

Николаева А.В.¹, Дударев М.В.¹, Пименов Л.Т.¹, Резник Е.В.²

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426000, Ижевск, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

В статье представлен обзор современных подходов и проблем в ведении пациентов с первичным гипотиреозом. В настоящее время во всем мире проводятся многочисленные доклинические и клинические исследования, направленные на совершенствование заместительной терапии и на улучшение качества жизни пациентов с первичным гипотиреозом. Целью данного обзора явился анализ мировых исследований, проведенных за последние 5 лет, и современной литературы о новых возможностях и подходах к лечению первичного гипотиреоза. Для реализации цели был проведен систематический поиск в базе данных PubMed с использованием следующих ключевых слов: «primary hypothyroidism treatment», «levothyroxine side effects», «primary hypothyroidism outcome», «new approaches to hypothyroidism therapy», «new formulations of levothyroxine», «hypothyroidism in elderly» за период с 2018 по 2023 г. На основании данного анализа удалось сделать выводы о том, что изучение различных особенностей течения заболевания и поиск новых методов лечения актуален и должен проводиться, несмотря на кажущуюся легкость в проведении заместительной терапии.

Ключевые слова: лечение первичного гипотиреоза; новые лекарственные формы тироксина; побочные эффекты левотироксина; исходы первичного гипотиреоза; гипотиреоз у пожилых.

Для цитирования: Николаева А.В., Дударев М.В., Пименов Л.Т., Резник Е.В. Современные достижения и проблемы в терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):613–622.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-613-622>

Для корреспонденции: Николаева Алла Витальевна — e-mail: allavn@inbox.ru

Alla V. Nikolaeva¹, Mikhail V. Dudarev¹, Leonid T. Pimenov¹, Elena V. Resnik²

MODERN ACHIEVEMENT AND ISSUES IN PRIMARY HYPOTHYROIDISM TREATMENT

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russia, 426000, Izhevsk, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of the Russia, 117997, Moscow, Russia

The article presents the review of the modern approaches and issues in management of the patients with primary hypothyroidism. To date globally multiple nonclinical and clinical studies designed to improve the substitutional therapy and quality of life of patients with primary hypothyroidism are performed. The objective of the review is to analyze the global studies for last 5 years and the modern literature concerning the new possibilities and approaches to the primary hypothyroidism treatment. To achieve this objective the systematic search in PubMed dataset with these key words using: "primary hypothyroidism treatment", "levothyroxine side effects", "primary hypothyroidism outcome", "new approaches to hypothyroidism therapy", "new formulations of levothyroxine", "hypothyroidism in elderly" for the period from 2018 to 2023 was performed. Based on this analysis the conclusions that the investigation of different disease course features and discovering of new treatment options are necessary despite the apparent simplicity of substitutional therapy were made.

Key words: primary hypothyroidism treatment; levothyroxine side effects; primary hypothyroidism outcome; new formulations of levothyroxine; hypothyroidism in elderly.

For citation: Nikolaeva A.V., Dudarev M.V., Pimenov L.T., Resnik E.V. Modern achievement and issues in primary hypothyroidism treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):613–622. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-613-622>

For correspondence: Alla V. Nikolaeva — e-mail: allavn@inbox.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.08.2023 / Accepted 26.09.2023

Первичный гипотиреоз (ПГ) — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, которое встречается чаще всего у женщин и обусловлено такими причинами, как аутоиммунный тиреоидит, операции на щитовидной железе, радиойодтерапия и др. За десятилетний период с 2008 по 2018 г. отмечен статистически значимый рост заболеваемости гипотиреозом. Медиана заболеваемости за 10 лет составила 50,2 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста заболеваемости — 2,9 случая на 100 000 человек [1].

В Российской Федерации в настоящее время для лечения ПГ традиционно назначается пожизненная заме-

стительная терапия левотироксином (L-T4), и не зарегистрированы препараты лиотиронина (L-T3) [2]. В нашей стране существует мнение, что лечение первичного гипотиреоза — процесс довольно простой, и при учете ряда факторов, таких как лекарственная форма L-T4, правильный прием препарата, применение сопутствующих медикаментов и заболеваний желудочно-кишечного тракта, достижение компенсации заболевания не представляет сложностей [3].

Однако, несмотря на единые подходы к терапии, до сих пор сохраняются трудности в достижении и поддержании компенсации заболевания. Более того, у ряда

пациентов, несмотря на проводимую терапию, сохраняются симптомы заболевания, что снижает качество их жизни. Неоднозначны мнения и о влиянии заместительной терапии на состояние сердечно-сосудистой системы у больных субклиническим гипотиреозом.

Во всем мире активно проводятся как доклинические, так и клинические исследования, направленные на совершенствование заместительной терапии и улучшение качества жизни пациентов с гипотиреозом; ведется разработка новых лекарственных форм препаратов для заместительной терапии ПГ.

Целью настоящего обзора является анализ результатов исследований, посвященных разработке подходов к лечению ПГ, проведенных в различных странах мира за период с 2018 по 2023 г.

Был проведен систематический поиск в базе данных PubMed с использованием следующих ключевых слов: «primary hypothyroidism treatment», «levothyroxine side effects», «primary hypothyroidism outcome», «new approaches to hypothyroidism therapy», «new formulations of levothyroxine», «hypothyroidism in elderly» за период с 2018 по 2023 г. Кроме того, за указанный период был проведен поиск в базе данных РИНЦ с использованием ключевых слов «лечение гипотиреоза». Однако в этой базе данных обнаружены единичные оригинальные исследования, в основном посвященные качеству жизни пациентов с гипотиреозом и характеру течения сердечно-сосудистых заболеваний при ПГ.

Сохранение симптомов заболевания. Согласно рекомендациям различных эндокринологических ассоциаций, в том числе и Российской ассоциации эндокринологов, суточная доза L-T4 определяется с учетом идеальной массы тела, этиологии гипотиреоза, сопутствующих заболеваний и ряда других факторов. Как правило, исходно пациентам назначают препарат в дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в сутки; оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) осуществляется каждые 6–8 нед. При сохранении уровней тиреоидных гормонов (ТТГ) в пределах референсных значений рекомендуется контроль функции ЩЖ 1 раз в год [2].

Вместе с тем вследствие различных факторов около 10–15% пациентов не отвечают на терапию L-T4 в стандартной дозе, что требует ее увеличения и наблюдения. Вероятно, это обусловлено мальабсорбцией таблетированной формы L-T4 [4], заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопутствующей фармакотерапией.

Особенно часто у больных ПГ, получающих заместительную терапию, несмотря на нормализацию гормональных параметров, сохраняются такие симптомы, как слабость, утомляемость, снижение настроения или депрессия, увеличение массы тела.

М.К. Freeman и соавт. [5] провели исследование с использованием шкалы из 10 симптомов гипотиреоза за последний месяц (в диапазоне от 0 — отсутствуют до 4 — тяжелые) у 302 больных ПГ, получающих стабильную терапию L-T4 в течение 6 мес. в сравнении с 273 пациентами контрольной группы (эутиреоз). Авторами было показано, что выраженность симптоматики у пациен-

тов основной группы превышала таковую в контрольной группе (значения индексов по шкале $13,92 \pm 10,91$ и $10,07 \pm 7,85$ соответственно; $p < 0,001$).

