

# Thyroid International

2 | 2013

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия  
В России при поддержке компании «Такеда»

Копенгаген:  
площадь у городской ратуши  
(Danish: Rådhuspladsen)  
с самой ратушью  
и дворцовым отелем



## Комбинированная терапия $L-T_4 + L-T_3$ в лечении гипотиреоза

Бирте Нюгорд и Ганс Перрилд



# Комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> в лечении гипотиреоза

Бирте Нюгорд и Ганс Перрилд

Под редакцией В.В. Фадеева

**Адрес для корреспонденции:**

Birte Nygaard, Consultant MD, PhD  
Department of Endocrinology 64N8  
Herlev University Hospital  
Herlev Ringvej  
DK-2730 Herlev  
Denmark  
Email: birte.nygaard@regionh.dk  
Phone +45 25178070

Hans Perrild, Chief Consultant, MD  
Department of Endocrinology  
Bispebjerg University Hospital  
Bispebjerg Bakke 23  
DK- 2400 Copenhagen  
Denmark  
Email: hper0001@regionh.dk  
Phone +45 25178070 Phone +4535312819



**Бирте Нюгорд** (Birte Nygaard), M.D. Ph.D., консультант, работает в эндокринологическом подразделении отделения внутренних болезней клиники г. Харлев университета Копенгагена, Дания.

Поступила на медицинский факультет в 1987 г., в 1999 г. стала врачом-эндокринологом, а в 2000 г. – врачом в области внутренних болезней. В 1995 г. защитила диссертацию, посвященную лечению узлового нетоксического зоба радиоактивным йодом. Работая в эндокринологическом отделении клиники г. Харлев с 2000 г., доктор Нюгорд занимается лечением гипотиреоза и тиреотоксикоза, проведением терапии радиоактивным йодом, проведением УЗИ щитовидной железы и ТАБ. Также она работает в клинике, занимающейся лечением эндокринной офтальмопатии. С 2007 г. доктор Нюгорд является президентом Датской Тиреоидологической Ассоциации, а с 2010 г. входит в состав совета Датского Эндокринологического сообщества. Совместно с Wilmar M. Wiersinga, Leonidas Duntas, Фадеевым В.В. и Mark Vanderpump участвовала в разработке руководства Европейской Тиреоидологической Ассоциации по комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> в лечении гипотиреоза (2012 г.). Научные интересы доктора Нюгорд лежат в области лечения гипотиреоза, лечения сердечной недостаточности препаратами L-T<sub>3</sub>, изучения эффективности и переносимости терапии радиоактивным йодом, новых методов диагностики рака щитовидной железы. В BMJ Clinical Evidence является автором рубрик: первичный гипотиреоз (с 2002 г.) и ТТГ-независимый тиреотоксикоз (с 2007 г.).

## Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Такеда». Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимися с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственный за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Gernot Beroset

### Thyroid international 2 – 2013

Merck KGaA, Darmstadt, Germany – D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Такеда»  
ISSN 0946-5464



**Ганс Перрилд** (Hans Perrild), MD, доцент отделения эндокринологии и гастроэнтерологии клиники Bispebjerg (Bispebjerg bakke 23, 2400 København NV, Дания).

В июле 1974 г. окончил медицинский факультет Университета Копенгагена, в октябре 1988 г. завершил специализацию по эндокринологии, а в декабре 1989 г. – по внутренним болезням.

С июня 1997 г. возглавляет отделение эндокринологии и гастроэнтерологии I, в состав которого входит поликлиническое отделение, где проводится лечение пациентов с гипотиреозом и тиреотоксикозом, диабетом, заболеваниями гипофиза и надпочечников, заболеваниями костей, осуществляется терапия радиоактивным йодом, проводится УЗИ щитовидной железы и ТАБ.

- Доцент института внутренних болезней Университета Копенгагена (с 1995 г.).
- С 1989 г. по 1993 г. входил в состав совета Датского Эндокринологического Общества.
- С 1998 г. является членом рабочей группы, а с 2000-2003 гг. вице-президентом Европейского общества специалистов по медицине (UEMS), членом секции по эндокринологии и Европейского совета по эндокринологии (ЕВЕ).
- В 1997-1999 гг. – член рабочей группы Европейской тиреоидологической ассоциации.
- В 1997-2007 гг. – президент региональной ассоциации по диабету.
- В 1998-2004 гг. – член совета института по внутренней медицине Университета Копенгагена.
- В 2000-2004 гг. – президент Датской тиреоидологической ассоциации.
- Является автором 154 рецензируемых статей, посвященных заболеваниям щитовидной железы, диабету, клинической фармакологии.

