

ЖИДКИЙ ЛЕВОТИРОКСИН: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ



© Т.Б. Моргунова*, Е.Г. Рыжкова, А.П. Галкина, В.В. Фадеев

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Левотироксин (L-T4) является препаратом с узким терапевтическим диапазоном. И даже небольшое изменение дозы может привести как к недостатку, так и к его передозировке. Существующие на сегодняшний день таблетированные формы L-T4 с широким спектром дозировок обеспечивают достижение и удержание эутиреоза у многих пациентов. Вместе с тем нередко пациенты с гипотиреозом находятся в декомпенсации. На сегодняшний день в мире применяются не только таблетки, но и другие формы L-T4, в том числе гель-капсулы и жидкая форма. В представленном обзоре обсуждаются особенности фармакокинетики, преимущества и недостатки применяемых форм L-T4. Также обсуждаются факторы, влияющие на биодоступность и определяющие дозу L-T4.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жидкий левотироксин; абсорбция левотирокина; гипотиреоз; заместительная терапия; патология желудочно-кишечного тракта.

LIQUID LEVOTHYROXINE: QUESTIONS AND ANSWERS

© Tatyana B. Morgunova*, Ekaterina G. Ryzhkova, Anna P. Galkina, Valentin V. Fadeev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Levothyroxine (L-T4) is a drug with a narrow therapeutic range. Even a small change in the dose can lead to its deficiency or overdose. Existing tablet forms of L-T4 with a wide range of dosages ensure the achievement and maintenance of euthyroidism in many patients. At the same time, patients with hypothyroidism are often decompensated. Today, not only tablets are used in the world, but also other forms of L-T4, including gel capsules and liquid form. The presented review discusses the pharmacokinetics, advantages and disadvantages of the different forms of L-T4. Factors affecting the bioavailability of L-T4 drugs are also discussed.

KEYWORDS: liquid levothyroxine; levothyroxine absorption; hypothyroidism; replacement therapy; gastrointestinal disorders.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синтезированный в 1927 г. и полученный в 1950-х гг. в виде натриевой соли препарат левотирокина впоследствии стал золотым стандартом в лечении пациентов с гипотиреозом [1, 2]. Левотироксин (L-T4) является наиболее часто назначаемым препаратом в США (данные за 2014–2016 гг.) [3] и вторым — в Великобритании и Швейцарии [4, 5]. L-T4 — препарат с узким терапевтическим диапазоном, поэтому даже небольшое изменение дозы может привести к передозировке или его недостатку. Поскольку потребность в L-T4 определяется рядом факторов (масса тела пациента, доля безжировой ткани, возраст, наличие сопутствующих заболеваний и прием некоторых лекарственных средств, тяжесть и этиология гипотиреоза, цель терапии — заместительная или супрессивная терапия), необходим индивидуальный подход к ведению пациентов с гипотиреозом.

КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОТИРОКСИНА?

На протяжении длительного времени применялись только таблетированные формы L-T4, однако за последние 15–20 лет во многих странах стали доступны препараты L-T4 в виде гель-капсул или раствора для перорального приема, а также раствор для парентерального введения.

В марте 2024 г. в России впервые был зарегистрирован препарат жидкого левотирокина (Ликватирол®). В упаковке находится флакон объемом 100 мл, в 5 мл раствора содержится 100 мкг L-T4; также прилагается шприц объемом 5 мл с градуировкой 0,1 мл и адаптером для шприца.

Для оптимальной биодоступности таблетированную форму L-T4 необходимо принимать натощак, за 60 минут до еды (не менее, чем за 30–40 минут) и приема других лекарственных средств, запивая водой. Данная рекомендация основана на небольшом количестве исследований, в которых было показано, что одновременный прием таблетки L-T4 с пищей, кофе или продуктами, содержащими большое количество пищевых волокон или сои, сопровождается более высокими значениями ТТГ у пациентов с гипотиреозом по сравнению с приемом L-T4 натощак [1]. Растворение таблеток L-T4 начинается в желудке, при физиологически низком уровне pH. Затем большая часть поступившего L-T4 всасывается в тонком кишечнике.

