эффективным средством для лечения гипотиреоза. Преимущества жидкой формы над таблетированной позволяют упростить схему приема препарата, облегчить динамический контроль, повысить эффективность лечения, приверженность к проводимой терапии и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: гипотиреоз, декомпенсация, биодоступность, мальабсорбция, левотироксин натрия, жидкая форма

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный хроническим дефицитом гормонов щитовидной железы или снижением их биологического действия на тканевом уровне. Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы и самым частым вариантом нарушения

тиреоидной функции. Суммарная распространенность первичного гипотиреоза в общей популяции достигает 4,6–9,5%, при этом манифестный гипотиреоз выявляется у 0,2–2,0% взрослого населения, субклинический – у 3,0–10,0%. Женщины страдают гипотиреозом в пять – десять раз чаще, чем мужчины [1]. У взрослых более 99% случаев



приходится на первичный приобретенный гипотиреоз, возникающий вследствие патологии щитовидной железы. Самой частой причиной первичного гипотиреоза считается аутоиммунный тиреоидит. Второе место в этиологии заболевания занимают последствия радикальных методов лечения патологии щитовидной железы (хирургия, терапия радиоiodом). Пациенты с манифестным первичным гипотиреозом нуждаются в пожизненной заместительной терапии. Препаратом выбора для заместительной терапии является левотироксин натрия (L-T₄) [2, 3]. Высокая медико-социальная значимость гипотиреоза, а также возможность достижения полной клинической и биохимической компенсации заболевания с помощью заместительной терапии L-T₄ сделали этот препарат одним из наиболее назначаемых в мире [4–6].

Несмотря на существование практически персонализированного алгоритма подбора и титрации суточной дозы L-T₄ в зависимости от возраста, веса, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, этиологии и т.д., а также несмотря на наличие дифференцированных (по клинической ситуации) целевых лабораторных критериев эффективности лечения, базирующихся на определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, 30–50% пациентов, получающих заместительную терапию, остаются в состоянии передозировки или декомпенсации [7–9]. Отчасти это может быть объяснено узким терапевтическим диапазоном (индексом) L-T₄ [9]. Недостаточность дозы L-T₄ и декомпенсация гипотиреоза выявляются у 4,0–32,4% пациентов [7, 8, 10] и ассоциируются с риском развития остеопороза, нарушения репродуктивной функции, ухудшения течения бронхиальной астмы, возникновения гиперлипидемии, артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости сердца, резистентных к антиаритмической терапии, формирования сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, снижения скорости клубочковой фильтрации, развития депрессии, снижения когнитивных функций, повышения риска сердечно-сосудистой и общей смерти и др. [8, 10–13].

Основные причины декомпенсации гипотиреоза можно разделить на две большие группы. Первая группа (субъективные факторы) включает врачебную инертность с несвоевременной коррекцией терапии и недостаточным информированием пациента о его заболевании, низкую приверженность пациента к лечению вследствие его неинформированности либо депрессии или снижения когнитивных функций, часто ассоциирующихся с гипотиреозом. Ко второй группе (объективным факторам) относятся патофизиологические особенности пациента, которые могут повлиять на биодоступность, метаболизм, клиренс и биологические эффекты L-T₄ (наличие коморбидных или сопутствующих заболеваний, прием препаратов,

взаимодействующих с L-T₄), а также лекарственная форма данного препарата (таблетированная или жидкая).

Среди причин декомпенсации гипотиреоза на отсрочке своевременной коррекции терапии врачом или некорректные врачебные рекомендации приходится до 16,5% случаев [7]. Общеизвестно, что при проведении заместительной терапии L-T₄, имеющим узкий терапевтический диапазон, для поддержания эутиреоза необходимы непрерывный мониторинг состояния и коррекция дозы в зависимости от текущей клинической ситуации. Иными словами, доза L-T₄, установленная пациенту в дебюте заболевания, не является постоянной величиной и должна меняться в динамике в зависимости от возраста, массы и состава тела, наступления беременности, развития сопутствующих заболеваний, приема препаратов, влияющих на абсорбцию и метаболизм тироксина, уровень его транспортных белков в организме, и множества других факторов [3, 14]. Решение вопроса о необходимости и степени коррекции дозы L-T₄ должно основываться на результатах внеочередного контроля уровня ТТГ через шесть – восемь недель от начала воздействия дополнительных факторов [2].