#### Научно-исследовательская деятельность.

- Исследования по эпидемиологии и профилактике
- Является одним из основателей центра по профилактике зоба и заболеваний щитовидной железы (Danthyr), с 1996 г. и по настоящее время руководит национальным регистром и когортными исследованиями по оценке влияния йодирования хлеба и соли в Дании.
- Профилактика поздних осложнений диабета с акцентом на изменение образа жизни, привлечением телемедицины для улучшения оказания медицинской помощи при диабете.

#### Исследования обмена веществ.

- Головной мозг и поведенческие функции и их связь с заболеваниями щитовидной железы.
- Лечение ран у пациентов с диабетом.

## Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании «Такеда» менеджер по препарату С.В. Сырчина

## Введение

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Заболеваемость гипотиреозом в Дании составляет 47 на 10 000 пациентов в год.<sup>1</sup> В Великобритании возраст порядка 5% всех пациентов с гипотиреозом составляет старше 60 лет.<sup>2</sup> С учётом субклинического гипотиреоза окажется, что 10% всей популяции имеют гипотиреоз.<sup>3</sup> Хорошо известно, что часть пациентов с гипотиреозом, несмотря на компенсацию заболевания (нормальный уровень ТТГ), продолжает предъявлять жалобы на снижение качества жизни. Связь между гипотиреозом и снижением качества жизни была продемонстрирована в трех национальных исследованиях. В одном из них, проводившемся в Великобритании, было показано, что у пациентов с гипотиреозом, получающих терапию L-T<sub>4</sub>, психосоциальные нарушения встречались чаще, чем в контрольной группе (34% vs 26%, p=0,012). Оценка проводилась при помощи Анкеты общего состояния здоровья (General Health Questionnaire – GHQ-12).<sup>4</sup> В другом исследовании (Голландия) E.M. Wekking с соавт. установили, что нейрокогнитивные функции у пациентов с компенсированным гипотиреозом были статистически значимо ниже нормальных значений (p=0,001).<sup>5</sup> В норвежской работе пациентки с гипотиреозом, получающие L-T<sub>4</sub>, набрали большее количество баллов по HASD (HASD≥8) по шкале депрессии (18% vs 13% [p < 0,001]) и тревоги (23% vs 19% [p < 0,001]), чем здоровая группа контроля.<sup>6</sup> Следует отметить, что в контрольных группах упомянутых исследований также был зарегистрирован высо-

кий уровень депрессии, тревоги и снижение качества жизни. Если суммировать результаты этих исследований, то оказывается, что 5-10% пациентов с гипотиреозом, несмотря на нормальный уровень ТТГ на фоне терапии L-T<sub>4</sub>, предъявляют жалобы, которые могут быть связаны с гипотиреозом и, возможно, с несовершенством самой терапии L-T<sub>4</sub>.<sup>7</sup> Более того, эти пациенты требуют внимания к своим жалобам, обсуждают свои симптомы в Интернете и сетуют на игнорирование их жалоб врачами. Всё это вызывает у пациентов, особенно не имеющих жалоб, недоверие к докторам и медицинской системе в целом.

В связи с вышесказанным возникает несколько вопросов.

- Можно ли среди пациентов, получающих терапию L-T<sub>4</sub>, выделить отдельную подгруппу тех, у кого снижение качества жизни обусловлено самим заболеванием щитовидной железы, а не какими-либо другими факторами?
- Чем обусловлено снижение качества жизни при гипотиреозе? Самим гипотиреозом, аутоиммунной природой гипотиреоза<sup>8-10</sup>, сочетанными аутоиммунными заболеваниями,<sup>11-12</sup> или наличием хронического заболевания как такового, требующего постоянного приема препаратов и наблюдения у врача?<sup>13-15</sup>
- Связано ли это с тем, что монотерапия L-T<sub>4</sub> не позволяет в полной мере имитировать физиологическую секрецию L-T<sub>4</sub> и 3,5,3'-трийодтиронина (L-T<sub>3</sub>)?