Применяемая на сегодняшний день заместительная терапия таблетированными формами L-T4 проста, удобна и во многих случаях обеспечивает достижение и удержание эутиреоза. Вместе с тем нередко в клинической практике врачи сталкиваются с декомпенсацией заболевания.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



КАК ЧАСТО ПАЦИЕНТЫ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕ КОМПЕНСИРОВАНЫ И КАКОВЫ ПРИЧИНЫ ДЕКОМПЕНСАЦИИ?

Доля пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, по данным разных авторов, составляет от 37 до 55% [5–9]. Причем частота передозировки составляет от 15 до 33%, а недостаточной дозы L-T4 — от 9 до 26%. Хорошо известно, что как стойко некомпенсированный гипотиреоз, так и длительная передозировка препаратами тиреоидных гормонов сопряжена с риском неблагоприятных исходов. Развитие медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий и остеопороза [10, 11]. Недостаточность дозы левотироксина сопровождается сохраняющимися симптомами гипотиреоза, дислипидемией и снижением качества жизни. Кроме того, смертность значимо возрастает, как у пациентов с подавленным уровнем ТТГ < 0,1 мЕД/л, так и с уровнем ТТГ > 10 мЕД/л [12]. Наиболее опасна стойкая декомпенсация гипотиреоза в группе пациентов старшего возраста. По данным ряда исследований, более чем у 40% пациентов старше 60 лет, получающих заместительную терапию L-T4, уровень ТТГ — вне референсного диапазона [6, 13].

Среди факторов, определяющих дозу L-T4 у пациента, можно выделить ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая воспалительные заболевания кишечника, атрофический гастрит, целиакию, инфекцию *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, непереносимость лактозы, гастропарез и др. [14]. Наличие этих состояний может снизить абсорбцию таблетированной формы L-T4, что приводит к декомпенсации гипотиреоза. Следует отметить, что распространенность патологии ЖКТ в популяции высока: если частота атрофического гастрита, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника в разных странах не превышает 20%, то встречаемость инфекции *Helicobacter pylori* достигает 48% [15]. Согласно современным рекомендациям, если для достижения компенсации пациенту требуется доза L-T4, значимо превышающая расчетную, целесообразно исключить у него наличие патологии со стороны ЖКТ [1].

По результатам анкетирования 925 пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4, почти у половины из них (n=435, 47,0%) было по меньшей мере одно сопутствующее заболевание, которое могло отрицательно повлиять на абсорбцию L-T4: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (33,8% пациентов), синдром раздраженного кишечника (9,7%), непереносимость лактозы (7,8%), шунтирование желудка или резекция кишечника в анамнезе (3,0%). Также многие пациенты принимали рецептурные (20,6%) и безрецептурные препараты (34,3%) для лечения сопутствующих заболеваний ЖКТ, пищевые добавки (51,8%, чаще всего препараты кальция и железа); и употребляли продукты/напитки с высоким содержанием клетчатки или сои (68,0%). Закономерно, пациентам с сопутствующей патологией ЖКТ значительно чаще контролировали уровень ТТГ и меняли дозу L-T4 по сравнению с пациентами без патологии ЖКТ [16].

Одна из причин некомпенсированного гипотиреоза — назначение недостаточной дозы L-T4.

Стандартная заместительная доза L-T4 определяется тяжестью гипотиреоза — закономерно больше при манифестном (1,6–1,8 мкг/кг массы тела) и меньше — при субклиническом (примерно 1 мкг/кг). Также доза зависит от этиологии гипотиреоза: доза будет выше при гипотиреозе, развившемся в исходе тиреоидэктомии или после терапии радиоактивным йодом. **В большинстве случаев пациенту сразу может быть назначена полная заместительная доза.** Исключение составляют пациенты с длительно некомпенсированным гипотиреозом, с тяжелой сопутствующей кардиальной патологией, когда оправдано начало с относительно небольшой дозы с постепенным ее повышением до полной заместительной. В той же ситуации, когда людям довольно молодого возраста начинается терапия с «малых» доз, то пациент на протяжении длительного времени может находиться в состоянии декомпенсации заболевания, что неизбежно приводит к ухудшению его самочувствия и снижению качества жизни.

