

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ. ЕСТЬ ЛИ МЕСТО НОВОМУ В ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА?



© Е.А. Колпакова*, А.А. Вознесенская, Н.В. Фролкина, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Левотироксин натрия широко применяется во всем мире для лечения заболеваний, сопровождающихся сниженной функцией щитовидной железы. Несмотря на хорошо известные особенности фармакокинетики и фармакодинамики левотироксина натрия, не всем пациентам, принимающим его в таблетированной форме, удается достичь индивидуальных целей лечения. Среди основных причин неэффективности терапии — неудобный режим приема препарата с необходимостью выдерживать временные интервалы перед едой и приемом других лекарственных средств, а также целый ряд желудочно-кишечных заболеваний, влияющих на биодоступность левотироксина натрия. Данное обстоятельство способствовало появлению исследований, направленных на поиск новых лекарственных форм левотироксина, обладающих большими преимуществами с точки зрения достижения клинического эффекта в сравнении с таблетированной формой. В настоящем обзоре приведены последние данные об использовании новых лекарственных форм левотироксина. Необходимо дальнейшее проведение крупных клинических испытаний для более обоснованного и широкого использования новых лекарственных форм левотироксина в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: левотироксин натрия; первичный гипотиреоз; вторичный гипотиреоз; хронический аутоиммунный тиреоидит; лекарственные формы.

DRUG FORMS OF LEVOTHYROXINE. IS THERE ROOM FOR INNOVATION IN HYPOTHYROIDISM TREATMENT?

© Evgeniya A. Kolpakova*, Anastasia A. Voznesenskaya, Nadezhda V. Frolkova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Levothyroxine steadily maintains its position as the «gold standard» in the treatment of hypothyroidism. Despite the possibility of step-by-step tableted dose titration of levothyroxine, the results of many studies reliably point to the fact that a significant number of patients do not reach the target level of thyroid hormone. One of the main reasons for the therapy ineffectiveness is the inconvenience of levothyroxine sodium regimen for many patients, associated with the need to observe certain time intervals before meals and other medications. The above-mentioned factors have stimulated a number of studies aimed at developing new dosage forms with significant advantages in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. The review provides the latest data on the new dosage forms of levothyroxine. Further large-scale clinical trials are needed for a more reasonable and widespread use of new dosage forms of levothyroxine in clinical practice.

KEYWORDS: levothyroxine; primary hypothyroidism; secondary hypothyroidism; chronic autoimmune thyroiditis; dosage forms.

ВВЕДЕНИЕ

Левотироксин натрия неуклонно сохраняет свою позицию в качестве «золотого стандарта» в лечении заболеваний, сопровождающихся гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Несмотря на возможность пошаговой титрации дозы таблетированной формы левотироксина, результаты многих исследований достоверно указывают на тот факт, что значительное количество пациентов не достигают целевого уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [2]. Одной из основных причин неэффективности терапии является неудобство режима приема левотироксина натрия для многих пациентов, связанного с необходимостью соблюдения определенных временных интервалов до приема пищи и других лекарственных

препаратов (ЛП). Более того, наличие желудочно-кишечных заболеваний дополнительно препятствует достижению оптимальной биодоступности левотироксина [3]. Вышеупомянутые факторы послужили стимулом для проведения ряда исследований, направленных на разработку новых лекарственных форм, обладающих значительными преимуществами в фармакокинетики и фармакодинамике ЛП.

ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФОРМА ЛЕВОТИРОКСИНА

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных состояний, с которым сталкиваются эндокринологи в своей практике. Большинство случаев гипотиреоза относятся к субклиническому или манифестному

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



первичному гипотиреозу, возникающему в результате хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) или лечения радиоактивным йодом, хирургического вмешательства при диффузном зобе, узловом зобе или раке ЩЖ [4]. Вторичный гипотиреоз встречается значительно реже, возникает вследствие недостаточной продукции ТТГ без наличия первичной патологии ЩЖ. Этот тип гипотиреоза может быть обусловлен масс-эффектом опухоли в гипоталамо-гипофизарной области или возникнуть после хирургического или лучевого воздействия на данную область. Тем не менее, независимо от типа гипотиреоза, будь то первичный или вторичный, левотироксин натрия является препаратом выбора.

До середины прошлого столетия лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов ЩЖ животных, содержащих тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). В этих препаратах практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, что не обеспечивало достижение стойкого эутиреоза [5]. Интересно отметить, что в некоторых странах до сих пор продолжается использование препаратов ЩЖ свиного происхождения в качестве лекарственной терапии [6].

Настоящим прорывом в лечении пациентов с гипотиреозом стало открытие препарата левотироксина (L-тироксин, L-T4) R. Harington в 1927 г. [7], а затем синтез его натриевой соли в 1950 г. [8]. Современный синтезированный ЛП представляет собой натриевую соль левоизомера Т4 (L-T4), идентичного естественно вырабатываемому ЩЖ гормону человека, и на протяжении многих десятилетий выпускается в виде таблеток для приема внутрь [9]. В состав таблетированных ЛП L-T4 (в виде натриевой соли) обычно включаются различные вспомогательные вещества, такие как целлюлоза, крахмал, тальк, цитрат натрия и лактоза [10].

Следует отметить, что широкое использование L-T4 началось только спустя 30 лет, в середине 1980-х гг., когда было установлено, что монотерапия данным ЛП более безопасна и эффективна по сравнению с комбинированным применением препаратов Т4/Т3 свиного происхождения [11]. С тех пор L-T4 зарекомендовал себя как препарат первой линии в лечении гипотиреоза и в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых ЛП в мире [12].

L-T4, представленный в форме пероральных таблеток, всасывается в тонком кишечнике, преимущественно в его сегментах — двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке, в меньшей степени — в желудке [13]. Биодоступность левотироксина снижается при совместном приеме с пищей и определенными ЛП, а степень абсорбции непосредственно зависит от pH-среды желудка, а также состояния слизистой оболочки кишечника [14]. Несмотря на кажущуюся высокую растворимость L-T4 в водных растворителях, гормон содержит остаток аланина, который замедляет его всасывание в просвете кишечника [15]. У людей с нормальной функцией ЩЖ максимальная концентрация данного ЛП в крови достигается примерно через 2 ч после приема, в то время как у лиц с гипотиреозом это время приближено к 3 ч [15]. Концентрация L-T4 в сыворотке крови остается высокой от 2 до 6 ч после перорального приема [15]. L-T4 имеет медленный процесс выведения из организма, с оцениваемым периодом полувыведения около 6–7 дней [9].