В реальной клинической практике большинство пациентов не информированы о ситуациях, требующих внеочередного определения уровня ТТГ и внепланового обращения к врачу, что также нередко становится причиной декомпенсации гипотиреоза.

Доказано, что приверженность к лечению закономерно снижается при большей длительности заболевания, увеличении кратности и количества принимаемых препаратов [7]. Поскольку терапия L-T₄ при манифестном гипотиреозе является пожизненной, для сохранения приверженности к ней важно, чтобы предписанный режим приема препарата был не слишком сложен и обременителен для пациента [5]. К концу первого года медикаментозной терапии гипотиреоза только у 68,4% пациентов сохраняется высокий (80% и более) уровень приверженности, что не может обеспечить достижение устойчивого эутиреоза [5, 15]. На недостаточную приверженность к лечению приходится более 50% случаев декомпенсации гипотиреоза. При этом в 29,8% случаев это неправильный прием L-T₄, в 10,7% – отказ от его приема, в 10,7% случаев – самостоятельное изменение дозы [7]. Правила, которые необходимо соблюдать при приеме таблетированной формы L-T₄, часто выступают в качестве дополнительного фактора снижения приверженности к лечению. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями L-T₄ в таблетированной форме рекомендуется принимать в утренние часы, натощак, не менее чем за 30–40 минут (более оптимально – за 60 минут) до еды. При необходимости приема в утренние часы препаратов, которые могут повлиять на всасывание L-T₄, в том



числе препаратов, в состав которых входят кальция карбонат, железа сульфат, необходимо соблюдать интервал между приемами около четырех часов [2]. Согласно данным ретроспективного исследования, нарушение правил приема L-T₄ было причиной декомпенсации гипотиреоза в 68,27% случаев. Так, 52,70% случаев приходилось на прием препарата после еды, 2,17% случаев – на прием одновременно на ночь и после еды, 13,40% случаев – на совместный прием с другими лекарствами [16]. При выборе времени приема L-T₄ ключевым фактором становится режим, максимально удобный для пациента, что сводит к минимуму количество пропущенных доз [5]. В открытом наблюдательном исследовании с помощью опросника качества жизни при гипотиреозе щитовидной железы (2004 г.) и опросника удовлетворенности лечением при гипотиреозе щитовидной железы (2004 г.) было показано, что применение L-T₄ в жидкой форме, не требующей приема препарата натощак, было связано с большей удовлетворенностью лечением по сравнению с приемом таблетированной формы. Почти 67% пациентов сообщили об улучшении качества жизни при переходе на жидкую форму L-T₄. Качество жизни оценивалось по ответам на вопросы: «Насколько вы удовлетворены текущим лечением?» (от 0,0% на исходном уровне до 66,6% через три месяца после изменения терапии ($p < 0,01$)), «Насколько удобным для вас было ваше лечение в течение последних трех месяцев (то есть вы не забывали принимать лекарства)?» (от 38,2 до 93,0% ($p < 0,01$)) и «Насколько вы были бы удовлетворены продолжением вашего текущего лечения и дозировки?» (с 32,2 до 85,0% ($p < 0,01$)) [17]. Таким образом, переход с таблетированной формы препарата на жидкую форму позволил существенно упростить схему его приема, повысить оценку качества жизни пациентами и, как следствие, улучшить их приверженность к лечению.

Среди объективных причин декомпенсации гипотиреоза, в том числе у приверженных к лечению пациентов, особого внимания требуют состояния, связанные со снижением биодоступности L-T₄. Левотироксин натрия – синтетический тироксин, который по биохимическим характеристикам и биологическим свойствам не отличается от природного гормона. Клиническая эффективность препаратов L-T₄ определяется их фармакологическими особенностями (фармакодинамика, фармакокинетика), а также модулируется индивидуальными патофизиологическими (внутренними) и поведенческими (внешними) факторами, присущими конкретному пациенту [4]. Наиболее распространенная для перорального приема таблетированная форма левотироксина в виде натриевой соли растворяется в желудке при низком уровне pH, что является необходимым условием для удаления ионов натрия и преобразования L-T₄ в липофильную молекулу, которая далее преимущественно (60–90%) всасывается в тощей и подвздошной