Кроме того, **причинами декомпенсации могут быть: неправильный или нерегулярный прием препарата, несоблюдение условий хранения препарата** (воздействие высоких или низких температур) [17, 18]. Стандартная рекомендация по приему таблетки L-T4 не менее, чем за 30–40 минут у ряда пациентов вызывает определенные трудности, приводит к необходимости изменить привычный распорядок дня и, как следствие, либо снижению качества жизни, либо к несоблюдению данной рекомендации [16].

Как один из возможных подходов к повышению приверженности пациентов терапии L-T4 — это перевод на жидкую форму препарата. Поскольку жидкая форма L-T4 — это растворенный L-T4, то закономерно, что в отличие от таблетированной формы абсорбция жидкой формы в меньшей степени зависит от состояния ЖКТ, приема ряда лекарственных препаратов. Также переход с таблетированной на жидкую форму L-T4 сопровождается улучшением качества жизни [19].

ВЛИЯЮТ ЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ЧАЙ, КОФЕ НА АБСОРБЦИЮ ЖИДКОГО L-T4?

Был проведен ряд исследований по изучению факторов, влияющих на абсорбцию жидкой формы в сравнении с таблетированной. Прежде всего следует отметить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и жидкого L-T4 не приводят к значимому изменению уровня ТТГ и, как следствие, дозы L-T4. По данным Seng Yue C с соавт., прием препарата ингибитора протонной помпы не влияет на биодоступность жидкой формы L-T4. В данном рандомизированном перекрестном исследовании оценивали биодоступность жидкого L-T4 при приеме с омепразолом у 36 здоровых взрослых. Капсулы омепразола с замедленным высвобождением в дозе 40 мг участники исследования принимали утром и вечером; в группе сравнения омепразол не назначали. Изучаемые фармакокинетические параметры (максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация — время» AUC₀₋₄₈) для жидкой формы L-T4 не отличались между группами пациентов [20].

При приеме натошак у здоровых добровольцев биодоступность таблетированной и жидкой форм

L-T4 сопоставима. Вместе с тем жидкая форма L-T4 в сравнении с таблетированной быстрее всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме: $T_{\max}$ 1,94 и 2,42 часа соответственно [21]. Поэтому жидкую форму можно принимать непосредственно перед едой, не выдерживая длительный временной интервал

Кроме того, по данным исследований *in vitro*, жидкий L-T4 устойчив при добавлении в напитки (молоко, чай, кофе, кофе с молоком и апельсиновый сок) [22]. Жидкая форма L-T4 быстрее всасывается по сравнению с таблетированной (AUC_{0-24} 99,1±22,7 по сравнению с 68,4±32,8 нг*ч/мл; $t_{\max}$ 1,96±1,07 по сравнению с 2,25±0,99 часа). Более быстрое всасывание и достижение максимальной концентрации позволяют снизить влияние приема пищи, напитков и лекарственных препаратов на абсорбцию жидкого L-T4 [23]. В некоторых работах оценивали эффективность терапии жидким L-T4 при приеме до еды и во время завтрака. В одной из работ, проведенной Carpellì C. с соавт., 77 пациентов с гипотиреозом принимали жидкий L-T4 перед завтраком или непосредственно во время завтрака. Статистически значимых отличий уровней свТ4 и ТТГ между двумя вариантами терапии не было [24]. Сходные результаты были получены в исследовании Ducharme M. с соавт., когда в рандомизированном исследовании здоровые добровольцы (33 человека) принимали 600 мкг жидкого L-T4 однократно натощак, за 15 или 30 минут до высококалорийного завтрака с большим содержанием жиров. По основным фармакокинетическим параметрам значимых отличий между двумя вариантами приема жидкого L-T4 отмечено не было [25].