Индивидуальная суточная потребность в L-T4 зависит от безжировой массы тела пациента, а также терапевтических целей, таких как заместительная терапия или супрессивная терапия высокодифференцированного рака ЩЖ [16]. Следует отметить, что терапевтический диапазон L-T4 является узким, следовательно, даже небольшое изменение дозы может привести к недостаточной эффективности или передозировке ЛП [4].

Несмотря на тщательно изученные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики L-T4 и обширный клинический опыт его использования, значительное количество пациентов не достигают целевых лабораторных показателей и не наблюдают клинического улучшения при приеме таблетированной формы L-T4 [3]. В течение длительного времени основной причиной неэффективности терапии L-T4 считалась низкая приверженность пациентов к лечению, в том числе с пропусками или отказом от приема ЛП, однако, согласно исследованиям, этот фактор имеет место у 13–17% пациентов [17]. Однако главной причиной неэффективности L-T4 является ненадлежащее соблюдение пациентами режима приема ЛП, который включает обязательный прием натощак с интервалом до приема пищи и других ЛП. Исследования M.T. Haas и соавт. [18] показали, что перорально принимаемый L-T4 часто не всасывается полностью в тонкой кишке, что связано с воздействием желудочного сока на таблетку [19]. Поэтому при назначении L-T4 рекомендуется принимать препарат натощак до завтрака не менее чем за 30 минут, согласно российским клиническим рекомендациям, и не менее чем за 60 минут — согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций тиреологов [20].

Решающая роль кислого pH желудка в биодоступности L-T4 установлена как *in vitro*, так и *in vivo* [20], и в исследованиях было показано, что потребность в большей дозе ЛП наблюдается у пациентов с постоянным приемом ингибиторов протонной помпы, носительством *Helicobacter pylori* или атрофией слизистой желудка [21]. Препараты, содержащие кальций и алюминий, а также сульфат железа, трициклические антидепрессанты, β -адреноблокаторы, цiproфлоксацин, симетикон, сульфат, ралоксифен, орлистат также препятствуют всасыванию L-T4 вследствие влияния на pH желудка [10]. Помимо этого, некоторые продукты питания (молоко, соевые бобы, грейпфрутовый сок, клетчатка, папайя, кофе) способны адсорбировать L-T4 в просвете кишечника или препятствовать нормальному функционированию кишечных транспортеров L-T4 в кровь [10]. Целиакия, гастропарез и ряд инфекционных и воспалительных заболеваний кишечника являются одними из наиболее распространенных причин неэффективности терапии L-T4 [22]. Кроме того, исследования показывают, что определенные штаммы кишечной микробиоты могут влиять на процессы энтерогепатической рециркуляции тиреоидных гормонов, что потенциально может оказывать влияние на фармакокинетику L-T4 [3].

Анализируя вышеизложенное, становится очевидным, что существует множество ограничений при использовании таблетированной формы L-T4, что препятствует достижению желаемого терапевтического эффекта у многих пациентов. Данная проблема особенно

актуальна в свете высокой распространенности желудочно-кишечных патологий. Поэтому в последние годы все больше внимания уделяется исследованиям, направленным на поиск и разработку новых лекарственных форм L-T4, которые могут преодолеть многие ограничения, связанные с приемом таблетированного L-T4.

НОВЫЕ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА

К настоящему времени уже разработаны и внедрены в клиническую практику новые лекарственные формы L-T4. Например, раствор L-T4 или желатиновые капсулы для перорального применения давно используются в некоторых странах, а целый ряд других возможных форм ЛП находится в процессе разработки, усовершенствования и клинической апробации: препараты твердых липидных наночастиц для перорального применения, препараты для внутримышечного, подкожного, трансдермального, интраназального и ректального введения, а также системы медленного высвобождения левотироксина в виде полимерных гидрогелей. В обзоре приводятся актуальные данные, имеющиеся к настоящему времени, относительно каждой из упомянутых лекарственных форм L-T4.

1. Раствор левотироксина для перорального применения.

Жидкая форма L-T4 доступна как в каплях, так и в виде ампул с раствором для перорального применения. В данной лекарственной форме L-T4 растворен в этаноле и глицерине [3]. Одним из основных преимуществ жидкой формы L-T4 является возможность приема ЛП пациентами, которым может быть затруднительно глотание таблеток, например детям, пожилым, а также пациентам, находящимся на энтеральном питании [9]. Исследования применения данной формы ЛП у детей с врожденным гипотиреозом показали, что жидкая форма L-T4 является безопасной альтернативой таблетированной форме и обеспечивает более быстрое достижение целевого уровня ТТГ благодаря лучшей усвояемости [23]. Однако в данной группе пациентов был отмечен более высокий процент новорожденных с ятрогенным тиреотоксикозом, поэтому требуется более осторожная титрация дозы жидкой формы L-T4 [23, 24]. Среднее время достижения максимальных концентраций жидкого L-T4 в крови меньше, чем у таблеток и желатиновых капсул (см. ниже) (1,96 ч против 2,25 ч и 2,38 ч соответственно) [25].

Одним из значимых преимуществ жидкой формы L-T4 является отсутствие необходимости соблюдения временных интервалов между приемом L-T4 и пищей, а также другими ЛП. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного С. Cappelli и соавт., включавшего 77 пациентов, показана возможность приема жидкой формы L-T4 независимо от приемов пищи [26]. Далее полученные результаты были успешно подтверждены аналогичными исследованиями на более крупных выборках пациентов [27, 28]. Исследования подтвердили возможность одновременного приема жидкой формы L-T4 и ингибиторов протонной помпы, препаратов кальция и железа, алюминия/магния, альгината натрия и севеламера [29–31].