кишках в течение трех часов с момента приема [9]. Биодоступность таблетированной формы L-T₄, принятого натощак, у здоровых лиц составляет 75–80% [4, 18]. После попадания в кровь метаболизм и биологические эффекты синтетического и эндогенного тироксина не различаются. В крови более 99,9% тироксина связывается с транспортными белками плазмы (альбумином, тироксинсвязывающим преальбумином, тироксинсвязывающим глобулином) и липопротеинами высокой плотности, образуя мобильное депо. В периферических тканях тироксин метаболизируется путем последовательного дейодирования, а также глюкуронирования и сульфатирования в энтерогепатическом цикле. Около 20% принятой дозы выводится через кишечник, остальные 80% – через почки. У эутиреоидных лиц период полувыведения и клиренс тироксина составляют 6,2 дня и 0,055 л/ч, у больных гипотиреозом – 7,5 дня и 0,038 л/ч соответственно [4, 18]. Особенности фармакокинетики L-T₄ позволяют поддерживать стабильную концентрацию общего и свободного тироксина в сыворотке крови при его приеме один раз в сутки. Однако препараты L-T₄ разных производителей могут различаться по биодоступности, что связано с особенностями технологии их производства и составом дополнительных компонентов, которые способны влиять на всасывание в тонкой кишке. Так, получены сообщения о клинически значимых изменениях уровня ТТГ после замены таблетированного L-T₄: либо одного оригинального препарата на другой, либо оригинального препарата на дженерик, либо одного дженерика на другой [5, 19, 20]. Из-за узкого терапевтического диапазона L-T₄ даже небольшие различия в составе вспомогательных компонентов таблеток могут вызвать изменение биодоступности и, как следствие, существенные изменения конечного биологического эффекта и уровня ТТГ, что особенно актуально для уязвимых групп населения, включая лиц пожилого возраста, беременных, детей и подростков [20]. В связи с этим при смене препарата L-T₄ рекомендуется дополнительный контроль уровня ТТГ через шесть – восемь недель [2]. При необходимости дозу нового препарата L-T₄ титруют повторно.

В многочисленных исследованиях установлено, что биодоступность L-T₄ существенно зависит от формы препарата – таблетки или раствор. В настоящее время в клинической практике применяются две лекарственных формы L-T₄: таблетированная, доступная с 1949 г. и наиболее часто назначаемая, и жидкая, доступная с начала 2000-х гг. [6, 21]. Последняя представлена в виде капель, ампул с разовой дозой, гелевых (желатиновых) капсул, содержащих L-T₄, растворенный в основном в глицерине. В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации указано несколько таблетированных препаратов L-T₄ разных производителей и единственная жидкая форма. Это раствор для приема внутрь,



зарегистрированный 1 марта 2024 г. под номером ЛП-№(004762)-(РГ-RU) и торговым названием Ликваторол. Жидкий L-T₄ является альтернативной лекарственной формой, обладающей более высокой биодоступностью по сравнению с традиционной таблетированной формой [20]. Различия заключаются в фармакокинетике. Так, для кишечного всасывания жидкой форме L-T₄ не требуется предварительного растворения в желудке, что, напротив, является необходимым условием для всасывания в кишечнике таблетированного L-T₄ [22–24]. Абсорбция таблетированного L-T₄ в пищеварительном тракте составляет 75–80% при условии приема натошак и соблюдении периода голодания [5]. В ряде исследований показано, что жидкую форму L-T₄ можно принимать непосредственно во время завтрака, а также одновременно с препаратами, снижающими всасывание активного вещества, без существенного влияния на дозу L-T₄ и значения ТТГ в процессе лечения [9, 21, 25]. Именно поэтому жидкие формы L-T₄ предпочтительны для тех пациентов, у которых в силу разных причин снижена абсорбция L-T₄ [9, 26]. Высказано также предположение, что жидкие формы L-T₄ могут стать альтернативой для лиц с аллергией или побочными эффектами на вспомогательные вещества, содержащиеся в некоторых таблетированных формах L-T₄ [20]. Напротив, основным ограничением таблетированной формы L-T₄ является существенная зависимость биодоступности от факторов, влияющих на абсорбцию в ЖКТ. Все состояния, повышающие pH содержимого желудка, несут в себе риск мальабсорбции L-T₄, поскольку гидрофильная натриевая соль остается недиссоциированной в гипоацидной среде и хуже всасывается в кишечнике [9]. По этой причине все ведущие профессиональные эндокринологические сообщества рекомендуют принимать таблетированный L-T₄ натошак [2, 26]. В настоящее время доказано, что биодоступность таблетированных форм L-T₄ может снижаться из-за сопутствующих заболеваний ЖКТ, приема препаратов и продуктов питания, влияющих на его абсорбцию в тонкой кишке, несоблюдения режима приема и переключения на препараты других производителей [3, 7, 18, 27]. Впервые о влиянии приема пищи на абсорбцию L-T₄ сообщили K.W. Wenzel и соавт. (1977 г.). Ученые установили, что биодоступность таблетированного L-T₄, принятого натошак в дозе 100 мкг, составляла 79,3%, а биодоступность этой же дозы препарата, принятого во время еды, – 63,9% ($p < 0,001$) [28]. Позднее было обнаружено, что абсорбция таблетированного L-T₄ может быть нарушена вследствие взаимодействия с различными компонентами пищи: клетчаткой, пищевыми волокнами, соей, папайей, грейпфрутом, кофе и др. [18, 26]. В проспективном рандомизированном открытом перекрестном исследовании по оценке приема таблетированного L-T₄ в течение 90 дней в разных режимах (натошак или во время