В другом исследовании В. Romero-Gómez и соавт. [6] продемонстрировали, что у женщин с ПГ, получавших терапию L-T4, несмотря на достижение эутиреоза, достоверно чаще развивалась депрессия и была более выраженной тревожность (относительный риск — $OR = 3,13$, 95% доверительный интервал — ДИ 1,45–6,45 и $OR = 2,08$, 95% ДИ 1,28–3,38 соответственно).

У пациентов, получавших терапию L-T4 в течение 6 мес., частота симптомов утомляемости была сопоставима с таковой до начала лечения при сравнении показателей до лечения и после. Факторами, способствовавшими сохранению симптомов утомляемости, являлись сахарный диабет и высокое значение показателя по шкале утомляемости 34–36 до начала лечения [7].

В исследовании случай–контроль при оценке сексуальной дисфункции у 152 женщин с ПГ, получающих заместительную терапию L-T4, в сравнении с 238 женщинами без гипотиреоза было показано, что среди страдающих гипотиреозом указанное нарушение регистрировалось чаще, чем в контрольной группе (31,6 и 16,4% соответственно), наличие гипотиреоза повышало риск развития сексуальной дисфункции, выраженность симптомов увеличивалась с возрастом даже при нормализации уровня ТТГ [8].

В литературе широко обсуждается «загадка» сохранения симптомов заболевания при адекватной заместительной терапии L-T4. Предложено несколько гипотез для объяснения данного феномена [9]. Одна из них — «низкий уровень Т3 в тканях». В основе данного состояния лежит несовершенство заместительной терапии Т4, ведущее к развитию гипотиреодного состояния в головном мозге в сочетании с эутиреозом в других органах (в частности, в гипоталамусе) [10]. Вторая гипотеза — «соматические симптомы и сопутствующие расстройства» — делает акцент на наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с сохраняющимися симптомами [11]. Гипотеза «аутоиммунного нейровоспаления» рассматривает влияние медиаторов воспаления, обусловленного аутоиммунными процессами в щитовидной железе (самая частая причина гипотиреоза), на головной мозг [12]. И наконец, «гипотеза наличия коморбидной патологии и психологическая гипотеза» указывает на комплекс физических и психологических факторов, связанных с «гипотиреозом», способствующих сохранению симптомов [13].

Неадекватный контроль заболевания. Достижение референсных значений ТТГ является основной целью заместительной терапии ПГ. Однако многие исследователи регистрируют отклонения показателя от целевых значений в ту или иную сторону. Так, при обследовании 126 866 пациентов с ПГ в испанской популяции у 107 205 (29,75%) из них, несмотря на заместительную терапию, отмечалось повышение уровня ТТГ более 4 мМЕд/л; кроме того, у 19 661 (5,46%) пациентов фиксировалось снижение ТТГ менее 0,4 мМЕд/л, что

свидетельствовало об избыточности дозы L-T4. Среди лиц старше 65 лет неадекватный контроль заболевания отмечался реже [14].

Среди причин недостаточной эффективности заместительной терапии выделяют генетические дефекты, ведущие к нарушению транспорта тиреоидных гормонов через клеточную мембрану, несостоятельность метаболизма тиреоидных гормонов и их эффектов [15].

Дефекты транспорта тиреоидных гормонов, вероятно, обусловлены нарушениями протеинов, ответственных за поступление гормонов в клетку, что ведет к снижению их внутриклеточного уровня. Так, дефекты транспортера монокарбоксилата 8 (MCT8) или продукция антител к этому транспортеру сопровождается повышением концентрации Т3, а также снижением уровней Т4 и реверсивного Т3 (рТ3) в сыворотке крови [16]. Кроме того, транспортные протеины могут иметь нетипичную локализацию на клеточных мембранах.

Дефекты метаболизма тиреоидных гормонов могут быть обусловлены нарушениями синтеза и недостаточным эффектом ферментов дейодиназ, трансформирующих неактивный Т4 в активный Т3 или в неактивный рТ3. У пациентов, имеющих указанные дефекты, отмечается низкий уровень Т3 и высокие концентрации Т4 и рТ3. Дейодиназы представляют собой селенопротеины, и их экспрессия зависит от количества селена, получаемого организмом. Дефект действия тиреоидных гормонов может быть обусловлен мутациями гена тиреоидных рецепторов бета (THRβ). Определение фенотипа данных нарушений и мутаций может способствовать разработке более эффективных методов терапии ПГ. Так, при наличии нарушений, связанных с дефектами селенопротеина, успешно применяются дрожжи, обогащенные селенометионином [15].

Вместе с тем у пациентов с сохраняющимися симптомами гипотиреоза на фоне нормальных уровней гормонов возможно наличие различных мутаций дейодиназы 2-го типа или рецепторов к ТТГ, что может определять целесообразность добавления к лечению препаратов трийодтиронина [17].

В настоящее время активно изучаются факторы, влияющие на качество компенсации ПГ и подбор заместительной терапии.

В частности, показано, что наличие ожирения влияет на адекватный подбор терапии у пациентов с ПГ. Так, Ch. Mele и соавт. [18] продемонстрировали, что среди лиц младше 65 лет с ожирением достигнутый уровень ТТГ был низким или избыточно высоким (у 7,5% и 17,2% пациентов соответственно), что объясняет большую долю пациентов без адекватного контроля заболевания у лиц с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

М. Laclaustra и соавт. [19] в рамках исследования 2007–2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) зафиксировано повышение индексов устойчивости к тиреоидным гормонам у 5129 пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, а также наличие взаимосвязей между данными

ми индексами и смертельными исходами, обусловленными диабетом и метаболическим синдромом. Вместе с тем Y. Sun и соавт. [20] показали, что нарушение чувствительности к тиреоидным гормонам при субклиническом гипотиреозе тесно ассоциировано с более низким уровнем индекса массы тела, повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы подвергается сомнению использование только уровней ТТГ при мониторинге эффективности заместительной терапии L-T4 больных с гипотиреозом [21].

Имеются сообщения, что при использовании дозировки L-T4, достаточной для достижения референсных значений ТТГ, не всегда удается добиться соотношения Т4:Т3 в сыворотке крови до нормальных эутиреоидных показателей. Так, при эндогенном эутиреозе соотношение свободного Т4 $\times$ 100/Т3 составляет примерно 0,85, но повышается до 1,15 при проведении заместительной монотерапии L-T4 [22].

Сегодня исследователи считают, что точность дозирования L-T4 зависит от ИМТ, площади поверхности тела, пола, возраста, при проведении хирургического лечения — от исходного уровня ТТГ [23].