Известно, что различные желудочно-кишечные расстройства снижают эффективность таблетированного L-T4 [32]. Жидкая форма L-T4 демонстрирует более высокую эффективность в различных клинических ситуациях. Например, она доказала свою эффективность у 28 пациентов с *Helicobacter pylori* [33], у 5 — с атрофическим гастритом [34], у 5 — с непереносимостью лактозы [35], у 2 — с циррозом печени [36] и у одного пациента с лямблиозом [32]. Преимущества данной формы перед таблетированной были продемонстрированы и у 22 пациентов, перенесших различные виды бариатрических операций [37]. Также была продемонстрирована эффективность жидких форм L-T4 у пациентов с гипотиреозом и различными сопутствующими патологиями, такими как врожденный гипотиреоз и 21-трисомия, целиакия и болезнь Аддисона, а также мальабсорбция [38–41].

Популяционное исследование с участием 55 000 человек, принимающих L-T4, продемонстрировало значительное снижение количества повторных исследований уровня ТТГ в ходе лечения после перехода с таблеток на жидкую форму препарата, особенно в группе пациентов, принимающих L-T4 совместно с ЛП, потенциально нарушающими всасывание L-T4 [42]. Кроме того, в проведенном ретроспективном исследовании, включающем беременных женщин с гипотиреозом, было обнаружено, что при применении жидкой формы L-T4 коррекция дозы требовалась реже, чем при использовании таблетированной [43].

Среди многочисленных преимуществ жидких форм L-T4 следует также отметить, что современная жидкая форма L-T4 содержит только активное вещество, глицерин и воду, что значительно снижает риск возникновения аллергических реакций или непереносимости вспомогательных веществ у пациентов [20]. Исходя из анализа анкетирования, субъективное улучшение качества жизни отмечалось в группе пациентов, перешедших на прием жидкой формы L-T4 [44–46]. В частности, 54 пациента, которым была выполнена тиреоидэктомия по поводу дифференцированного рака ЩЖ, отмечали улучшение общего самочувствия при переходе на жидкую форму L-T4 в сравнении с классической таблетированной [47].

Однако, несмотря на перечисленные преимущества использования пероральных растворов L-T4, следует отметить, что применение данной формы также сопровождается определенными ограничениями, такими как небольшой срок годности и потенциальный риск передозировки ЛП [48].

2. Желатиновые капсулы левотироксина для перорального применения.

Желатиновая капсула L-T4 представляет собой раствор, содержащий L-T4, воду и глицерин, помещенный в желатиновую оболочку, которая служит для защиты активного вещества от деградации [3]. Исследования подтвердили биоэквивалентность желатиновой капсулы L-T4 и таблетки L-тироксина [3]. Однако было доказано, что желатиновая форма L-T4 лучше растворяется по сравнению с таблетированной формой, даже при различных значениях pH среды, что, аналогично жидкой форме, позволяет нивелировать зависимость приема ЛП от приемов пищи [45, 49, 50]. Другое исследование показало, что, в отличие от таблетированной формы L-T4,

одновременный прием кофе не оказывает влияния на абсорбцию мягких гелевых капсул [51]. Исследование, проведенное M.G. Santaguida и соавт., доказало эффективность желатиновых капсул L-T4 у пациентов с различными желудочно-кишечными заболеваниями [52]. В двух случаях [53, 54], описывающих пациентов с сахарным диабетом 1 типа с гастропарезом, прием желатиновых капсул помог преодолеть гипотиреоз, рефрактерный к приему таблетированного L-T4 из-за замедленного опорожнения желудка.

В исследовании V. Di Donna и соавт. [55] изучалась суточная потребность в L-тироксине у 103 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, при приеме желатиновой капсулы и таблетки. Суточная потребность в тироксине была одинаковой при использовании обеих форм, но у пациентов, получавших желатиновые капсулы, значения ТТГ в сыворотке были на 30% ниже по сравнению с пациентами, получавшими таблетированную форму L-T4. Авторы подчеркнули возможное преимущество желатиновых капсул T4 среди пациентов, для которых требуется более узкая терапевтическая цель ТТГ, например, у перенесших лечение по поводу дифференцированного рака ЩЖ или беременных с гипотиреозом. У пациентов с вторичным гипотиреозом было показано, что прием желатиновых капсул L-T4 был эффективнее в достижении целевых уровней свободного T4 по сравнению с таблетированными формами [56]. Ретроспективный анализ, проведенный на 99 случайно отобранных пациентах с гипотиреозом (включая 24 пациента с сопутствующими желудочно-кишечными заболеваниями), которые перешли с таблеток на желатиновые капсулы, показал, что, несмотря на отсутствие значимого изменения уровня ТТГ, почти две трети пациентов сообщили об улучшении общего самочувствия и качества жизни. Кроме того, они отметили снижение необходимости коррекции дозы после перехода на капсулы [57].

Отдельный интерес представляет исследование, в котором сравнивалась эффективность приема трех разных форм левотироксина: жидкой, таблетированной и в виде капсул у пациентов с гипотиреозом [25]. В исследовании приняли участие 46 пациентов, разделенных на две группы: одна группа не принимала ЛП, влияющие на абсорбцию L-T4, в то время как другая группа принимала такие ЛП. Результаты показали, что жидкая форма и мягкие гелевые капсулы L-T4 обеспечивали более высокую биодоступность по сравнению с таблетированной формой. Целевые уровни ТТГ были достигнуты в 97,4% (при приеме жидкой формы), 95,9% (при приеме капсул) и 64,4% случаев (при приеме таблетированных форм). При одновременном приеме ЛП, влияющих на абсорбцию L-T4, уровни ТТГ были значимо выше, чем у пациентов, не принимавших такие ЛП [25].

3. Твердые наночастицы левотироксина для перорального применения.

Новым и нестандартным подходом к лекарственной форме L-T4 являются твердые липидные наночастицы, разработанные для постепенного и длительного высвобождения ЛП при пероральном приеме в заданном временном интервале [58].

Твердые липидные наночастицы активно изучаются последние два десятилетия в качестве относительно но-

вой системы доставки лекарств [59, 60]. Твердые липидные наночастицы обладают рядом уникальных свойств, включая высокую биосовместимость и гидрофобность, что делает их эффективным средством для доставки гидрофобных препаратов в организм [61].