завтрака) показано, что уровень ТТГ в группе, получавшей препарат с пищей, оказался выше, чем в группе, принимавшей его натошак, – 2,89 против 1,9 мМЕ/л ($p = 0,028$) [29]. Согласно результатам рандомизированного перекрестного исследования фармакокинетики трех разных форм (жидкость, гелевые капсулы и таблетки) L-T₄ для перорального приема, назначенных в эквивалентных дозах здоровым субъектам, самая высокая биодоступность зафиксирована у жидкого L-T₄, пиковая концентрация которого в крови достигалась на 30 минут раньше, чем у других лекарственных форм L-T₄ [30]. В последующих многочисленных ретроспективных и проспективных наблюдательных исследованиях продемонстрировано, что перорально принимаемые жидкие формы L-T₄ обеспечивали поддержание более высоких концентраций общего и свободного T₄ и более низких уровней ТТГ в сыворотке крови по сравнению с эквивалентными дозами препарата в форме таблеток. Это позволило сделать вывод, что жидкие формы L-T₄ могут обеспечить лучший контроль ТТГ при меньшей потребности в дополнительных корректировках дозы препарата [4, 22, 31–33].

Существует ряд лекарственных препаратов или условий, которые также могут снижать всасывание L-T₄ в ЖКТ и тем самым увеличивать потребность в тироксине для поддержания эутиреоза [5]. Уменьшение абсорбции таблетированного L-T₄ отмечено при его одновременном приеме с антацидами (ингибиторами протонной помпы, антагонистами гистаминовых H₂-рецепторов, сукральфатом), β-блокаторами, секвестрантами желчных кислот (колестирамином, колестиполом, колесевеламом), солями кальция (карбонатом, цитратом, ацетатом), катионообменными смолами (кайексаладом), активированным углем, хромом, ципрофлоксацином, рифампицином, сульфатом железа, поливитаминами, содержащими сульфат железа или карбонат кальция, пероральными бисфосфонатами, орлистатом, фосфатбиндерами (севеламером, гидроксидом алюминия, карбонатом кальция), ралоксифеном, симетиконом, трициклическими антидепрессантами [9, 21, 27, 34]. Предполагаемые механизмы мальабсорбции включают прямое взаимодействие L-T₄ с образованием нерастворимых комплексов, например хелатирование, а также ощелачивание содержимого желудка с нарушением преобразования гидрофильной натриевой соли левотироксина в липофильную молекулу [9, 28, 34]. Помимо влияния на абсорбцию L-T₄ существуют иные механизмы воздействия на метаболизм, клиренс, связывание с транспортными белками и др., посредством которых различные препараты могут повышать или понижать потребность в L-T₄ [5, 9, 34]. Вероятность приема перечисленных лекарственных средств пациентами с гипотиреозом достаточно высока, особенно у лиц старшего возраста с коморбидными и сопутствующими заболеваниями, в первую