Последний вопрос до сих пор не теряет своей актуальности и будет обсуждаться в этой статье.

## Обоснование для комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>

В щитовидной железе человека весом 70 кг ежедневно синтезируется около 100 мкг L-T<sub>4</sub> и 20 мкг L-T<sub>3</sub>. Около 80% циркулирующего L-T<sub>3</sub> образуется на периферии за счет 5'-дейодирования L-T<sub>4</sub>.<sup>16</sup> Можно было бы предположить, что лучшим способом лечения гипотиреоза является монотерапия L-T<sub>3</sub>, так как именно он является активным гормоном. Однако L-T<sub>3</sub> обладает коротким периодом полувыведения (около 24 часов), поэтому для поддержания постоянной концентрации L-T<sub>3</sub> препарат

необходимо принимать несколько раз в день, что может привести к временному повышению уровня T<sub>3</sub> крови и сопровождаться тахикардией, нервозностью. Преимуществом терапии L-T<sub>4</sub> является длительный период его полувыведения (около недели), что дает возможность принимать препарат 1 раз в сутки и поддерживать стабильный уровень T<sub>3</sub> крови. Теоретически при приеме L-T<sub>4</sub> его периферическая конверсия в L-T<sub>3</sub> должна покрывать потребность тканей в T<sub>3</sub>. Однако

внутриклеточная концентрация или активность дейодиназ и внутриклеточный захват L-T<sub>3</sub> не во всех тканях одинаковы.<sup>17,18</sup> У крыс после тиреоидэктомии достижение нормального уровня трийодтиронина в периферических тканях чаще отмечалось при назначении комбинации L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>, чем при монотерапии L-T<sub>4</sub>.<sup>19</sup> Таким образом, для поддержания тканевого

баланса T<sub>3</sub> необходима не только периферическая конверсия L-T<sub>4</sub> в L-T<sub>3</sub>, но и синтез T<sub>3</sub> самой щитовидной железой. В соответствии с этим у пациентов после тиреоидэктомии нормализации уровня TТГ и T<sub>3</sub> плазмы можно добиться только теми дозами L-T<sub>4</sub>, которые приводят к более высокому уровню T<sub>4</sub> крови по сравнению с дооперационным.<sup>20,21</sup>

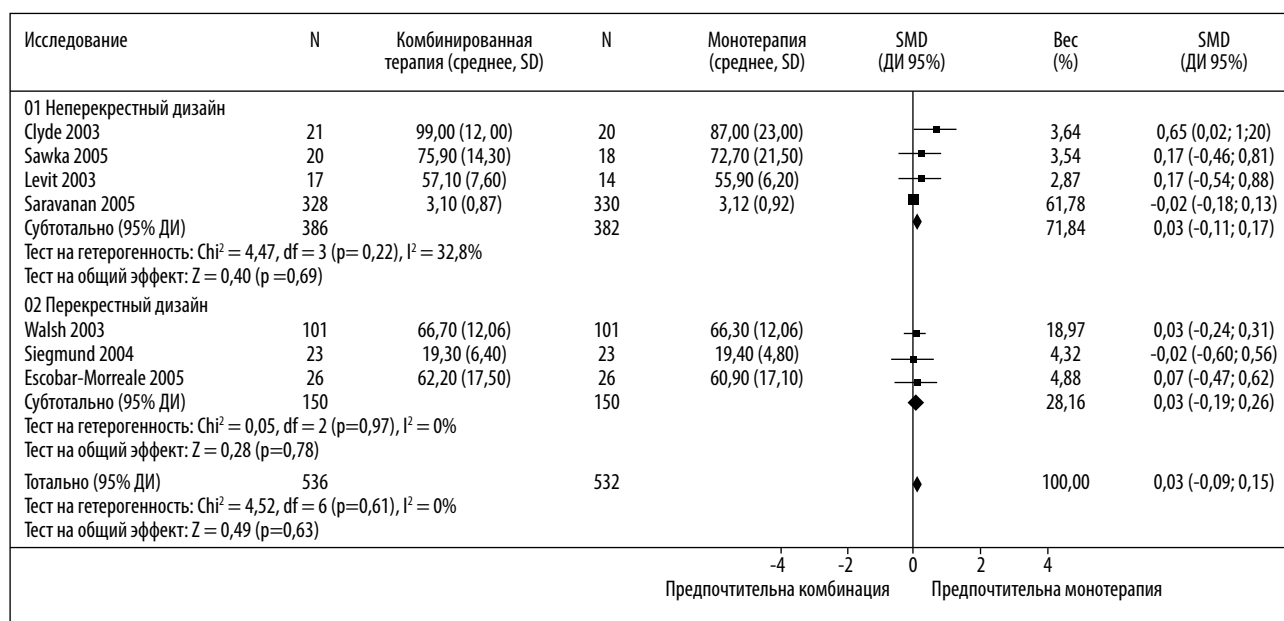
## Доказательства того, что комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> имеет преимущества перед монотерапией L-T<sub>4</sub>