Некоторые исследования фокусируются на улучшении стабильности твердых липидных наночастиц в жидкостях организма путем покрытия частиц гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ). В одном из таких исследований была описана технология изготовления твердых липидных наночастиц, покрытых стеаратом ПЭГ 100 (PEG 100-S) и содержащих L-T4 (лево-нагруженные наночастицы, покрытые ПЭГ 100-S), с использованием метода микроэмульгирования [58]. Основным преимуществом данного исследования является изменение поверхности наночастиц для увеличения их всасывания в кишечнике и снижения захвата наночастиц иммунной системой в результате частичной нейтрализации сильного отрицательного или положительного заряда на поверхности наноносителя. Поверхностные модификации наночастиц путем покрытия гидрофильным полимером, т.е. ПЭГ, приводят к увеличению гидрофильности наночастиц, что ведет к ускорению их транспорта через слизистую оболочку и делает потенциально доступными интраназальный, пероральный и субконъюнктивальный пути введения [58].

Однако применение ЛП, включая L-T4, в виде липидных наночастиц было изучено только *in vitro*, и требуется дальнейшее исследование для оценки их эффективности и безопасности в реальных условиях.

4. Внутривенное введение левотироксина.

На данный момент внутривенная форма L-T4 доступна в виде раствора, который поставляется во флаконах объемом 100, 200 и 500 мкг. Единственным зарегистрированным состоянием, при котором одобрено применение внутривенной терапии L-T4, является лечение микседематозной комы [62]. Кроме того, это может быть актуально для пациентов, которые не могут принимать L-T4 перорально, в частности для пациентов, находящихся на энтеральном питании.

На данный момент не проводилось исследований, которые бы оценивали относительную биодоступность L-T4 при пероральном и внутривенном введении. Однако известно, что при внутривенном введении 100% левотироксина натрия попадает непосредственно в кровотоки организма. Необходимо отметить, что стоимость данной формы ЛП является важным фактором, ограничивающим использование внутривенного L-T4 в медицинских учреждениях. С целью оптимизации лечения были предложены варианты внутривенного введения L-T4 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. Это предложение основано на идее, что более редкое введение может быть достаточно для поддержания необходимого уровня тиреоидных гормонов в организме.

Y. Nakano и соавт. [63] описали клинический случай женщины с гипотиреозом и низкой комплаентностью к лечению таблетированной формой, получавшей 300 мкг внутривенного L-T4 еженедельно более 1 года. Ее сывороточный уровень ТТГ со временем нормализовался, и симптомы гипотиреоза также были устранены. В результате пациентка была переведена на еженедельный

пероральный прием L-T4 с дозой 700 мкг 1 раз в неделю, что позволило поддерживать целевые значения ТТГ [63].

5. Внутримышечный путь введения левотироксина.

Внутримышечное введение L-T4 также успешно применяется в некоторых случаях рефрактерности к терапии таблетированной формой. В 2018 г. был опубликован клинический случай женщины с рефрактерным послеоперационным гипотиреозом. Уровень ТТГ нормализовался при применении 500 мкг L-T4 внутримышечно 2 раза в неделю [64].

M.D.L.A. Garayalde Gamboa и соавт. использовали несколько иную схему лечения 55-летнего пациента, у которого развился послеоперационный гипотиреоз в исходе тотальной тиреоидэктомии по поводу фолликулярного варианта папиллярного рака ЩЖ [65]. Хороший контроль гипотиреоза у данного пациента в течение длительного времени достигался на дозе 2,14 мкг/кг/сут таблетки L-T4 перорально до тех пор, пока у него не развилась кишечная непроходимость, после чего уровень ТТГ превысил 100 мМЕ/л. Пациент был переведен на внутримышечные инъекции L-T4 в режиме 600 мкг в неделю, назначаемых в 2 приема [65], на фоне чего достигался оптимальный уровень ТТГ.

6. Подкожное введение левотироксина.

Исследования, проводимые S. Kashanian и соавт., сосредоточены на разработке специальных пористых пленок с использованием кремния. Эти пористые пленки предназначены для создания систем доставки подкожных форм L-T4 с контролируемым высвобождением препарата в течение продолжительного периода времени, а именно до 60 дней [66].

Материалы из пористого кремния обладают рядом перспективных свойств, которые делают их привлекательными для использования в системах доставки ЛП *in vivo*. Во-первых, пористый кремний обладает высокой биосовместимостью, что означает, что он не вызывает токсичных или нежелательных эффектов при взаимодействии с тканями. Это важно для безопасности и эффективности систем доставки ЛП. Во-вторых, пористый кремний обладает свойством саморезорбции в организме, что означает, что он может постепенно разлагаться и растворяться внутри тканей без необходимости хирургического удаления. Кроме того, пористый кремний имеет высокую площадь поверхности, что позволяет эффективно удерживать и контролировать высвобождение лекарственного вещества из кремниевых пленок, что особенно важно для доставки препаратов с контролируемым высвобождением. Путем настройки структуры пор, размеров пор и других параметров пленок можно достичь нужных характеристик доставки, включая скорость и продолжительность высвобождения лекарственного вещества [66]. Однако исследование данной методики осуществлялось в условиях *in vitro*, что требует проведения дальнейших научных испытаний.

7. Инъекционные гидрогели.

В последние десятилетия все большую популярность получили биоразлагаемые гидрогели в качестве инновационных систем доставки ЛП [15]. Эти гидрогели имеют

в составе высокое содержание воды и представляют собой гидрофобные материалы, способные реагировать на различные механические, химические, биологические стимулы. Благодаря своей высокой пористости и способности удерживать воду гидрогели могут эффективно включать в себя и последовательно высвобождать крупные гидрофильные соединения, такие как пептидные препараты.

Именно эти особенности гидрогелей заинтересовали ученых, которые активно исследуют возможности в разработке систем медленной доставки лекарственных веществ, включая применение гидрогелей для контролируемого высвобождения L-T4 из гидрогель-депо. Одним из важных преимуществ гидрогелей является то, что их использование не требует хирургического вмешательства для введения в организм. Они могут быть инъецированы в организм в жидкой форме и затем, под воздействием определенных условий, таких как изменение температуры или взаимодействие с водой и другими факторами, превращаться в прочные гидрогель-структуры [15].