В настоящее время предпринимаются попытки разработать подходы к персонализации заместительной терапии, например модель p-THYROSIM (personalized THYROSIM). Это прогностическая механистическая симуляционная модель подбора дозировки и варианта заместительной терапии в зависимости от индивидуальных параметров пациента [24]. Данный ресурс имеет возможности для моделирования секреции гормонов в зависимости от дозировки принимаемых препаратов (L-T4 и/или L-T3), оценки всасывания препаратов; возможно его использование для пациентов различных возрастных групп.

Использование различных лекарственных форм L-T4. Устойчивый высокий уровень ТТГ, несмотря на применение суточной дозы L-T4 более 1,9 мкг/кг/сут, свидетельствует о рефрактерном гипотиреозе, что требует выяснения возможной причины его развития. Довольно частыми причинами неэффективности терапии являются недостаточная приверженность к лечению (так называемая псевдомальабсорбция), а также — истинная мальабсорбция препарата.

В клинике Мэйо проанализирован 4-летний опыт использования теста всасывания L-T4 (6-часовой тест, при котором пациент получал L-T4, доза которого рассчитывалась с учетом массы тела, с последующей серией измерений общего тироксина и ТТГ; доля всасывания рассчитывалась по формуле — нормальное значение доли всасывания препарата составляет 60% и более) у 13 пациентов с рефрактерным гипотиреозом. По данным проведенного теста только 1 человек имел истинное нарушение всасывания препарата, у остальных 12 пациентов была констатирована псевдомальабсорбция. При дальнейшем наблюдении от 1 до 32 мес. у 7 пациентов зарегистрирована нормализация уровня ТТГ, повышенный

уровень ТТГ сохранялся у 4 человек [25]. Другие исследователи при проведении теста всасывания L-T4 также чаще регистрировали феномен псевдомальабсорбции препарата [26].

С целью разработки и валидации опросника для выявления мальабсорбции у пациентов, получающих L-T4, было проведено рандомизированное контролируемое исследование ЕМРАТНУ. Исследование предполагало заполнение опросника из 7 вопросов у пациентов с впервые диагностированным гипотиреозом, случайным образом распределенных в основную и контрольную группы; в каждую группу было включено по 150 человек, при этом пациенты контрольной группы не заполняли опросник.

Выбор лекарственной формы L-T4 осуществлялся либо на основании результатов заполнения опросника, либо в зависимости от анамнеза. Уровни тиреоидных гормонов оценивались при включении пациентов в исследование и каждые 2 мес. на протяжении полугода. Авторы продемонстрировали, что в основной группе контроль заболевания был достоверно лучше, чем в контрольной, и рекомендовали использование опросника в качестве надежного инструмента для выбора лекарственной формы препарата [27].

Распространенность рефрактерного гипотиреоза, требующего повышения дозировки L-T4, послужило причиной разработки в последние 15 лет новых форм L-T4 (мягкие желатиновые капсулы и жидкие лекарственные формы).

Жидкая лекарственная форма L-T4 была разработана и представлена на рынке в 2007 г. В ней этанол был заменен на глицерол; установлена биоэквивалентность жидкой и таблетированной форм L-T4 [28, 29]. Жидкая форма препарата выпускается в виде раствора для парентерального введения, а также в каплях для приема внутрь.

Проведенный в 2018 г. метаанализ, включающий 6 проспективных исследований, подтвердил, что пациенты, получающие жидкую лекарственную форму L-T4, имеют более низкие уровни ТТГ, чем пациенты принимающие таблетки в той же дозе [30]. Жидкая лекарственная форма имеет много преимуществ, она может назначаться детям, в том числе с врожденным гипотиреозом, вместе с молоком, пациентам, имеющим проблемы с глотанием, а также находящимся на парентеральном питании [31]. Помимо этого, пациенты отдают предпочтение жидкой форме, поскольку в этом случае препарат можно применять непосредственно во время завтрака одновременно с напитками, что положительно влияет на качество жизни [32].

В систематическом анализе, выполненном E. Gatta и соавт. (за период с 2012 по 2019) и включавшем 8 исследований, показано, что у пациентов, получавших сопутствующую терапию (ингибиторы протонной помпы, карбонат кальция или сульфат железа, оральные антикоагулянты), переход с таблетированной на жидкую форму L-T4 сопровождался достоверным снижением среднего значения ТТГ [33]. Вместе с тем рандомизированное перекрестное исследование, проведенное G.K. Markantes и соавт. [34], установило, что уровни

свободного T4 в группе пациентов, получавших жидкую форму L-T4, были ниже, чем в группе лечения таблетками ($1,363 \pm 0,216$ и $1,448 \pm 0,232$ нг/дл соответственно; $p = 0,008$). Вероятно, это было обусловлено заменой наполнителя лекарственной формы (глицерол заменен на этанол), что повлияло на биодоступность препарата.

Другая лекарственная форма L-T4 в виде мягких желатиновых капсул менее изучена. В данную форму входят глицерин и вода, что сохраняет L-T4 в желатиновом матриксе. Кроме того, данная форма не содержит глютен, лактозы, алкоголя, красителей или сахара [35].

В исследованиях *in vitro* было показано, что при различной pH желудочного сока из мягких гелевых капсул активное вещество высвобождается более равномерно, чем из таблетированных форм. C. Virili и соавт. [36] проводили оценку pH желудочного сока у 280 пациентов со стабильными, в рамках целевого диапазона, значениями ТТГ, получавших L-T4 в таблетках, с последующим переводом на прием препарата в желатиновых капсулах и титрацией дозы L-T4 до достижения целевых значений ТТГ до перевода на другую лекарственную форму и после него. Было показано, что во всей выборке пациентов после перевода на другую лекарственную форму дозировка L-T4 снизилась на 6%. Отмечено, что доза L-T4 в таблетках коррелировала со значением pH желудочного сока, при приеме L-T4 в желатиновых капсулах подобной взаимосвязи не было зарегистрировано.

Наряду с преимуществами зарегистрирован и ряд недостатков при использовании новых лекарственных форм L-T4. К ним относятся их высокая стоимость (в 2–15 раз выше, чем обычные таблетки L-T4, в зависимости от бренда, региона и вида страхования), недоступность данных лекарственных форм в некоторых странах (например, в Российской Федерации). Кроме того, дискутабельным остается вопрос взаимозаменяемости двух жидких лекарственных форм [37]. В инструкции по применению жидких лекарственных форм предусмотрено обязательное разведение препарата в стакане воды, однако некоторые пациенты могут просто проглатывать неразведенный препарат, что приводит к его всасыванию в полости рта и снижению эффективности. Помимо этого, следует с осторожностью применять данные лекарственные формы у пожилых пациентов и пациентов с центральным гипотиреозом, которые особенно чувствительны к передозировке L-T4.

L-T4 в виде желатиновых капсул удобнее в применении по сравнению с жидкой лекарственной формой, не требуют особых условий применения, однако имеются сообщения, что наполнитель в этих капсулах может вызывать стоматит [28].

Несмотря на наличие новых лекарственных форм L-T4, при проведении опроса среди эндокринологов стран Евросоюза с использованием опросника THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey) установлено, что наиболее часто назначаемой формой препарата по-прежнему являются таблетки L-T4, а новые лекарственные формы применяются довольно редко [38].