Интересен тот факт, что **жидкие формы L-T4 по сравнению с таблетками обеспечивают более устойчивое удержание уровня ТТГ при гипотиреозе** у пациентов и молодого, и старшего возрастов [25, 26].

НУЖНО ЛИ СНИЖАТЬ ДОЗУ ПРИ ПЕРЕВОДЕ С ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА НА ЖИДКУЮ?

По результатам ряда проведенных исследований, у пациентов с гипотиреозом перевод с таблетированной формы L-T4 на жидкую не приводит к существенному изменению уровней ТТГ и свободного Т4. В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании, проведенном Markantes G.K. с соавт., оценивали терапевтическую эквивалентность жидкой и таблетированной форм L-T4 одного производителя. В исследование было включено 50 пациентов (возраст — 42,5±12,5 года) с компенсированным первичным гипотиреозом. У включенных пациентов не было факторов, влияющих на абсорбцию L-T4 (патологии ЖКТ или приема препаратов, влияющих на абсорбцию L-T4). Все пациенты принимали таблетированный препарат L-T4. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе пациенты принимали таблетки L-T4 на протяжении 10±2 недель, а затем были переведены на жидкую форму L-T4 (раствор 100 мкг/мл) в той же дозе еще на 10±2 недели. Во второй группе была обратная последовательность терапии. По результатам исследования было показано, что уровень ТТГ на фоне терапии таблетированной и жидкой формами L-T4 не отличался (1,76±1,1 по сравнению с 2,08±1,3 мМЕ/л), что

свидетельствует о терапевтической эквивалентности двух форм препарата [27]. Таким образом, если **пациент с компенсированным гипотиреозом соблюдает правила приема таблеток L-T4**, выдерживая необходимый временной интервал до завтрака и приема других лекарственных препаратов, то **при переводе на жидкую форму L-T4 препарат назначается в той же дозе**. Если же пациент был компенсирован на таблетированной форме, при этом принимая препарат непосредственно перед едой или во время еды, что в значительной степени влияет на биодоступность таблетированной формы, то при переводе на жидкую форму может потребоваться коррекция дозы — скорее всего, ее уменьшение.

В ситуации, если пациент принимает препараты кальция или железа, влияющие на биодоступность таблетированной формы L-T4, перевод на жидкую форму L-T4 может потребовать коррекции дозы. Так, по данным Benvenega S с соавт., при переводе пациентов с декомпенсацией гипотиреоза, обусловленной приемом препаратов кальция или железа, с таблетированной формы L-T4 на жидкую было отмечено достижение эутиреоза в большинстве случаев. В исследование было включено 19 пациентов, уровень ТТГ исходно составил 7,48±5,8 мЕд/л, доза L-T4 1,9±0,4 мкг/кг. Пациенты были переведены на жидкий L-T4 в той же дозе, период наблюдения составил 25,2±16,5 недели. При переходе на жидкий L-T4 было отмечено снижение ТТГ до 1,95±1,3 мЕд/л, статистически значимое как при приеме препаратов кальция, так и железа ($p<0,001$). У 95% пациентов была достигнута компенсация гипотиреоза [28]. По данным метаанализа 6 исследований, при переводе пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, имеющих факторы нарушения абсорбции таблетированной формы L-T4, на жидкую форму, отмечалось значимое снижение уровня ТТГ [29].

КОМУ МОЖНО НАЗНАЧИТЬ ЖИДКИЙ L-T4?

Жидкий препарат L-T4, как и таблетированная форма, **может быть рекомендован любому пациенту с гипотиреозом**, кому в принципе необходимо назначение заместительной терапии. Скорее, можно выделить группы пациентов, для кого будет предпочтительно назначение именно жидкой формы L-T4. Безусловно, это отдельные категории пациентов: пациенты с патологией ЖКТ или принимающие препараты, влияющие на абсорбцию таблетированной формы L-T4, испытывающие проблемы с проглатыванием таблетки (в послеоперационном периоде, в отделении интенсивной терапии, получающие питание и препараты через зонд), дети, которым с одной стороны необходима очень точная титрация дозы, с другой стороны, для них удобнее жидкая форма [30]. Также беременные, получающие, помимо L-T4, ряд препаратов, препятствующих нормальной абсорбции таблетированной формы L-T4.