Первые системы доставки, основанные на полимолочно-гликолевой кислоте (PLGA) и органическом растворителе N-метилпирролидоне (NMP), при инъекционном введении жидкого полимера приводят к образованию твердого полимерного имплантата в результате его взаимодействия с водой [67]. Однако эти системы доставки имеют определенные ограничения. В частности, они характеризуются высокой скоростью первоначального высвобождения ЛП в системный кровоток (от 15 до 80% препарата высвобождаются из полимера в первые 24 часа), что может вызвать проблемы, такие как местные воспалительные реакции или даже системный токсический эффект, связанный с высвобождением растворителя NMP [68].

Относительно недавно были разработаны биополимеры, содержащие не только полимолочно-гликолевую кислоту (PLGA) и NMP, но и полимолочную кислоту (PLA), полиэтиленгликоль (PEG), формирующие комплексы-«триблоку» PLGA-PEG-PLGA, а также PLA-PEG-PLA. Было отмечено, что образование водородной связи PEG с NMP, а также способность «триблоков» образовывать преципитаты в ответ не только на взаимодействие с водой, но и на температурное воздействие (немедленное гелеобразование при 37 °C предотвращает быструю диффузию растворителя и быстрое высвобождение лекарственного препарата в среду) [15].

В одном из исследований в условиях *in vitro* сравнивалось использование двух инъекционных, биоразлагаемых и биосовместимых триблоков сополимеров (PLA-PEG-PLA и PLGA-PEG-PLGA). Установлено, что оба типа триблока сополимеров превращаются в гелевое состояние при температуре тела (37°C). Эти гели обеспечивают медленное и последовательное высвобождение L-T4, которое происходит равномерно в течение 1 мес. Интересно отметить, что высвобождение препарата происходит по линейной схеме, начиная с низкого начального уровня и постепенно увеличиваясь со временем. Важно отметить, что эти полимеры являются биоразлагаемыми и биосовместимыми, что означает их способность распадаться и взаимодействовать с живыми клетками организма без негативных побочных эффектов.

Более того, исследования показали, что эти полимеры не обладают токсичностью для клеток человека, в частности для фибробластов кожи L929. После полного высвобождения лекарства эти полимеры деградировали в жидкостях организма и не требовали хирургического вмешательства для их удаления. Триблок PLGA-PEG-PLGA обеспечивал более высокое начальное высвобождение лекарственного средства, чем PLA-PEG-PLA, что обусловлено большей гидрофильностью PLGA-PEG-PLGA в сравнении с PLA-PEG-PLA [15].

Таким образом, данные результаты подтверждают потенциал этих биоразлагаемых и биосовместимых полимеров в качестве перспективных систем доставки L-T4, обеспечивая длительное и стабильное высвобождение препарата без негативного влияния на организм человека. Эти полимерные системы представляют значимый прогресс в разработке эффективных методов лечения гипотиреоза и могут иметь широкое применение в медицинской практике.

8. Трансдермальные формы.

В последние годы проводились исследования, направленные на разработку трансдермальных пленок, содержащих мицеллы L-T4, с целью обеспечить его проникновение сквозь кожу [69]. В исследовании, проведенном А. Azarbaújani и его коллегами, были разработаны мембраны из нановолокон, полученных из поливинилового спирта и поли-N-изопропилакриламида, с целью создания накожных патчей, содержащих L-T4 [70]. Однако, несмотря на перспективность подхода, данные накожные патчи до сих пор не получили широкого распространения и не применялись в клинической практике. Они требуют дополнительной клинической апробации для оценки их эффективности, безопасности и оптимальных дозировок.

9. Клизмы и суппозитории.

Кроме уже рассмотренных форм, возможно использование ректального введения L-T4 в виде клизм или суппозитория. Ректальные клизмы и суппозитории L-T4 представляют альтернативные формы ЛП, которые могут быть использованы у пациентов, у которых возникают трудности с пероральным приемом ЛП или у которых имеются структурные аномалии в области тонкой кишки или, например, у младенцев в отсутствие внутривенных форм L-T4 [71, 72]. Описан клинический случай 53-летнего пациента с гипотиреозом (ТТГ 73,6 мЕД/л) и обструкцией выходного отдела желудка вследствие рака желудка [73]. Поскольку не было доступной формы внутривенного введения L-T4, были созданы ректальные клизмы, содержащие 300 мкг L-T4 в 500 мл изотонического раствора. Постепенно доза L-T4 в составе раствора была увеличена до 2000 мкг L-T4 в день, что привело к снижению уровня ТТГ.

10. Интраназальные формы.

В настоящее время активно идут исследования по разработке интраназальных форм L-T4. Этот интерес обусловлен заболеванием, связанным с активирующими мутациями в гене *MCT8* (*SLC16A2*), кодирующем транспортер тиреоидных гормонов. У пациентов с данной мутацией развивается синдром Аллана–Херндона–Дадли,

характеризующийся периферическим тиреотоксикозом и гипотиреозом головного мозга. Установлено, что мутации в гене *MCT8*, отвечающем за перенос тиреоидных гормонов в головном мозге, вызывают серьезные дефекты развития нервной системы. Классическая пероральная терапия гипотиреоза с использованием таблетированной формы L-T4 не способна улучшить состояние пациентов из-за нарушения транспорта тиреоидных гормонов через мозговые барьеры. В связи с этим исследуются возможности использования интраназальных форм ЛП у пациентов с этим редким синдромом [74].

Однако эффективность интраназального применения L-T4 в настоящее время не подтверждена. Возможно, в будущем стоит рассмотреть альтернативные лекарственные формы, такие как липидные эмульсии или липидные наноэмульсии, чтобы улучшить транспорт препарата в мозг при интраназальном применении [74].

БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ФОРМ

В данном разделе представлена оценка безопасности применения нетрадиционных лекарственных форм L-T4. Особое внимание уделено проблеме, связанной с использованием жидкой формы L-T4 и потенциальным риском длительного воздействия этанола, используемого в качестве вспомогательного вещества. Однако известно, что 1 мл жидкой формы L-T4, включающей 100 мкг L-T4, содержит всего 243 мг этанола, что ниже безопасного предела алкоголя в 4 раза [24]. Кроме того, несколько исследований, проведенных в отношении использования жидкой формы L-T4 во время беременности и лактации, не обнаружили негативного воздействия на развитие плода [75].