Помимо раствора и капсул L-T4, в мире используются лекарственные формы L-T4 для внутривенного, внутримышечного, подкожного и даже ректального применения у пациентов с острыми состояниями, во время оперативного лечения, при нарушениях глотания либо у пациентов с рефрактерным гипотиреозом с необъяснимой мальабсорбцией препарата [39, 40].

Для разработки систем замедленного высвобождения L-T4 в последние годы изучается эффективность различных наноматериалов (для подкожного введения в виде имплантируемого устройства, раствора для перорального применения, в виде инкапсулированного в наночастицы хитозана или совместно с термочувствительными полимерами) [37]. Весьма многообещающим подходом является создание микроигольного пластыря для парентеральной доставки L-T4 [41].

Примеры зарегистрированных препаратов в Российской Федерации и зарубежом для заместительной терапии ПГ представлены в табл. [42, 43].

Комбинированная терапия L-T4 и L-T3. В рамках изучения эффективности заместительной терапии в последние годы уделяется большое внимание целесообразности и безопасности комбинированной терапии L-T4

и L-T3. Многие рандомизированные контролируемые исследования не показали превосходства комбинированной терапии, возможно, вследствие использования нефизиологических доз L-T3. Однако пациенты с гипотиреозом очень разнородны в отношении остаточной функции щитовидной железы, индивидуальных особенностей тиреоидного гомеостаза и наличия или отсутствия полиморфизма фермента дейодиназы в тканях. Кроме того, имеются различия фармакокинетики L-T4 и L-T3, что затрудняет совместное назначение этих препаратов [44].

В недавнем большом опросе 12 146 пациентов с гипотиреозом без сопутствующей патологии был продемонстрирован низкий уровень удовлетворенности при ведении этого состояния. Средний уровень удовлетворенности пациентов, получающих L-T4, при оценке по шкале из 10 баллов составил 5, тогда как для пациентов, получающих L-T3 или препараты из щитовидной железы животных, составил 6–7 баллов [45]. Кроме того, пациенты, получавшие L-T3, отмечали лучший контроль массы тела, утомляемости, настроения и памяти. В одном из наблюдательных исследований монотерапия L-T4 была заменена на комбинированную терапию L-T4 и L-T3 (в соотношении 17:1). Было показано, что каче-

Лекарственные препараты гормонов щитовидной железы, используемые в клинической практике разных стран Thyroid hormone drugs used in clinical practice in different countries

Торговое наименование препарата (МНН)	Лекарственная форма	Дозировки, мкг	Производитель
Препараты, зарегистрированные за рубежом			
Levothroid (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300	Stevens, США
Levoxyl (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200	Pfizer Inc., США
Synthroid (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300	Abbott, США
Tirosint (левотироксин натрия)	Капсулы	13, 25, 50, 75, 100, 125, 150	Ibsa Institut Biochimique sa, Швейцария
Tirosint-Sol (левотироксин натрия)	Раствор для приема внутрь, ампулы	В 1 мл 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 мкг	Ibsa Institut Biochimique sa, Швейцария
Thyrolar (трийодтиронин натрия и левотироксин натрия)	Таблетки	(T3/T4) В 1 таблетке 3,1 мкг/12,5 мкг 6,25 мкг/25 мкг 12,5 мкг/50 мкг 25 мкг/100 мкг 37,5 мкг/150 мкг	Forest pharmaceuticals Inc., США
L-T4 (левотироксин натрия)	Раствор для внутривенных инъекций, флакон	100 мкг на 5 мл 200 мкг на 5 мл 500 мкг на 5 мл	Fresenius, Швейцария
Препараты, зарегистрированные в России			
L-тироксин (левотироксин натрия)	Таблетки	50, 75, 100, 125, 150	Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия
L-тироксин Реневал (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 100	Обновление ПФК, Россия
Баготирокс (левотироксин натрия)	Таблетки	50, 100, 150	Quimica Montpellier, Аргентина
Левитирин (левотироксин натрия)	Таблетки	50, 100, 150	Фармасинтез-Тюмень, Россия
Эутирокс (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150	Merck Healthcare, Германия

ство жизни, измеренное по шкале ThyPRO после замены, значительно улучшилось, однако не было зафиксировано динамики массы и достоверных корреляций между массой тела и качеством жизни [45].

При оценке влияния монотерапии L-T3 в течение 12 нед. после перевода на нее 26 женщин, у которых ранее на монотерапии L-T4 или комбинированной терапии L-T4 и L-T3 сохранялись симптомы, было выявлено достоверное улучшение со стороны симптомов усталости, когнитивных жалоб, утомляемости по шкалам ThyPRO, SF-36 и шкале утомляемости без значимого влияния на уровень артериального давления (АД) или частоту сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с 33 женщинами, получавшими монотерапию L-T4. Вместе с тем на фоне монотерапии L-T3 5 пациенток прекратили участие в исследовании вследствие субъективных побочных эффектов (раздражительность, головокружение, боли в мышцах, тревожность); на фоне монотерапии L-T4 участие в исследовании прекратила только 1 пациентка [46].

Несмотря на неоднозначность в подходах к применению L-T3 у больных гипотиреозом, связанную с отсутствием доказанного клинического эффекта, более высокой стоимостью и большим количеством побочных эффектов, исследования по экономической эффективности применения комбинированной терапии показали, что такая терапия может быть экономически оправданна у пациентов с сохраняющимися симптомами, несмотря на достижение референсных значений ТТГ и свободного Т4 (св.Т4) [47].

Побочные эффекты при проведении заместительной терапии. Пожизненная заместительная терапия, проводимая у пациентов с первичным гипотиреозом, ассоциирована с различными побочными эффектами L-T4. Несмотря на то что синтетические препараты L-T4 были созданы в 1949 г. и широко используются во всем мире, до сих пор внимание ученых направлено на выявление побочных эффектов лечения и устранение возможных последствий. Чаще всего побочные эффекты развиваются при использовании супрессивных доз L-T4 (высоких доз, направленных на подавление ТТГ), назначаемых пациентам после оперативного лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы, но также могут возникать и при проведении заместительной терапии, необходимой для лечения гипотиреоза.

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что в ортотопической модели у мышей назначение L-T4 способствовало увеличению частоты развития рака легкого, по-видимому, через влияние на интегрин $\alpha v \beta 3$ и повышение неоангиогенеза [48].

В ретроспективном популяционном исследовании, выполненном в Тайване, показано, что лица, принимавшие L-T4, имели на 50% выше риск развития злокачественных новообразований любой локализации (ОР 1,5; 95% ДИ 1,46–1,54, $p < 0,0001$) в сравнении с лицами, не получающими этот препарат. Зафиксировано достоверное увеличение частоты развития опухолей головного мозга, рака кожи, рака поджелудочной железы, рака молочной железы [49].

У пациентов, длительно принимающих L-T4, возрастает риск развития остеопороза [50], особенно при использовании высоких доз препарата.