Интересное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) было выполнено R. Bunevicius и соавт. (1999), в котором было показано, что при гипотиреозе комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> сопровождается более выраженным улучшением психологических и нейрофизиологических показателей, чем монотерапия L-T<sub>4</sub>.<sup>22</sup> В 2006 г. был проведен метаанализ 11 РКИ (суммарно участвовали 1216 пациентов),<sup>23</sup> который не выявил различий в эффективности монотерапии L-T<sub>4</sub> и комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> по таким показателям, как масса тела, боль в теле, уровень холестерина, выраженность депрессии, тревожности и качество жизни (на рис. 1 изображены данные по качеству жизни). Авторы метаанализа делают вывод о

сомнительности дальнейших исследований по оценке комбинированной терапии, поскольку вероятность того, что имеющиеся доказательства изменятся, достаточно низка. Таким образом, по их мнению, продолжать дальнейшие дискуссии не стоит.

Но можем ли мы доверять результатам метаанализа? Все исследования, включенные в метаанализ, относятся к рандомизированным клиническим исследованиям, однако остается ряд вопросов по дизайну исследований, возможному влиянию вмешивающихся факторов, появлению ошибки случайной выборки:

- Как набирают пациентов для участия в РКИ? Группы пациентов, включенных в исследование, являются достаточно разнородными; некоторые пациенты были включены



**Рисунок 1.** Влияние комбинированной терапии vs монотерапия L-T<sub>4</sub> на качество жизни (Grozinьskiy-Glasberg S. et al. JCEM 2006;91:2592-2599<sup>23</sup>)

специалистами общей практики<sup>24,25</sup>; другие были направлены из поликлиник.<sup>26-28</sup> В одном из исследований для привлечения пациентов использовалась реклама,<sup>29</sup> в некоторых случаях «засывающая» пациентов с симптомами депрессии и усталости.<sup>30,31</sup> Большинство пациентов получали лечение по поводу гипотиреоза аутоиммунного генеза, однако в исследование входили и пациенты, перенесшие операцию на щитовидной железе (по поводу рака или доброкачественных заболеваний) или терапию радиоактивным йодом. Ни в одном из РКИ не исследовалась непосредственно работа самой щитовидной железы до начала терапии L-T<sub>4</sub>, поэтому в исследование могли быть включены пациенты с сохранной продукцией T<sub>3</sub> (например, пациенты, получающие терапию по поводу субклинического гипотиреоза или зоба).

- *Что такое «правильный» дизайн исследования?* Пять из представленных исследований являются параллельными исследованиями<sup>25,29,30,32,33</sup> и шесть – перекрестными.<sup>26,27,31,34-36</sup> В параллельных исследованиях время и последствия терапии не оказывают влияния, однако для достижения достаточной мощности необходимо участие большого числа пациентов, при этом оценка собственно пациентами разных методов лечения невозможна. Эта возможность появляется в перекрестных исследованиях, но тогда время и последствия терапии оказывают свое влияние. Также важно знать, каким способом была определена численность выборки, чтобы снизить риск возникновения ошибки 2 типа, особенно в исследованиях с маленькой выборкой. В нескольких обсуждаемых исследованиях расчет мощности не проводился.<sup>26,28,30,33,36,37</sup> Что касается внешней контрольной группы, то она была включена только в одно исследование.<sup>35</sup>
- *Какие параметры необходимо оценивать и как избежать множественных сравнений?* Для оценки качества жизни и выраженности депрессии используются различные тесты. Но возможно ли их сравнение в метаанализе? Только в одном из исследований значимый эффект был выявлен посредством опросника по качеству жизни,<sup>26</sup>

однако коррекции для множественных сравнений проведено не было.