очередь с патологией ЖКТ. Кроме того, примерно 30% взрослого населения на постоянной основе принимают поливитаминные и мультиминеральные комплексы [35]. Существует еще одна группа риска – это беременные. Манифестный гипотиреоз выявляется у 0,2–0,6% из них, субклинический гипотиреоз – у 3,5–18,0%, что требует проведения заместительной терапии L-T₄ [36]. Практически всем беременным назначают пероральные добавки железа и/или кальция, вызывающие мальабсорбцию таблетированного L-T₄. Кроме того, во время беременности создаются дополнительные условия для мальабсорбции таблетированного L-T₄, связанные с характерными изменениями в ЖКТ. Так, высокие концентрации прогестерона снижают скорость опорожнения желудка и замедляют моторику тонкой кишки на 30–50%, вследствие сокращения секреции соляной кислоты и увеличения выработки слизи повышается pH желудка. У 40–60% беременных развивается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, для лечения которой назначают гидроксид алюминия, алюминия фосфат (Фосфалюгель), омепразол [37]. В ходе наблюдательного исследования с участием беременных с манифестным гипотиреозом выявлено, что 25,5% женщинам, получавшим оптимальные дозы L-T₄ до наступления беременности, в период гестации потребовалось увеличение дозы препарата. Из них 41,2% находились на заместительной терапии таблетированным L-T₄, 7,1% – жидким L-T₄. Логистический регрессионный анализ показал, что лечение таблетированной формой L-T₄ было единственным предиктором возникновения потребности в увеличении дозы препарата (относительный риск 0,44 при 95%-ном доверительном интервале 0,04–0,83 ($p < 0,031$)) [37]. С учетом важности компенсации как манифестного, так и субклинического гипотиреоза для нормального развития плода, течения беременности и родов встает вопрос о целесообразности более широкого применения жидких форм L-T₄ у беременных. Применение жидкой формы L-T₄ может снизить вероятность взаимодействия с препаратами и пищевыми добавками, способными уменьшить абсорбцию препарата. Так, ретроспективный анализ данных 3965 пациентов, находившихся на терапии разными лекарственными формами L-T₄, показал, что потребность в увеличении дозы L-T₄ на фоне назначения ингибиторов протонной помпы, солей кальция или железа, а также уровень и вариабельность ТТГ были ниже у принимавших жидкую форму препарата [38]. Анализ результатов 12 исследований жидких форм L-T₄, восемь из которых были посвящены оценке применения раствора для приема внутрь, два – гелевых капсул, два – обеих этих форм, продемонстрировал, что все их можно принимать одновременно с препаратами, препятствующими всасыванию L-T₄, такими как ингибиторы протонной помпы, добавки кальция или железа, севеламер, гидроксид алюминия/магния

и альгинат натрия, без риска декомпенсации гипотиреоза [21]. Систематический обзор 128 исследований препаратов и продуктов питания, влияющих на биодоступность L-T₄, показал, что применение жидких форм L-T₄ позволяло избегать мальабсорбции, возникающей в результате взаимодействия с компонентами пищи и лекарств, а также в результате развития гипоацидных состояний [23]. Как уже было отмечено ранее, ограничением таблетированной формы L-T₄ является возможность всасывания только после дезинтеграции и растворения в желудке в условиях низкого уровня pH. Как следствие, любые заболевания желудка, ассоциированные с гипоацидным состоянием, и/или заболевания тонкой кишки, вызывающие мальабсорбцию, несут в себе риск снижения биодоступности L-T₄. Как показано в эпидемиологических исследованиях, самыми распространенными желудочно-кишечными расстройствами, приводящими к мальабсорбции таблетированного L-T₄, являются лактазная недостаточность и инфицирование *Helicobacter pylori*, средняя частота которых в общей популяции достигает 68 и 48% соответственно [27]. При лактазной недостаточности не всосавшиеся молекулы лактозы повышают осмотическое давление и, как следствие, увеличивают количество жидкости в просвете кишечника, что приводит к ускорению пассажа L-T₄ по кишечнику и сокращению времени его всасывания [27, 39]. Инфицирование эпителиальной выстилки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* сопровождается снижением секреции соляной кислоты, воспалением и атрофическими изменениями, что в совокупности способствует мальабсорбции L-T₄ [27, 40]. Более того, препараты, включенные в алгоритмы лечения заболеваний ЖКТ (ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, сукральфат, гидроксид алюминия и др.), потенцируют мальабсорбцию L-T₄. В ряде исследований доказано, что для достижения того же уровня ТТГ пациентам с заболеваниями ЖКТ (неспецифический язвенный колит, целиакия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, пищевая аллергия, непереносимость лактозы, аутоиммунный атрофический гастрит, гастропарез, инфицирование *H. pylori*, инфицирование *Giardia lamblia*, оперативные вмешательства на органах ЖКТ, включая бариатрическую хирургию, цирроз печени и др.) требовались более высокие дозы таблетированного L-T₄ по сравнению с принимаемыми до развития этих заболеваний [4, 27, 31, 41, 42]. Важно понимать, что распространенность перечисленных заболеваний ЖКТ среди больных гипотиреозом достаточно высокая. Согласно результатам исследования CONTROL, 47,0% пациентов, получавших заместительную терапию гипотиреоза, имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание, которое могло неблагоприятно по-