Безопасность желатиновых капсул L-T4 вызывает сомнения на основе только лишь одной публикации, где описывается случай развития стоматита после смены лекарственной формы у 44-летней пациентки с гипотиреозом в исходе ХАИТ [76]. Ранее пациентка не испытывала подобных проблем, и она не принимала другие ЛП, которые могли быть связаны с этими симптомами. Лечение желатиновыми капсулами L-T4 было прекращено, и стоматит самопроизвольно регрессировал в течение нескольких дней. В литературе не было найдено других сообщений о подобных нежелательных явлениях, связанных с применением желатиновых капсул L-T4 [76].

Во Франции проведено сравнительное когортное исследование безопасности таблетированной и новых лекарственных форм L-T4. Изучены отчеты о нежелательных побочных явлениях, а общее количество полученных отчетов составило 295 для таблетированной формы и 42 775 для новых лекарственных форм L-T4. По результатам исследования, подтвержденным медицинской документацией, было выявлено 149 случаев (таблетированная форма) и 5503 случая (новые формы) нежелательных явлений. Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании новых лекарственных форм L-T4, в основном соответствовали ранее известным для таблетированного L-T4. Общая частота нежелательных явлений была сопоставима между обеими группами (разница составляла от 1,8% до 4,1%). Большинство нежелательных явлений как в группе пациентов, принимавших таблетированную форму L-T4, так и в группе, получавшей новые

лекарственные формы, были характеризованы как нежелательные (65,8 и 78,7% соответственно). Таким образом, несмотря на меньшее количество сообщений о нежелательных явлениях, более серьезные побочные эффекты возникали чаще именно у пациентов, принимавших таблетированный L-T4.

Однако, учитывая неравное количество отчетов и высокую степень субъективности в отчетах о нежелательных явлениях без официального медицинского подтверждения, необходимо провести обширные организованные исследования, которые смогут дать ответ на вопрос о полной сопоставимости профилей безопасности таблетированной формы и новых форм L-T4 [77].

ВСЕ ЛИ ТАК ОДНОЗНАЧНО?

Вопреки возрастающему количеству исследований, посвященных новым формам L-T4 и их убедительному превосходству над таблетированной формой, имеются некоторые общие недостатки в существующих данных. В настоящее время доступные публикации в основном ограничиваются описанием серий клинических случаев, а количество крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых ослепленных неблinded исследований ограничено. Часто в этих исследованиях/клинических случаях рассматриваются пациенты с самыми сложными случаями, с анамнезом продолжительной неуспешной титрации таблетированного L-T4 [3,78].

Более того, в большинстве исследований игнорируется влияние объема ЩЖ и остаточной функции ЩЖ, а также естественное течение ХАИТ. Вопросы, связанные с факторами абсорбции L-T4, в основном ограничиваются учетом заболеваний желудка и лекарственных взаимодействий, и лишь незначительное количество исследований также включает заболевания кишечника в свои данные [78]. Важно отметить, что в сравнительных исследованиях между новыми формами L-T4 и таблетированной формой нельзя исключить фактор более высокой комплаентности пациентов при приеме новых форм. Возможно, современные формы L-T4 обладают характеристиками, способствующими более точному и регулярному соблюдению режима приема. Такой фактор может значительно повлиять на полученные результаты в исследованиях [78]. В настоящее время существует ограниченное количество данных о применении новых форм L-T4 в особых популяционных группах, таких как дети, пожилые люди и пациенты, получающие энтеральное питание. Эти группы пациентов могут иметь свои особенности, которые должны быть учтены при выборе оптимального варианта лечения [78]. Доступность новых форм L-T4 может быть ограничена в разных странах. В настоящее время таблетированная форма L-T4 остается наиболее распространенной и широкодоступной формой ЛП. Внедрение новых форм требует проведения дополнительных исследований, регистрации и регулирования со стороны медицинских и фармацевтических органов. Кроме того, экономические аспекты также могут оказывать влияние на доступность новых форм ЛП [3, 78].

Указанные факторы вносят вклад в формирование предпосылок для улучшения последующих исследова-

ний новых форм L-T4 и для поиска ответов на многие вопросы. Усовершенствование дизайна исследований, включение различных популяций пациентов, более длительное наблюдение, анализ влияния на качество жизни — все это может способствовать расширению нашего понимания и оптимизации применения новых форм ЛП. Необходимо уделять большее внимание стандартизации и однородности дизайна исследований, чтобы обеспечить более точные и сопоставимые результаты. Также следует стремиться к мультицентровым исследованиям, чтобы охватить различные регионы и популяции пациентов, что может потребовать сотрудничества различных стран и организаций для обмена опытом, а также обеспечения производства и поставок новых форм L-T4 во всем мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдается значительное количество случаев, когда классическая терапия гипотиреоза таблетированными формами L-T4 неэффективна. В ситуациях, когда стандартная терапия не приносит ожидаемых результатов, первоочередными задачами являются исключение факторов, препятствующих нормальной абсорбции ЛП, а также максимальная оптимизация режима приема L-T4.

В современных исследованиях заметную перспективу набирают новые формы L-T4, представляющие альтернативу традиционной таблетированной форме. Эти инновационные формы имеют ряд преимуществ в фармакокинетике и фармакодинамике, включая улучшенную биодоступность. В результате новые формы ЛП могут обеспечить более эффективное и персонализированное лечение пациентов с гипотиреозом.