- *Можем ли мы быть уверены, что у пациентов, получающих комбинированную терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>, функция щитовидной железы такая же, как и у пациентов на монотерапии L-T<sub>4</sub>?* В большинстве исследований оценивался ТТГ, взятый в утренние часы до приема препаратов. Только в одном из исследований оценивалась площадь под кривой «концентрация-время» для св. T<sub>3</sub> (AUCO<sub>-8h</sub>).<sup>28</sup>

Уже после опубликования метаанализа в одном из РКИ в группе пациентов с аутоиммунным манифестным гипотиреозом с исходным уровнем ТТГ более 25 мЕд/л и сниженным качеством жизни комбинированная терапия сопровождалась более выраженным повышением качества жизни по сравнению с монотерапией L-T<sub>4</sub>.<sup>38</sup> В этом исследовании 49% пациентов предпочли комбинированную терапию, 15% – монотерапию L-T<sub>4</sub>, остальные 36% не имели особых предпочтений. По данным двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (Appelhof с соавт.)<sup>25</sup>, в котором комбинированная терапия с разным соотношением T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> сравнивались с монотерапией L-T<sub>4</sub>, комбинированную терапию в соотношении доз T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> = 10:1 предпочел 41% пациентов, 52% предпочли комбинированную терапию в соотношении доз T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> = 5:1, 29% предпочли монотерапию L-T<sub>4</sub> (первичные точки). Несмотря на отсутствие значимых изменений в отношении настроения, усталости, психологических нарушений, результатов нейрокогнитивных тестов, пациенты предпочитали тот или иной вид терапии (вторичные точки). В недавно выпущенном руководстве Европейской Тиреологической Ассоциации<sup>7</sup> оценка выбора пациентами той или иной схемы терапии проводилась в пяти поперечных и одном параллельном исследовании. Общее количество включенных в исследования пациентов составило 368 человек, 48% из них предпочли комбинированную терапию (табл. 1). Принимая во внимание появление соответствующих рекомендаций ЕТА и недавно опубликованную статью в JCEM<sup>39</sup>, можно сказать, что снова появился интерес к этой проблеме.

**Таблица 1.** Предпочтения пациентов в отношении монотерапии  $T_4$  или комбинированной  $T_4+T_3$  терапии в перекрестных и параллельных исследованиях (РКИ)<sup>7</sup>

Автор	N	Предпочитают $T_4$	Нет предпочтений	Предпочитают $T_4+T_3$	F
<b>Перекрестные исследования</b>					
Walsh 2003	100	46	18	36	0,32
Nygaard 2009	59	9	21	29	0,002
Bunevicius 1999	33	2	11	20	0,001
Escobar-Morreale 2005	26	2	6	18	0,015
Bunevicius 2002	10	2	2	6	–
<b>Итого</b>	<b>228</b>	<b>61 (27%)</b>	<b>58 (25%)</b>	<b>109 (48%)</b>	
<b>Параллельное исследование</b>					
Appelhof 2005	140	14/48 (29%)	–	43/92 (47%)	0,024

По ETA Guidelines- Wiersinga et al. 2012<sup>7</sup>

Таким образом, согласно данным литературы, доказательных данных о том, что комбинированная терапия  $L-T_4 + L-T_3$  имеет какие-либо преимущества перед монотерапией  $L-T_4$ , недостаточно. Но есть предпосылки того, что для

отдельной группы пациентов комбинированная терапия может оказаться полезной. Для вычленения этой группы пациентов необходимы дальнейшие исследования.

## Генетический полиморфизм

Эффекты тиреоидных гормонов в тканях обусловлены экспрессией и активностью тканевых дейодиназ, транспортеров тиреоидных гормонов. Полиморфизм определенных генов может привести к изменению эффектов тиреоидных гормонов. В нескольких недавно опубликованных исследованиях был описан полиморфизм гена дейодиназы 2 типа и гена транспортера тиреоидных гормонов,<sup>40-42</sup> что возможно объясняет взаимосвязь между генами дейодиназы 2 типа и результатами опросника по общему здоровью (General Health Questionnaire, GHQ) и влияние комбинированной терапии  $L-T_4/L-T_3$  на качество жизни. Так, уровень  $L-T_4/L-T_3$  в головном мозге в значительной степени регулируется локальными транспортерами тиреоидных гормонов и дейодиназами. Недавно выявленный полиморфизм гена, кодирующего дейодиназу 2 типа, фермента, ответственного за биодоступность  $T_3$  в тканях, может помочь вычленивать ту группу пациентов, у которых комбинированная терапия  $L-T_4 + L-T_3$  окажется