Перевод на жидкую форму L-T4 целесообразен для пациентов, по какой-то причине неудовлетворенных (недовольных) приемом таблеток L-T4. Доля пациентов, недовольных проводимой терапией L-T4 или своим самочувствием на фоне терапии, может достигать 20%. При этом одним из факторов, вызывающих неудовлетворенность терапией, является необходимость соблюдать

длительный временной интервал между приемом препарата и завтраком [31]. Например, нередко неудобство вызывает необходимость выдерживать интервал между приемом таблетки L-T4 и кофе/чая, т.к. употребление этих напитков может снизить абсорбцию L-T4 [32]. Прием жидкой формы L-T4 во время завтрака одновременно с кофе не ухудшает абсорбцию препарата [33, 34, 35]. Жидкую форму препарата можно рекомендовать пациентам, которые не хотят менять свой привычный образ жизни [36]. Жидкий L-T4 может быть рекомендован пациентам, получающим нестандартную дозировку таблетированного L-T4, таким образом обеспечивается точное дозирование препарата.

Поскольку во многих странах зарегистрированы таблетированные, жидкие формы левотироксина, а также гель-капсулы, то интересны результаты исследований реальной клинической практики по применению разных форм препарата. В работе, проведенной Ferrara R с соавт., была проанализирована база данных потребления левотироксина на юге Италии в период с 2009 по 2015 гг. В этот период были доступны препараты L-T4 в виде таблеток (в дозировке 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 и 200 мкг), жидкая форма для перорального применения (100 мкг/мл) и предзаполненные ампулы (в дозировке 25, 50, 75 или 100 мкг). Всего препараты левотироксина получали 56 354 пациента в период с 2009 по 2015 гг. Большинство пациентов принимали таблетки (N=55147; 97,8%), в то время как 1550 (2,8%) и 1867 (3,3%) пациентов получали жидкий L-T4 и предварительно дозированные ампулы соответственно. Доля пациентов, получающих жидкий L-T4, постепенно увеличивалась (с 0,01 до 0,04 на 100 жителей с 2009 по 2015 гг.). Что касается исходных характеристик пациентов, то чаще принимали жидкие формы L-T4 женщины, пациенты более молодого возраста (средний возраст: 45,6 и 47,6 года для жидкой формы и ампул по сравнению с 51,6 года для таблеток, $p < 0,001$). Также чаще использовали жидкие формы пациенты, получающие одновременно другие препараты, в том числе ингибиторы протонной помпы [37].

Очевидно, почему женщинам чаще назначали жидкую форму L-T4. Как правило, обычная заместительная доза L-T4 для женщины составляет 75–100 мкг. И даже

небольшое изменение дозы (в пределах 12–25 мкг) может привести к значимому изменению уровня ТТГ, в том числе к его повышению или подавлению. Поэтому жидкая форма у таких пациенток призвана обеспечить более точное дозирование препарата. В отношении пациентов более молодого возраста — как правило, это пациенты трудоспособного возраста. И возможность принимать препарат перед едой, не выдерживая интервал 30–40 минут, будет способствовать повышению приверженности пациента лечению и, как следствие, улучшению качества жизни. Так, в исследовании, проведенном Guglielmi R. с соавт., перевод пациентов с компенсированным гипотиреозом, для которых необходимость соблюдения временного интервала 30–60 минут после приема таблетки L-T4, доставляла неудобство, перевод на жидкую форму препарата, с приемом во время завтрака, у большинства пациентов привел к значимому улучшению качества жизни (68 из 102 пациентов, 66,6%). Наиболее выраженным было повышение удовлетворенностью проводимой терапией и удобством лечения. Следует отметить, что при смене варианта терапии динамики уровня ТТГ отмечено не было [30].