Тайваньские исследователи показали, что у пациентов с раком щитовидной железы, получающих L-T4, при средней продолжительности лечения 6,63 года зафиксировано повышение риска остеопороза по сравнению с группой лиц без рака щитовидной железы (ОР 1,39, 95% ДИ 1,22–1,58); при этом риск остеопороза возрастал при увеличении дозировки препарата [51].

В большинстве исследований показано, что риск остеопороза возрастает у женщин в возрасте старше 70 лет в периоде постменопаузы, получающих ТТГ супрессивную терапию в высоких дозах [52]. Повышение риска остеопороза регистрируется у женщин в периоде пременопаузы, но не отмечается у мужчин [53].

В литературе описываются случаи развития нарушений функции печени при лечении L-T4 [54].

У пациентов с сердечной недостаточностью терапия L-T4 ассоциирована с повышением риска смертности от всех причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и риском развития инфаркта миокарда [55].

Описано снижение мышечной массы четырехглавой мышцы бедра и повышение риска развития гонартроза у пациентов, получающих терапию L-T4 [56].

Таким образом, анализ современной литературы свидетельствует о необходимости наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и проведения скрининга на предмет онкологических заболеваний у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4.

Ведение больных с первичным гипотиреозом в старческом возрасте. В настоящее время около 5,3% взрослой популяции в мире получают L-T4 [57]. В современном обществе существует тенденция к старению населения, и все больше лиц в возрасте старше 85 лет нуждаются в терапии различных заболеваний. У пациентов старческого возраста частота выявления манифестного и субклинического гипотиреоза составляет около 20%.

В этой связи широко обсуждается вопрос целесообразности и безопасности назначения L-T4 при субклиническом гипотиреозе у пожилых и старых пациентов.

В Российских рекомендациях заместительная терапия L-T4 для лечения субклинического гипотиреоза рекомендуется при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратной регистрации уровня ТТГ в интервале 4–10 мЕд/л. У лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию L-T4 натрия рекомендуется проводить при хорошей переносимости препарата и отсутствии декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата [2].

Тем не менее целесообразность и эффективность лечения субклинического гипотиреоза в пожилом и старческом возрасте до сих пор вызывает сомнение.

В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования применения заместительной терапии у пациентов пожи-

лого и старческого возраста с субклиническим гипотиреозом (TRUST). В исследование были включены лица в возрасте 65 лет и старше с повышением уровня ТТГ (4,6–19,9 мМЕд/л) при двух измерениях с промежутком в 3 мес. и уровнями свободного Т4 в пределах референсных значений. Пациентам назначалась терапия L-T4 либо плацебо с титрацией дозы. Общий целевой размер выборки составил 737 пациентов. Первичные исходы включали динамику симптомов гипотиреоза и утомляемости по опроснику ThyPRO через 1 год наблюдения. Вторичные исходы включали оценку параметров качества жизни и когнитивных функций, массы тела, уровня гемоглобина, артериального давления, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события. Кроме того, пациентам проводилось направленное обследование на предмет выявления фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и переломов костей. Результаты исследования показали отсутствие достоверных различий между группами в отношении первичных исходов. Кроме того, в этом исследовании не было зафиксировано влияния терапии L-T4 на плотность костной ткани, утомляемость, симптомы гипотиреоза, параметры качества жизни, когнитивную функцию, уровень артериального давления у пожилых пациентов [58].

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводимое в рамках TRUST и включавшее 185 пациентов (средний возраст 74,1 года), не выявило различий по параметрам систолической и диастолической функции левого желудочка у пациентов, получавших и не получавших терапию L-T4 [59].

В дополнение к исследованию TRUST проведено сравнение исходов у пациентов в возрасте старше 80 лет с субклиническим гипотиреозом (145 участников от института доказательной медицины (IEMO) и 146 участников исследования TRUST), получавших заместительную терапию L-T4 или плацебо до достижения целевых уровней ТТГ с последующим наблюдением от 1 до 3 лет. Авторы продемонстрировали, что назначение заместительной терапии L-T4 достоверно не снижало риска сердечно-сосудистых исходов, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности или смертности от всех причин вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний или возраста [60].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами, проводимом в течение 3 лет, в которое были включены 427 пациентов в возрасте 65 лет и старше с уровнями ТТГ (4,6–19,9 мМЕд/л) и нормальными значениями св.Т4, рандомизированные в группу лечения L-T4 ($n = 211$) или в группу плацебо ($n = 216$), было выявлено, что терапия L-T4 достоверно не влияет на выраженность симптомов депрессии, качество жизни, что ставит под сомнение целесообразность назначения заместительной терапии этой когорте больных [61].

Кроме того, Yong-Sheng Liu и соавт. [62] в исследовании, проведенном у 1168 пациентов старше 65 лет, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), с использованием регрессионного анализа Кок-

са показали, что субклинический гипотиреоз не был ассоциирован с повышением риска смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых причин у пожилых пациентов, подвергшихся ЧКВ. Авторы не считают субклинический гипотиреоз фактором риска смертности пациентов в возрасте 65 лет и старше, перенесшим ЧКВ.

В исследовании, включавшем 96 пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте 74,1 года после лечения L-T4 в течение медианы 18,4 мес. в сравнении с 89 пациентами, получавшими плацебо, не обнаружено достоверных взаимоотношений проводимой терапии L-T4 и величиной толщины комплекса интима-медиа с учетом пола, исходного уровня ТТГ или установленному сердечно-сосудистого заболевания.

В нескольких исследованиях у пациентов старше 60 лет проводилась оценка их когнитивного статуса — не было зафиксировано четкой взаимосвязи между наличием субклинического гипотиреоза и выраженностью когнитивных нарушений, в том числе у пациентов с ТТГ более 10 мМЕд/л, по сравнению с лицами, имеющими эутиреоз [63].

Также при оценке данных у более чем 74 000 обследованных пациентов не было выявлено взаимосвязи между дефицитом тиреоидных гормонов и развитием и прогрессированием деменции [64].

Не выявлено влияния терапии L-T4 у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом на уровень гемоглобина [65].

Исследование взаимоотношения уровней ТТГ и частоты развития старческой астении (по шкале FRAIL) проведено у 487 китайских пациентов в возрасте старше 80 лет, 60 из которых имели субклинический гипотиреоз. Было показано, что более высокий уровень ТТГ, более низкие содержание свободного Т3 (св.Т3) и соотношение св.Т3/св.Т4 были ассоциированы с повышением относительного риска старческой астении [66].

На основании имеющихся данных об отсутствии положительных эффектов при назначении L-T4 пожилым и старым пациентам с субклиническим гипотиреозом J. Ravensberg и соавт. (2023) инициировали исследование, в котором 513 пациентам в возрасте старше 60 лет, получающим стабильную дозу L-T4 менее 150 мкг и имеющим ТТГ менее 10 мМЕд/л, постепенно отменяли терапию L-T4 с оценкой первичного исхода (доля пациентов с уровнем св.Т4 в пределах референсных значений и ТТГ менее 10 мМЕд/л через 52 нед. после отмены L-T4) и вторичного исхода (оценка качества жизни). Результаты исследования смогут продемонстрировать, существует ли необходимость коррекции или даже отмены заместительной терапии у пожилых и старых больных с первичным гипотиреозом [67].