влиять на всасывание L-T₄: гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (33,8% пациентов), синдром раздраженного кишечника (9,7%), непереносимость лактозы (7,8%), или подверглись шунтированию желудка или резекции кишечника (3,0%) [41]. Именно поэтому в отсутствие клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне приема высоких доз L-T₄ (> 2 мкг/кг массы тела) рекомендуется исключить патологию ЖКТ с мальабсорбцией [43]. Ожидается, что ремиссия желудочно-кишечных заболеваний, вызвавших мальабсорбцию таблетированного L-T₄, будет сопровождаться снижением потребности в L-T₄, что в свою очередь из-за узкого терапевтического диапазона препарата будет повышать риск передозировки и развития тиреотоксикоза. В исследовании CONTROL также продемонстрировано, что коррекция дозы таблетированного L-T₄ как минимум один раз потребовалась 80,0% пациентов с гипотиреозом, от пяти до десяти раз – 16,0%, более десяти раз – 6,1% больных. При этом у пациентов с патологией ЖКТ изменение дозы L-T₄ с частотой два раза и более в течение последнего года происходило почти в два раза чаще, чем у лиц без заболеваний ЖКТ ($p < 0,01$) [41]. Одновременно увеличивается число доказательств, что всасывание жидких форм L-T₄ не нарушается в ситуациях, когда пациенты получают ингибиторы протонной помпы, находятся на зондовом питании или страдают мальабсорбцией по другим причинам [5, 44, 45]. А. Antonelli и соавт. показали, что в долгосрочной перспективе жидкий L-T₄ более эффективно поддерживал нормальные уровни ТТГ по сравнению с таблетированным L-T₄ как у пациентов с мальабсорбцией, так и без нее [33]. Во многих исследованиях перевод пациентов с патологией ЖКТ с таблетированной формы L-T₄ на жидкую форму был связан с лучшим контролем ТТГ [23, 27, 31, 46, 47]. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют рассматривать жидкую форму L-T₄ как более эффективный и безопасный метод лечения гипотиреоза у пациентов с патологией ЖКТ. Так, М. Castellana и соавт., изучив распространенность заболеваний ЖКТ и частоту назначения препаратов, вызывающих мальабсорбцию таблетированного L-T₄ у пациентов с гипотиреозом, предложили использовать жидкие формы (раствор, гелевые капсулы) L-T₄ в качестве первой линии терапии

гипотиреоза для исключения необходимости частых корректировок дозы и обеспечения стабильного эутиреоза [27].

В недавний систематический обзор, проведенный V. Oteri и соавт. для оценки эффективности приема жидких и мягких гелевых форм L-T₄ во время еды, были включены 13 исследований, в десяти из которых анализировалась жидкая форма препарата, в одном – жидкая и мягкая желатиновая формы, в двух – только мягкая желатиновая форма. Сравнение с таблетированным L-T₄ проводилось в семи исследованиях. В общей сложности в анализ были включены 1697 пациентов. В результате анализа были сделаны следующие выводы: прием жидкого L-T₄ с завтраком не влияет на эффективность лечения и превосходит эффективность таблетированной формы L-T₄, принимаемой с пищей, не обнаружено существенных различий в абсорбции жидкого L-T₄ при совместном приеме с продуктами питания, напитками, лекарственными средствами или другими добавками, переход с таблеток L-T₄, принимаемых за 30 минут до завтрака, на раствор или гелевые капсулы L-T₄, принимаемые во время или непосредственно перед едой, улучшил приверженность к лечению и качество жизни пациентов [48].