Таким образом, появившийся в реальной практике препарат жидкого L-T4 расширяет возможности по ведению пациентов с гипотиреозом. Для части пациентов перевод с таблетированной формы на жидкую позволит улучшить качество жизни и приверженность к терапии. Для ряда больных применение жидкой формы может облегчить подбор адекватной дозировки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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):1670-751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
2. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):799-808. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12824>
3. Safer DJ. Overprescribed Medications for US Adults: Four Major Examples. *J Clin Med Res*. 2019;11(9):617-622. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3906>
4. NHS. Prescription Cost Analysis—England 2017 2018 [cited 2019 March, 19]. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/prescription-cost-analysis/prescription-cost-analysisengland-2017>
5. Janett-Pellegrini C, Wildisen L, Feller M, et al. Prevalence and factors associated with chronic use of levothyroxine: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261160. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261160>
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>
7. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels—balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):32-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11312>
8. Yavuz DG, Yazıcı D, Keskin L, et al. Out-of-Reference Range Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Levothyroxine-Treated Primary Hypothyroid Patients: A Multicenter Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:215. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00215>
9. Molewijk E, Fliers E, Dreijerink K, et al. Quality of life, daily functioning, and symptoms in hypothyroid patients on thyroid replacement therapy: A Dutch survey. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;35:100330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100330>
10. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002;137(11):904-14. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00011>

11. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA*. 1988;259(21):3137-41. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03720210027023>
12. Thayakaran R, Adderley NJ, 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:l4892. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4892>
13. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1696>
14. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenaga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118-136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
15. 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. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02185-4>
16. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D*. 2016;16(1):53-68. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6>
17. Benvenaga S, Papi G, Antonelli A. Refractory Hypothyroidism Due to Improper Storage of Levothyroxine Tablets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:155. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00155>
18. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 12-18. [Manuylova YuA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):12-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10163>
19. Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Raczkiewicz 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>
20. Seng Yue C, Scarsi C, Bettazzi E, et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Affect the Bioavailability of a Novel Liquid Formulation of Levothyroxine. *Endocr Pract*. 2024;30(6):513-520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.03.388>
21. Yannovits N, Zintzaras E, Pouli A, et al. A bioequivalence study of levothyroxine tablets versus an oral levothyroxine solution in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2006;31(2):73-8. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03191122>
22. Bernareggi A, Grata E, Pinorini MT, Conti A. Oral liquid formulation of levothyroxine is stable in breakfast beverages and may improve thyroid patient compliance. *Pharmaceutics*. 2013;5(4):621-33. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5040621>
23. Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(12):631-6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329951>
24. 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>
25. 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(6):382-385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.09.006>
26. Negro R, Valcavi R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. *Endocr Pract*. 2014;20(9):901-6. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13378.OR>
27. Markantes GK, Dimitropoulos K, Mamali I, et al. Therapeutic Equivalence of a New Preparation of Liquid Levothyroxine with Tablets in Patients with Overt Primary Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):59-64. doi: <https://doi.org/10.1159/000508216>. Erratum in: *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):100. doi: <https://doi.org/10.1159/000509965>
28. Benvenaga 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>
29. 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. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00010>
30. 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. doi: [10.2174/1871530318666180125155348](https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Моргунова Татьяна Борисовна**, к.м.н. [Tatyana B. Morgunova, MD, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 Trubetskaya str., build. 2, 119048, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Рыжкова Екатерина Геннадьевна, аспирант [Ekaterina G. Ryzhkova, MD, posgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-1692>; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Галкина Анна Петровна [Anna P. Galkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0209-9979>; e-mail: anyagalkina01@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, Dr. Sci. (Med.)], Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 28.02.2025. Рукопись одобрена: 14.03.2025. Received: 28.02.2025. Accepted: 14.03.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., Рыжкова Е.Г., Галкина А.П. Жидкий левотироксин: вопросы и ответы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — № 4. — С. 15–19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12818>

TO CITE THIS ARTICLE:

Morgunova TB, Ryzhkova EG, Galkina AP, Fadeev VV. Current understanding of diagnosis, treatment and predictors of papillary thyroid microcarcinoma progression. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(4):15–19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12818>