Таким образом, на основании полученных данных остается под сомнением целесообразность назначения заместительной терапии L-T4 у лиц старших возрастных групп, а также необходимость обязательного достижения целевых уровней ТТГ 4–6 мМЕд/л при назначении такой терапии.

Заключение

Первичный гипотиреоз вследствие своей высокой распространенности является серьезной проблемой. Улучшение качества жизни таких больных является важной задачей современной клинической медицины. В этой связи изучение различных особенностей течения заболевания и поиск новых методов лечения по-прежнему актуален и должен проводиться, несмотря на кажущуюся простоту проведения заместительной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):10–19. [Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10–19. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl12433
2. Гипотиреоз: МКБ 10: E03.1–E03.5/E03.8/E03.9/E89.0/E06.3: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов. Москва. 2021:34. Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3 (Дата обращения 25.07.2023) [Hypothyroidism: IDC 10:E03.1–E03.5/E03.8/E03.9/E89.0/E06.3: The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Endocrinology Association. Moscow. 2021:34. Text: electronic. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3 (Date of reference: 25.07.2023)].
3. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2019;15(1):12–18. [Manuylova Yu.A., Morgunova T.B., Fadeyev V.V. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):12–18. (In Russian)]. DOI: 10.14341/ket10163
4. Virili C., Antonelli A., Santaguida M., Benvenaga S., Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine. Review*. 2019;40:118–136. DOI: 10.1210/er.2018-00168
5. Freeman M.K., Adunlin G.A., Mercadel C., Danzi S., Klein I. Hypothyroid symptoms in levothyroxine-treated patients. *Innovation pharmacy*. 2019;10(3):10.24926/iip.v10i3.2026. DOI: 10.24926/iip.v10i3.2026
6. Romero-Gómez B., Guerrero-Alonso P., Carmona-Torres J.M., Notario-Pacheco B., Cobo-Cuenca A.I. Mood disorders in levothyroxine-treated hypothyroid women. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(23):4776. DOI: 10.3390/ijerph16234776
7. Ruiz-Pacheco M.G., Hernández I., Hernández-Estrella G., Basurto L., Vargas-Ortega G., González-Virla B., Molina-Ayala M., Hernández-Martínez A.F., Luengas-Mondragón R., Hernández-Allende A.A., Mendoza-Zubieta V., Balcázar-Hernández L. Severity of fatigue and its relationship with tsh before and after levothyroxine replacement therapy in patients with primary hypothyroidism. *Biomedicines*. 2023;11(3):811. DOI: 10.3390/biomedicines11030811
8. Romero-Gómez B., Guerrero-Alonso P., Carmona-Torres J.M., Laredo-Aguilera J.A., Pozuelo-Carrascosa D.P., Cobo-Cuenca A.I. Sexual function in levothyroxine-treated hypothyroid women and women without hypothyroidism: a case-control. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(12):4325. DOI: 10.3390/ijerph17124325
9. Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C., Bruinstroop E., Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1130661. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130661
10. Cui Z., Ding X., Bian N., Chang X., Wang J., An Y., Liu J., Wang G. Relatively lower FT3 levels are associated with impaired quality of life in levothyroxine-treated patients with hashimoto thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2022;2022:1918674. DOI: 10.1155/2022/1918674
11. Perros P., Nagy E.V., Papini E., Van Der Feltz-Cornelis C.M., Weetman A.P., Hay H.A., Abad-Madroño J., Tallett A.J., Bilas M., Lakwijk P., Poots A.J., Hegedüs L. Hypothyroidism and somatization: results from e-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. *Thyroid*. 2023;33. DOI: 10.1089/thy.2022.0641
12. Groenewegen K.L., Mooij C.F., van Trotsenburg A.S.P. Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels: Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review. *J. Transl. Autoimmun.* 2021;4:100101. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100101
13. Perros P., Van Der Feltz-Cornelis C., Papini E., Nagy E.V., Weetman A.P., Hegedüs L. The enigma of persistent symptoms in hypothyroid patients treated with levothyroxine: A narrative review. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2023;98(4):461–468. DOI: 10.1111/cen.14473
14. Díez J.J., Iglesias P. Control of thyroid dysfunction in spanish population registered in the primary care clinical database: an analysis of the proportion of patients with thyrotropin values outside the reference range. *Horm. Metab. Res.* 2023;55(3):184–190. DOI: 10.1055/a-2014-4589
15. Lee K.W., Shin Y., Lee S., Lee S. Inherited disorders of thyroid hormone metabolism defect caused by the dysregulation of selenoprotein expression. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:803024. DOI: 10.3389/fendo.2021.803024
16. van Geest F.S., Groeneweg S., Visser W.E. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine*. 2021;71(3):689–695. DOI: 10.1007/s12020-020-02603-y
17. Park E., Jung J., Araki O., Tsunekawa K., Park S.Y., Kim J., Murakami M., Jeong S.Y., Lee S. Concurrent TSHR mutations and DIO2 T92A polymorphism result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Sci. Rep.* 2018;8(1):10090. DOI: 10.1038/s41598-018-28480-0
18. Mele C., Tagliaferri M.A., Pagano L., Soranna D., Scacchi M., Aimaletti G., Biondi B., Marzullo P. Levothyroxine replacement in obese adults: the role of metabolic variables and aging on thyroid testing abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(12):6265–6274. DOI: 10.1210/je.2019-00773
19. Laclaustra M., Moreno-Franco B., Lou-Bonafonte J.M., Mateo-Gallego R., Casasnovas J.A., Guallar-Castillon P., Cénarro A., Civeira F. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(2):303–310. DOI: 10.2337/dc18-1410
20. Sun Y., Teng D., Zhao L., Shi X., Li Y., Shan Z., Teng W. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2022;32(4):376–384. DOI: 10.1089/thy.2021.0500
21. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R., Dietrich J.W. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context*. 2019;8:212597. DOI: 10.7573/dic.212597
22. Cruz-Loya M., Chu B.B., Jonklaas J., Schneider D.F., DiStefano J. 3rd. Optimized Replacement T4 and T4+T3 Dosing in male and female hypothyroid patients with different bmis using a personalized mechanistic model of thyroid hormone regulation dynamics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:888429. DOI: 10.3389/fendo.2022.888429
23. Zaborek N.A., Cheng A., Imbus J.R., Long K.L., Pitt S.C., Siprel R.S., Schneider D.F. The optimal dosing scheme for levothyroxine after thyroidectomy: A comprehensive comparison and evaluation. *Surgery*. 2019;165(1):92–98. DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.097
24. Cruz-Loya M., Chu B.B., Jonklaas J., Schneider D.F., DiStefano J. 3rd. Optimized Replacement T4 and T4+T3 Dosing in male and female hypothyroid patients with different bmis using a personalized mechanistic model of thyroid hormone regulation dynamics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:888429. DOI: 10.3389/fendo.2022.888429
25. Gonzales K.M., Stan M.N., Morris J.C. 3rd., Bernet V., Castro M.R. The levothyroxine absorption test: a four-year experience (2015–2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid*. 2019;29(12):1734–1742. DOI: 10.1089/thy.2019.0256
26. Santos Monteiro S., Santos T.S., Lopes A.M., Oliveira J.C., Freitas C., Couto Carvalho A. Levothyroxine malabsorption or pseudo-malabsorption? A question in the management of refractory hypothyroidism. *Endocr. Connect*. 2022;11(12):e220355. DOI: 10.1530/EC-22-0355
27. Bellastella G., Caputo M., Maiorino M.I., Longo M., Scappaticcio L., Giugliano D., Esposito K. EMPATHY: A new tool for identifying the most suitable thyroxine formulation in hypothyroid patients. *Thyroid*. 2019;29(7):928–933. DOI: 10.1089/thy.2018.0493