Таким образом, L-T₄ в жидкой форме является эффективным средством для лечения гипотиреоза. Он может применяться в качестве препарата первой линии при всех видах гипотиреоза, а также у всех пациентов, включая детей и беременных. В связи с особенностями фармакокинетики, обеспечивающими более высокую биодоступность и низкую вероятность взаимодействия с препаратами и компонентами пищи, жидкая форма L-T₄ может составить альтернативу таблетированной форме при декомпенсации гипотиреоза у пациентов с заболеваниями ЖКТ, у лиц, вынужденных принимать препараты, влияющие на абсорбцию L-T₄, у некомплаентных больных или больных, не имеющих возможности соблюдать правила приема таблетированного L-T₄. Преимущества жидкой формы L-T₄ перед таблетированной формой позволяют упростить схему приема препарата, облегчить динамический контроль, повысить эффективность лечения, приверженность к проводимой терапии и качество жизни пациентов. 🌐

Литература

1. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., 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.
2. Гипотиреоз. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов, 2024 // <https://www.endocrincentr.ru>.
3. Мартиросян Н.С., Тульский А.А., Матвеева Ю.О. и др. Заместительная терапия гипотиреоза: назначение и показание к коррекции. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (8): 64–69.
4. Caron P., Grunenwald S., Persani L., et al. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23 (3): 463–483.



5. Jonklaas J. Optimal thyroid hormone replacement. *Endocr. Rev.* 2022; 43 (2): 366–404.
6. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 3: a complete transformation. *J. R. Soc. Med.* 2011; 104 (3): 100–106.
7. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019; 15 (1): 12–18.
8. Alaeddin N., Jongejan R.M.S., Stingl J.C., et al. Over- and undertreatment with levothyroxine. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2023; 120 (42): 711–718.
9. Cappelli C., Gatta E., Ippolito S. Levothyroxine personalized treatment: is it still a dream? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024; 14: 1334292.
10. Thayakaran R., Adderley N.J., Sainsbury C., et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019; 366: 14892.
11. Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Bliddal S., Klose M. Risks of suboptimal and excessive thyroid hormone replacement across ages. *J. Endocrinol. Invest.* 2024; 47 (5): 1083–1090.
12. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L., et al. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 180 (6): 407–416.
13. Huang H.K., Wang J.H., Kao S.L. Association of hypothyroidism with all-cause mortality: a cohort study in an older adult population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (9): 3310–3318.
14. Kurylowicz A. Endocrine disorders accompanying obesity – effect or cause? // <https://www.intechopen.com/chapters/77401>.
15. Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H., Chan K.A. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008; 28 (4): 437–443.
16. Kucukler F.K., Akbaba G., Arduc A., et al. Evaluation of the common mistakes made by patients in the use of levothyroxine. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25 (9): 107–108.
17. Guglielmi R., Grimaldi F., Negro R., et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018; 18 (3): 235–240.
18. Colucci P., Yue C.S., Ducharme M., Benvenga S. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. *Eur. Endocrinol.* 2013; 9 (1): 40–47.
19. Flinterman L.E., Kuiper J.G., Korevaar J.C., et al. Impact of a forced dose-equivalent levothyroxine brand switch on plasma thyrotropin: a cohort study. *Thyroid.* 2020; 30 (6): 821–828.
20. Benvenga S., Carlé A. Levothyroxine formulations: pharmacological and clinical implications of generic substitution. *Adv. Ther.* 2019; 36 (Suppl. 2): 59–71.
21. Gatta E., Bambini F., Buoso C., et al. Liquid levothyroxine formulations in patients taking drugs interfering with L-T4 absorption. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1080108.
22. Fallahi P., Ferrari S.M., Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine.* 2016; 52 (3): 597–601.
23. Virili C., Giovanella 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.
24. Virili C., Trimboli P., Romanelli F., Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine.* 2016; 54 (1): 3–14.
25. Cappelli C., Pirola I., Daffini L., et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. *Thyroid.* 2016; 26 (2): 197–202.
26. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24 (12): 1670–1751.
27. Castellana M., Castellana C., Giovanella 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): 281–290.
28. Wenzel K.W., Kirschsieper H.E. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism.* 1977; 26 (1): 1–8.
29. Perez C.L.S., Araki F.S., Graf H., de Carvalho G.A. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid.* 2013; 23 (7): 779–784.
30. Yue C.S., Scarsi C., Ducharme M.P. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung.* 2012; 62 (12): 631–636.
31. Ribichini D., Fiorini G., Repaci A., et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine.* 2017; 57 (3): 394–401.
32. Ferrara R., Ientile V., Arcoraci V., et al. Treatment pattern and frequency of serum TSH measurement in users of different levothyroxine formulations: a population-based study during the years 2009–2015. *Endocrine.* 2017; 58 (1): 143–152.
33. 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.