более эффективной.<sup>42</sup> Одним из транспортеров тиреоидных гормонов является специфичный гематоэнцефалический транспортер OATP1C1, который преимущественно экспрессируется в капиллярах головного мозга. В одном из исследований было показано, что полиморфизм OATP1C1 ассоциирован с усталостью и депрессией.<sup>40</sup> В проведенных на сегодняшний день исследованиях было обнаружено, что генотип CC полиморфизма дейодиназы 2 типа rs223544 (обнаруживается примерно у 16% здоровых людей) ассоциирован с худшими исходными показателями общего здоровья и более выраженным улучшением этих показателей на фоне комбинированной терапии  $L-T_4 + L-T_3$ , чем на монотерапии  $L-T_4$ . Этот вид полиморфизма не влияет на циркулирующие уровни тиреоидных гормонов, поэтому их определение в крови не позволяет оценить содержание или активность  $T_3$  в головном мозге.<sup>41</sup> Полиморфизм другого гена дейодиназы 2 типа – гена Thr92Ala – не влияет на качество жизни и нейрокогнитивные



функции у пациентов с тиреоидитом Хашимото, получающих терапию L-T<sub>4</sub>.<sup>43</sup> Для подтверждения указанных данных необходимо провести дальнейшие исследования. В случае подтверждения этого факта появится возможность

## Дозировки L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub>

В 7 из 11 РКИ, вошедших в метаанализ<sup>26,27,29-32,36</sup>, в которых 50 мкг L-T<sub>4</sub> были заменены фиксированными дозами L-T<sub>3</sub> (от 10 до 25 мкг), варибельность принимаемых доз L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub> в комбинированной терапии была достаточно большой. В других 4-х РКИ<sup>25,28,33,35</sup> для достижения у всех пациентов одинакового соотношения L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub> использовались разные дозировки L-T<sub>3</sub>. В этих исследованиях соотношение L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub> составило 5 : 1 – 15 : 1.

В недавно опубликованных рекомендациях<sup>7</sup> ETA говорится, что при назначении комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> с целью имитации физиологического соотношения L-T<sub>4</sub> и L-T<sub>3</sub> и поддержания уровня ТТГ, св. Т<sub>4</sub>, а также св. Т<sub>3</sub> и соотношения св. Т<sub>4</sub>/св. Т<sub>3</sub> в пределах референсных значений, необходимо избегать назначения избыточных доз L-T<sub>3</sub>. Суточную дозу L-T<sub>3</sub> лучше разделить на два приема с приемом большей дозы на ночь, что позволяет имитировать суточные колебания Т<sub>3</sub>. В рекомендациях предложен перерасчет доз при переходе с монотерапии L-T<sub>4</sub> на комбинированную терапию. В таблице 2 представлен переход с использованием таблеток L-T<sub>3</sub> по 5 мкг. Основным недостатком заключается в том, что препараты L-T<sub>3</sub>, особенно низкодозированные, доступны не во всех странах. Вероятно наиболее оптимальными препаратами являются комбинированные препараты, содержащие L-T<sub>4</sub> и L-T<sub>3</sub>

индивидуализировать терапию, т.е. назначать комбинированную терапию пациентам с определенным генным полиморфизмом, у которых она окажется наиболее эффективной.

замедленного высвобождения. Также представляет интерес проведение контролируемого исследования с использованием этой группы препаратов.

«Натуральные» гормоны щитовидной железы. В Интернете можно найти рекомендации по лечению «натуральными» гормонами щитовидной железы, полученными из щитовидной железы свиней, под названием Armour Thyroid. В состав этого препарата входит около 38 мкг L-T<sub>4</sub> и 9 мкг L-T<sub>3</sub> (однако состав в разных партиях может отличаться), что соответствует соотношению L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub> как 4,2 : 1. Из-за такого высокого соотношения, выше, чем в норме у человека, что обусловлено относительно высокой концентрацией L-T<sub>3</sub>, принимать этот препарат не рекомендуется. Контролируя уровень ТТГ, возможно достичь физиологического соотношения L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub> на фоне комбинированной терапии. На сегодняшний день РКИ с использованием препаратов, содержащих тиреоидные гормоны, полученных из желез животных, не проводились. На соответствующих Интернет-сайтах утверждается, что содержание в высушенной щитовидной железе животных таких компонентов, как Т<sub>1</sub> (монойодтирозин) и Т<sub>2</sub> (дийодтирозин) может оказывать благоприятное влияние. Однако РКИ по данному вопросу не проводились.