28. Tanguay M., Girard J., Scarsi C., Mautone G., Larouche R. Pharmacokinetics and comparative bioavailability of a levothyroxine sodium oral solution and soft capsule. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2019;8(4):521–528. DOI: 10.1002/cpdd.608
29. Bornikowska K., Gietka-Czernel M., Racziewicz D., Glinicki P., Zgliczyński W. Improvements in quality of life and thyroid parameters in hypothyroid patients on ethanol-free formula of liquid levothyroxine therapy in comparison to tablet LT4 form: an observational study. *J. Clin. Med.* 2021;10(22):5233. DOI: 10.3390/jcm10225233
30. Virili C., Giovanella L., Fallahi P., Antonelli A., Santaguida M.G., Centanni M., Trimboli P. Levothyroxine therapy: changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:10. DOI: 10.3389/fendo.2018.00010
31. Cherella C.E., Wassner A.J. Update on congenital hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020;27(1):63–69. DOI: 10.1097/MED.0000000000000520
32. Guglielmi R., Grimaldi F., Negro R., Frasoldati A., Misischi I., Graziano F., Cipri C., Guastamacchia E., Triggiani V., Papini E. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocr. Metab. Immune Disord. Targets.* 2018;18(3):235–240. DOI: 10.2174/1871530318666180125155348
33. Gatta E., Bambini F., Buoso C., Gava M., Maltese V., Anelli V., Delbarba A., Pirola I., Cappelli C. Liquid levothyroxine formulations in patients taking drugs interfering with L-T4 absorption. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1080108. DOI: 10.3389/fendo.2022.1080108. PMID: 36561558; PMCID: PMC9764388
34. Markantes G.K., Dimitropoulos K., Mamali I., Tseti I., Sakellaropoulos G., Markou K.B., Michalaki M.A. 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: 10.1159/000508216
35. Fallahi P., Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Paparo S.R., Antonelli A. L-T4 Therapy in enteric malabsorptive disorders. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:626371. DOI: 10.3389/fendo.2021.626371
36. Virili C., Capriello S., Stramazzo I., Brusca N., Santaguida M.G., Gargano L., Bagagli M.F., Bruno G., Severi C., Centanni M. Daily requirement of softgel thyroxine is independent from gastric juice pH. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1002583. DOI: 10.3389/fendo.2022.1002583
37. Liu H., Li W., Zhang W., Sun S., Chen C. Levothyroxine: conventional and novel drug delivery formulations. *Endocr. Rev.* 2023;44(3):393–416. DOI: 10.1210/endrev/bnac030
38. Vardarli I., Brandenburg T., Hegedüs L., Attanasio R., Nagy E., Papini E., Perros P., Weidemann F., Herrmann K., Führer D. A Questionnaire survey of german thyroidologists on the use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: the THESIS (treatment of hypothyroidism in europe by specialists: an international survey) collaborative. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2022;130(9):577–586. DOI: 10.1055/a-1832-0644
39. Naman A., Delemer B., Marot D., Michelet E., Decoudier B., Barraud S. Efficacy of subcutaneous Levothyroxine in a case of refractory hypothyroidism: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29690. DOI: 10.1097/MD.00000000000029690
40. Ritter M.J., Gupta S., Hennessey J.V. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020;27(5):318–322. DOI: 10.1097/MED.0000000000000558
41. Ghazi R.F., Al-Mayahy M.H. Levothyroxine sodium loaded dissolving microneedle arrays for transdermal delivery. *ADMET DMPK.* 2022;10(3):213–230. DOI: 10.5599/admet.1317
42. Levothyroxine. *RxList*. [Electronic resource]. URL: <https://www.rxlist.com/levothyroxine/generic-drug.htm> (Date of reference: 09.09.2023).
43. L-тироксин аналоги. VIDAL. [Электронный ресурс]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/l-thyroxin_23557/analogs (Дата обращения 09.09.2023) [L-thyroxine analogues. VIDAL. [Electronic resource]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/l-thyroxin_23557/analogs (Date of reference: 09.09.2023)].
44. Peterson S.J., Cappola A.R., Castro M.R. et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707–721. DOI: 10.1089/thy.2017.0681
45. Michaelsson L.F., la Cour J.L., Medici B.B. et al. Levothyroxine/liothyronine combination therapy and quality of life: is it all about weight loss? *Eur. Thyroid. J.* 2018;7(5):243–250. DOI: 10.1159/000490383
46. Bjerkreim B.A., Hammerstad S.S., Gulseth H.L., Berg T.J., Omund L.J., Lee-Ødegård S., Eriksen E.F. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:816566. DOI: 10.3389/fendo.2022.816566
47. Hughes D.A., Skiadas K., Fitzsimmons D., Anderson P., Heald A. Liothyronine for hypothyroidism: a candidate for disinvestment or in need of further research? A value of information analysis. *BMJ Open.* 2021;11(12):e051702. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051702
48. Latteyer S., Christoph S., Theurer S., Hönes G.S., Schmid K.W., Führer D., Moeller L.C. Thyroxine promotes lung cancer growth in an orthotopic mouse model. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26(6):565–574. DOI: 10.1530/ERC-18-0353
49. Wu C.C., Islam M.M., Nguyen P.A., Poly T.N., Wang C.H., Iqbal U., Li Y.J., Yang H.C. Risk of cancer in long-term levothyroxine users: Retrospective population-based study. *Cancer. Sci.* 2021;112(6):2533–2541. DOI: 10.1111/cas.14908
50. Alotaibe H.F., Alolaiwi L.A., Almutairi A., Alsubaie N., Badri M., Balaha M.F., Khafagy E.S., Alotaibi H.F. Association between levothyroxine replacement therapy and osteoporosis in Riyadh, Saudi Arabia: a matched case-control study. *Pharmazie.* 2022;77(10):295–298. DOI: 10.1691/ph.2022.2436
51. Lin S.Y., Lin C.L., Chen H.T., Kao C.H. Risk of osteoporosis in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018;34(5):805–812. DOI: 10.1080/03007995.2017.1378174
52. Kwak D., Ha J., Won Y., Kwon Y., Park S. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(5):e043007. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043007
53. Ku E.J., Yoo W.S., Lee E.K., Ahn H.Y., Woo S.H., Hong J.H., Chung H.K., Park J.W. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(12):3655–3667. DOI: 10.1210/clinem/dgab539
54. Yu H., Zhang W., Shen C., Zhang H., Zhang Y., Zou D., Gong X. Liver dysfunction induced by Levothyroxine Sodium Tablets (Euthyrox®) in a hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis: case report and literature review. *Endocr. J.* 2019;66(9):769–775. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0078
55. Einfeldt M.N., Olsen A.S., Kristensen S.L., Khalid U., Faber J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Selmer C. Long-term outcome in patients with heart failure treated with levothyroxine: an observational nationwide cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(5):1725–1734. DOI: 10.1210/je.2018-01604
56. Mohajer B., Moradi K., Guermazi A., Mammen J.S.R., Hunter D.J., Roemer F.W., Demehri S. Levothyroxine use and longitudinal changes in thigh muscles in at-risk participants for knee osteoarthritis: preliminary analysis from Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res. Ther.* 2023;25(1):58. DOI: 10.1186/s13075-023-03012-y
57. Nagy E.V., Perros P., Papini E., Katko M., Hegedüs L. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid.* 2021;31(2):193–201. DOI: 10.1089/thy.2020.0515
58. Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M., Ford I., Westendorp R.G.J., Mooijaart S.P., Sattar N., Aubert C.E., Aujesky D., Bauer D.C., Baumgartner C., Blum M.R., Browne J.P., Byrne S., Collet T.H., Dekkers O.M., den Elzen W.P.J., Du Puy R.S., Ellis G., Feller M., Floriani C., Hendry K., Hurley C., Jukema J.W., Kean S., Kelly M., Krebs D., Langhorne P., McCarthy G., McCarthy V., McConnachie A., McDade M., Messow M., O'Flynn A., O'Riordan D., Poortvliet R.K.E., Quinn T.J., Russell A., Sinnott C., Smit J.W.A., Van Dorland H.A., Walsh K.A., Walsh E.K., Watt T., Wilson R., Gussekloo J.; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(26):2534–2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1603825
59. Gencer B., Moutzouri E., Blum M.R., Feller M., Collet T.H., Delgiovane C., da Costa B.R., Buffle E., Monney P., Gabus V., Müller H., Sykietis G.P., Kearney P., Gussekloo J., Westendorp R., Stott D.J., Bauer D.C., Rodondi N. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Am. J. Med.* 2020;133(7):848–856. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018
60. Zijlstra L.E., Jukema J.W., Westendorp R.G.J., Du Puy R.S., Poortvliet R.K.E., Kearney P.M., O'Keeffe L., Dekkers O.M., Blum M.R., Rodondi N., Collet T.H., Quinn T.J., Sattar N., Stott D.J., Trompet S.,