ЛИКВАТИРОЛ®

жидкая форма
левотироксина натрия¹

шаг 2 мкг¹

*Максимальная точность
и стабильный контроль
гипотиреоза^{1-4,*}*



* 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.

1. ОХЛП Ликватирол®, ЛП-№(004762)-(PF-RU). <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentid=63a43b42fb44f154421a2837&codeId=P.MM.01> (дата обращения 18.03.2024) 2. Negro R, Valcavi R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. Endocr Pract. 2014 Sep;20(9):901-6. doi: 10.4158/EP13378.OR. PMID: 24793916. 3. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Gandossi E, Agosti B, Castellano M. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: a single institute survey. Eur Geriatr Med (2014) 5:382-5. doi: 10.1016/j.eurger.2014.09.006 4. Seng Yue C., Scarsi C. et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Affect the Bioavailability of a Novel Liquid Formulation of Levothyroxine. Endocr Pract. 2024 Jun; 30 (6): 513-520.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы. Дата выпуска: апрель 2025. POS-20270423-0783

 **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





34. Liu H., Lu M., Hu J., et al. Medications and food interfering with the bioavailability of levothyroxine: a systematic review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2023; 19: 503–523.
35. Kantor E.D., Rehm C.D., Du M., et al. Trends in dietary supplement use among us adults from 1999–2012. *JAMA.* 2016; 316 (14): 1464–1474.
36. Jiao X.F., Zhang M., Chen J., et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 964084.
37. 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.
38. Guglielmi V., Bellia A., Bianchini E., et al. Drug interactions in users of tablet vs. oral liquid levothyroxine formulations: a real-world evidence study in primary care. *Endocrine.* 2018; 59 (3): 585–592.
39. Asik M., Gunes F., Binnetoglu E., et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine.* 2014; 46 (2): 279–284.
40. Skelin M., Lucijanić T., Amidžić Klarić D., et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin. Ther.* 2017; 39 (2): 378–403.
41. McMillan M., Rotenberg K.S., 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.
42. Richou M., Gilly O., Taillard V., et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid patients following gastric sleeve surgery. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2020; 81 (5): 500–506.
43. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. и др. Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (20): 38–41.
44. Vita R., Saraceno G., Trimarchi F., Benvenga S. 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.
45. Pirola I., Daffini L., Gandossi E., et al. Comparison between liquid and tablet levothyroxine formulations in patients treated through enteral feeding tube. *J. Endocrinol. Invest.* 2014; 37 (6): 583–587.
46. Fallahi P., Ferrari S.M., 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.
47. Iglesias P. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.).* 2024; 71 (3): 93–95.
48. Oteri V., Volpe S., Lopes M., et al. Therapeutic efficacy and patient compliance of levothyroxine liquid and softgel formulations taken with meals: a systematic review. *Endocrine.* 2025; 87 (1): 48–58.

Improvement of Effectiveness of Hypothyroidism Replacement Therapy: Accent on the Bioavailability of the Sodium Levothyroxine Preparations

G.R. Vagapova, MD, PhD, Prof.

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Gulnara R. Vagapova, g.r.vagapova@gmail.com

Hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases and the most frequent condition of thyroid dysfunction. Patients with overt primary hypothyroidism require lifelong therapy with levothyroxine sodium (L-T₄). L-T₄ has a narrow therapeutic index, due to which up to 30–50% of patients receiving replacement therapy are overtreated or undertreated. Clinical efficacy of various L-T₄ formulations (tablets, liquid) depends on their pharmacokinetics and can be modulated by patient-specific pathophysiological and behavioral factors. The article compares the dependence of the bioavailability of tablet and liquid L-T₄ formulations on gastrointestinal diseases, food intake and drugs affecting L-T₄ absorption; effectiveness in maintaining euthyroidism; simplicity of treatment regimens and patient satisfaction with treatment. Main limitation of the tablet L-T₄ is the significant dependence of its bioavailability on multiple factors causing malabsorption. The distinctive feature of the liquid L-T₄ pharmacokinetics (the absence of the disintegration and dissolution phase in the stomach) allows overcome the tablets limitations associated with malabsorption. The liquid form of L-T₄ is an effective option of hypothyroidism treatment. The advantages of using liquid L-T₄ formulations over tablets allows to simplify the regimen of drug administration, facilitate dynamic control, improve therapeutic efficacy and patient compliance and quality of life.

Keywords: hypothyroidism, decompensation, bioavailability, malabsorption, levothyroxine sodium, liquid formulation