Внедрение новых форм L-T4 в рутинную практику пока ограничено вследствие отсутствия достаточного количества убедительных данных, подтверждающих их эффективность, эквивалентность таблетированной форме и безопасность. Кроме того, недоступность новых форм во многих странах также является значительным препятствием. Тем не менее имеющиеся исследования продемонстрировали многообещающие результаты. Дальнейшее проведение крупных клинических испытаний и расширение доступности новых форм L-T4 необходимы для более обоснованного и широкого использования новых лекарственных форм ЛП в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021300097-0 «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, 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. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(4):421-433. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563216642255>
- Virili C, Trimboli P, Centanni M. Novel thyroxine formulations: a further step toward precision medicine. *Endocrine*. 2019;66(1):87-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02049-x>
- 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):281-290. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02185-4>
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов — один гормон или два? // *Проблемы Эндокринологии*. — 2005. — Т. 51. — №1. — С. 53-56. [Morgunova TB, Fadeyev VV. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroid hormonal drugs: one or two hormones? *Problems of Endocrinology*. 2005;51(1):53-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200551153-56>
- Bertoncini CW, Palacios MJ, Fritz MC, et al. Levothyroxine bioequivalence study and its narrow therapeutic index: comparative bioavailability results between two formulations available in Latin America. *Adv Ther*. 2023;40(4):1644-1654. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02352-6>
- Charles BY, Harington R, Barger G. The constitution and synthesis of thyroxine. *Nature*. 1927;120(3013):170. doi: <https://doi.org/10.1038/120170a0>
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine*. 2017;55(1):6-18. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8>
- Tanguay M, Girard J, Scarsi C, et al. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of a Levothyroxine Sodium Oral Solution and Soft Capsule. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(4):521-528. doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.608>
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev*. 2018;40(1):118-136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
- Mateo RCI, Hennessey JV. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine*. 2019;66(1):10-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02006-8>
- Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259-261. doi: <https://doi.org/10.1177/https>
- Hays MT. Thyroid hormone and the gut. *Endocr Res*. 1988;14(2-3):203-224. doi: <https://doi.org/10.3109/07435808809032986>
- Sachmechi I, Reich DM, Aniyei M, 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(4):345-349. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.345>
- Movaffagh J, Hadizadeh F, Khodaverdi E, et al. Preparation and in vitro evaluation of injectable formulations of levothyroxine sodium using in situ forming hydrogel temperature-responsive systems based on PLA-PEG-PLA and PLGA-PEG-PLGA triblock copolymers. *Iran J Basic Med Sci*. 2022;25(3):341-351. doi: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.62576.13842>
- Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):124-127. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1306>
- Cappelli C, Castello R, Marini F, et al. Adherence to levothyroxine treatment among patients with hypothyroidism: A northeastern Italian survey. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;(9):1-5. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00699>
- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid*. 1991;1(3):241-248. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1991.1.241>
- McLeod JG. Clinical and experimental neurology. *Med J Aust*. 1984;140(7):437-437. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1984.tb108124.x>
- Ruchala M, Bossowski A, Brzózka MM, et al. Liquid levothyroxine improves thyroid control in patients with different hypothyroidism aetiology and variable adherence — case series and review. *Endokrynol Pol*. 2022;73(5):893-902. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0078>
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787-1795. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043903>
- Jojima T, Shinzawa T, Ohira E, et al. Switching from the tablet to the powder formulation of levothyroxine corrects severe hypothyroidism in a patient with lactose intolerance. *Endocr J*. 2022;69(8):941-945. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0656>
- Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162(6):1264-1269.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.070>
- Stagi S, Municchi G, Ferrari M, Wasniewska MG. An overview on different l-thyroxine (l-t4) formulations and factors potentially influencing the treatment of congenital hypothyroidism during the first 3 years of life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):1-19. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859487>
- Yue C, Scarsi C, Ducharme M. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(12):631-636. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329951>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422>
- Pirola I, Gandossi E, Brancato D, et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(11):1301-1306. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0867-3>
- Ducharme M, Scarsi C, Bettazzi E, Mautone G, Lewis Y, Celi FS. 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: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0604>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2684>
- Benvenga S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine*. 2017;56(1):138-145. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1244-2>
- Vita R, Di Bari F, Benvenga S. Oral liquid levothyroxine solves the problem of tablet levothyroxine malabsorption due to concomitant intake of multiple drugs. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(4):467-472. doi: <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1290604>
- Tortora A, La Sala D, Vitale M. Switch from tablet levothyroxine to oral solution resolved reduced absorption by intestinal parasitosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2019;2019(12):631-636. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0026>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1167-3>
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Antonelli A. Reversible normalisation of serum TSH levels in patients with autoimmune atrophic gastritis who received L-T4 in tablet form after switching to an oral liquid formulation: A case series. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0439-y>
- Fallahi P, Ferrari SM, Marchi S, et al. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. *Endocrine*. 2017;57(1):175-178. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1090-7>
- Benvenga S, Capodicasa G, Perelli S, et al. Increased requirement of replacement doses of levothyroxine caused by liver cirrhosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;(9):1-5. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00150>
- Hommel C, Delgrange E. Resistance to levothyroxine in a bariatric surgery patient: an indication for liquid formulation? *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2017;72(1):72-75. doi: <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1196861>

38. Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Raczkiwicz 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: <https://doi.org/10.3390/jcm10225233>
39. Henderson BB. Levothyroxine sodium oral solution normalizes thyroid function in a patient with hashimoto's disease, gastritis, diabetic gastroparesis, and small intestinal bacterial overgrowth (Sibo). *Int Med Case Rep J*. 2021;14(22):627-632. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S326481>
40. 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):1-6. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00010>
41. Laurent I, Tang S, Astère 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: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1574-8>
42. Ferrara R, lentile 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. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1242-4>
43. 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. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1113518>
44. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2018;18(3):235-240. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348>
45. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Thyroid Hormone Profile in Patients Ingesting Soft Gel Capsule or Liquid Levothyroxine Formulations with Breakfast. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/9043450>
46. Peirce C, Ippolito S, Lanas A, et al. Treatment of refractory and severe hypothyroidism with sublingual levothyroxine in liquid formulation. *Endocrine*. 2018;60(1):193-196. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1367-5>
47. Giusti M, Mortara L, Machello N, et al. Utility of a liquid formulation of levothyroxine in differentiated thyroid cancer patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;65(6):332-336. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384535>
48. Kaur N, Suryanarayanan R. Levothyroxine sodium pentahydrate tablets — formulation considerations. *J Pharm Sci*. 2021;110(12):3743-3756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.006>
49. Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(1):105-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.10.008>
50. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, et al. Different formulations of levothyroxine for treating hypothyroidism: A real-life study. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4524759>
51. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenega S. 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(1):154-160. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9772-2>
52. Santaguada MG, Virili C, Duca SC Del, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine*. 2015;49(1):51-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0476-7>
53. Kim PJ, Sachmechi I. Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: Effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine soft gel capsules. *AAE Clin Case Reports*. 2015;1(1):e73-e78. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14051.CR>
54. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine tablet malabsorption associated with gastroparesis corrected with gelatin capsule formulation. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016(1):1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1316724>
55. Di Donna V, Paragliola RM, de Waure C, et al. Is levothyroxine requirement the same for tablet and soft gel formulations? *Endocrine*. 2018;59(2):458-460. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1311-8>
56. Benvenega S, Capodicasa G, Perelli S. L-Thyroxine in an oral liquid or softgel formulation ensures more normal serum levels of free T4 in patients with central hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(1):e73-e78. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00321>
57. Ernst FR, Sandulli W, Elmor R, et al. Retrospective study of patients switched from tablet formulations to a gel cap formulation of levothyroxine: Results of the CONTROL switch study. *Drugs RD*. 2017;17(1):103-115. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0150-z>
58. Kashanian S, Rostami E. PEG-stearate coated solid lipid nanoparticles as levothyroxine carriers for oral administration. *J Nanoparticle Res*. 2014;16(3):2293. doi: <https://doi.org/10.1007/s11051-014-2293-6>
59. Parhi R, Suresh P. Production of solid lipid nanoparticles-drug loading and release mechanism. *J Chem Pharmaceutical Res*. 2010;2(1):211-227.
60. Üner M, Yener G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspective. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(3):289-300.
61. Cavalli R, Gasco MR, Chetoni P, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *Int J Pharm*. 2002;238(1-2):241-245. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00080-7)
62. FDA [Internet]. Levothyroxine sodium for injection; 2011 [cited 24.07.2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202231s000lbl.pdf
63. Nakano Y, Hashimoto K, Ohkiba N, et al. A case of refractory hypothyroidism due to poor compliance treated with the weekly intravenous and oral levothyroxine administration. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5986014>
64. Peynirci H, Taskiran B, Erturk E, et al. Is parenteral levothyroxine therapy safe in intractable hypothyroidism? *J Natl Med Assoc*. 2018;110(3):245-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2017.05.007>
65. Garayalde Gamboa MDLÁ, Saban M, Curriá MI. Treatment with intramuscular levothyroxine in refractory hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2019;8(6):319-323. doi: <https://doi.org/10.1159/000503324>
66. Kashanian S, Rostami E, Harding FJ, et al. Controlled delivery of levothyroxine using porous silicon as a drug nanocontainer. *Aust J Chem*. 2016;69(2):204-211. doi: <https://doi.org/10.1071/CH15315>
67. Kamali H, Khodaverdi E, Hadzadeh F, et al. An in-situ forming implant formulation of naltrexone with minimum initial burst release using mixture of PLGA copolymers and ethyl heptanoate as an additive: In-vitro, ex-vivo, and in-vivo release evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2018;47:95-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.027>
68. Mashayekhi R, Mobedi H, Najafi J, Enayati M. In-vitro/In-vivo comparison of leuprolide acetate release from an in-situ forming plga system. *DARU J Pharm Sci*. 2013;21(1):57. doi: <https://doi.org/10.1186/2008-2231-21-57>
69. Padula C, Nicoli S, Santi P. Innovative formulations for the delivery of levothyroxine to the skin. *Int J Pharm*. 2009;372(1-2):12-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jipharm.2008.12.028>
70. Azarbayjani AF, Venugopal JR, Ramakrishna S, et al. Smart polymeric nanofibers for topical delivery of levothyroxine. *J Pharm Pharm Sci*. 2010;13(3):400-410. doi: <https://doi.org/10.18433/j3ts3g>
71. Ybarra M, Dos Santos TJ, Pinheiro CTC, et al. Rectal levothyroxine for the treatment of hypothyroidism: A case study. *Pediatrics*. 2018;142(2):e20173317. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3317>
72. Kashiwagura Y, Uchida S, Tanaka S, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of levothyroxine suppository in patients with hypothyroidism. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(4):666-670. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00998>
73. Obeidat KA, Saadeh NA, As'ad A, Bakkar S. Successful management of hypothyroidism in gastric outlet obstruction using levothyroxine rectal enemas: A case report. *Am J Case Rep*. 2018;19(1):903-905. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.909437>
74. Grijota-Martínez C, Báñez-López S, Ausó E, et al. Intranasal delivery of thyroid hormones in MCT8 deficiency. *PLoS One*. 2020;15(7):1-14. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236113>
75. Flores-Huerta S, Hernández-Montes H, Argote RM, Villalpando S. Effects of ethanol consumption during pregnancy and lactation on the outcome and postnatal growth of the offspring. *Ann Nutr Metab*. 1992;36(3):121-128. doi: <https://doi.org/10.1159/000177706>
76. Messina E, Ferrau F, Cannavò S. Oral mucositis induced by treatment with soft gel formulation of levothyroxine. *Endocrine*. 2018;59(1):226-227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1312-7>
77. Lehnert H, Castello-Bridoux C, Channaiah B, et al. Comparison of safety profiles of the new and old formulations of levothyroxine in a first global introduction in France. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(12):908-917. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1302-9343>
78. Nagy EV, Perros P, Papini E, et al. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid*. 2021;31(2):193-201. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0515>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Колпакова Евгения Александровна [Evgenia A. Kolpakova, MD]**; адрес: 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Dmitry Ulyanov street 11, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: kolpakova.ev@mail.ru

Вознесенская Анастасия Александровна [Anastasia A. Voznesenskaya, MD],

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>; e-mail: voznastya1997@yandex.ru

Фролкова Надежда Викторовна [Nadezhda V. Frolkova, MD], ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>;

e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Ekaterina A. Troshina, MD, PhD**, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 14.07.2023. Рукопись одобрена: 15.07.2023.

Received: 14.07.2023. Accepted: 15.07.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Колпакова Е.А., Вознесенская А.А., Фролкова Н.В., Трошина Е.А. Лекарственные формы левотироксина натрия. Есть ли место новому в лечении гипотиреоза? // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2022. — Т. 18. — № 4. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12759>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolpakova EA, Voznesenskaya AA, Frolkova NV, Troshina EA. Drug forms of levothyroxine. Is there room for innovation in hypothyroidism treatment? *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(4):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12759>