- den Elzen W.P.J., Gussekloo J., Mooijaart S.P. Levothyroxine treatment and cardiovascular outcomes in older people with subclinical hypothyroidism: pooled individual results of two randomised controlled trials. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:674841. DOI: 10.3389/fendo.2021.674841
61. Wildisen L., Feller M., Del Giovane C., Moutzouri E., Du Puy R.S., Mooijaart S.P., Collet T.H., Poortvliet R.K.E., Kearney P., Quinn T.J., Klöppel S., Bauer D.C., Peeters R.P., Westendorp R., Aujesky D., Gussekloo J., Rodondi N. Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: an ancillary study of a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(2):e2036645. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36645
 62. Liu Y.S., Wei M., Wang L., Liu G., Ma G.P., Ono K., Cao Z.L., Yang M., Zheng M.Q. The impact of subclinical hypothyroidism on long-term outcomes in older patients undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Endocr. Disord.* 2021;21(1):43. DOI: 10.1186/s12902-021-00702-z
 63. Pyun J.M., Park Y.H., Kim S. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2022;88(2):757–762. DOI: 10.3233/JAD-220302
 64. van Vliet N.A., van Heemst D., Almeida O.P., Åsvold B.O., Aubert C.E., Bae J.B., Barnes L.E., Bauer D.C., Blauw G.J., Brayne C., Cappola A.R., Ceresini G., Comijs H.C., Dartigues J.F., Degryse J.M., Dullaart R.P.F., van Eersel M.E.A., den Elzen W.P.J., Ferrucci L., Fink H.A., Flicker L., Grabe H.J., Han J.W., Helmer C., Huisman M., Ikram M.A., Imaizumi M., de Jongh R.T., Jukema J.W., Kim K.W., Kuller L.H., Lopez O.L., Mooijaart S.P., Moon J.H., Moutzouri E., Nauck M., Parle J., Peeters R.P., Samuels M.H., Schmidt C.O., Schminke U., Slagboom P.E., Stordal E., Vaes B., Völzke H., Westendorp R.G.J., Yamada M., Yeap B.B., Rodondi N., Gussekloo J., Trompet S; Thyroid studies collaboration. association of thyroid dysfunction with cognitive function: an individual participant data analysis. *JAMA Intern. Med.* 2021;181(11):1440–1450. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.5078
 65. Du Puy R.S., Poortvliet R.K.E., Mooijaart S.P., Stott D.J., Quinn T., Sattar N., Westendorp R.G.J., Kearney P.M., McCarthy V.J.C., Byrnie S., Rodondi N., Baretella O., Collet T.H., van Heemst D., Dekkers O.M., Jukema J.W., Smit J.W.A., Gussekloo J., den Elzen W.P.J. No effect of levothyroxine on hemoglobin in older adults with subclinical hypothyroidism: pooled results from 2 randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107(6):e2339–e2347. DOI: 10.1210/clinem/dgac106
 66. Guan B., Luo J., Huang X., Tian F., Sun S., Ma Y., Yu Y., Liu R., Cao J., Fan L. Association between thyroid hormone levels and frailty in the community-dwelling oldest-old: a cross-sectional study. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2022;135(16):1962–1968. DOI: 10.1097/CM9.00000000000002208
 67. Ravensberg A.J., Poortvliet R.K.E., Du Puy R.S., Dekkers O.M., Mooijaart S.P., Gussekloo J. Effects of discontinuation of levothyroxine treatment in older adults: protocol for a self-controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(4):e070741. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-070741

Поступила 05.08.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Николаева Алла Витальевна — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>

Alla V. Nikolaeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy with courses in Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Faculty of Postgraduate Education and Professional Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>

Дударев Михаил Валерьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>

Mikhail V. Dudarev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy with courses in Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Faculty of Postgraduate Education and Professional Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>

Пименов Леонид Тимофеевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой врачей общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>

Leonid T. Pimenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Practice and Internal Medicine with a course in Emergency Medical Care, Faculty of Postgraduate Education and Professional Development, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>

Резник Елена Владимировна — д-р мед. наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Elena V. Reznik — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>