**Таблица 2.** Расчет доз L-T<sub>4</sub> и L-T<sub>3</sub> при переводе на комбинированную терапию<sup>7</sup>

Монотерапия L-T <sub>4</sub>	100 мкг L-T <sub>4</sub> = x	150 мкг L-T <sub>4</sub> = x	200 мкг L-T <sub>4</sub> = x
<b>Комбинированная терапия T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub></b>			
Доза L-T <sub>3</sub> = y (y = x : 20)	5 мкг	7,5 мкг	10 мкг
Доза L-T <sub>4</sub> = z (z = x – 3y)	85 мкг	127,5 мкг	170 мкг
Доза L-T <sub>4</sub> (округление)	85,7 мкг	125 мкг	175 мкг
L-T <sub>4</sub> : L-T <sub>3</sub> соотношение	17:1	17:1	17:1

## Кому из пациентов может быть показана комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>?

Согласно недавно опубликованным рекомендациям ETA<sup>7</sup> комбинированная терапия в качестве экспериментального подхода может быть рекомендована у комплаентных пациентов, получающих L-T<sub>4</sub>, при наличии сохраняющихся жалоб, характерных для гипотиреоза, несмотря на нормализацию ТТГ, при условии исключения других

хронических и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть их причиной. Если в течение трех месяцев на фоне комбинированной терапии улучшения достигнуто не было, то терапию необходимо отменить. Комбинированная терапия не рекомендована пациентам во время беременности и при наличии аритмий.

### Заключение

На сегодняшний день доказательств того, что при лечении гипотиреоза комбинированную терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> можно использовать как стандартную, нет. Однако имеются указания, что у небольшой группы пациентов комбинированная терапия все же может принести пользу, поскольку у них, как показывают некоторые исследования, отмечается полиморфизм генов дейодиназ и снижение церебральной конверсии T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub>. Однако полученные данные достаточно противоречивы. Требуется проведение

дальнейших проспективных РКИ по выявлению пациентов, подходящих для комбинированной терапии, исследований по поиску препаратов с оптимальным соотношением L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>, исследований, оценивающих отдаленную эффективность и безопасность комбинированной терапии. Поскольку пока таких данных у нас нет, комбинированную терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> следует применять у отдельно взятых пациентов с использованием таких доз L-T<sub>3</sub>, которые позволяют достичь физиологического соотношения L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub>.

## Литература

- Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3122-3127.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1):55-68.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379(9821):1142-1154.
- Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5):577-585.
- Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6):747-753.
- Petersen K, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Nystrom E. Morbidity, mortality, and quality of life for patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med* 1990; 150(10):2077-2081.
- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1:55-71.
- Pop VJ, Maartens LH, Leusink G et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3194-3197.
- Ott J, Promberger R, Kober F et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011; 21(2):161-167.
- Watt T, Hegedus L, Bjorner JB et al. Is Thyroid Autoimmunity per se a Determinant of Quality of Life in Patients with Autoimmune Hypothyroidism? *Eur Thyroid J* 2012; 1:186-192.
- Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol* 2009; 169(6):749-755.
- Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(4):411-418.
- Weetman AP. Whose thyroid hormone replacement is it anyway? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(3):231-233.
- Ladenson PW. Psychological wellbeing in patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5):575-576.
- Perrild H, Knudsen N, Bjergved L et al. OP15 Mental vulnerability is high in previously treated hyper and hypothyroidism. *European thyroid Journal* 2012; 1(S1):80.
- Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Physiol* 1990; 258(4 Pt 1):E715-E726.
- Kaplan MM, Yaskoski KA. Phenolic and tyrosyl ring deiodination of iodothyronines in rat brain homogenates. *J Clin Invest* 1980; 66(3):551-562.
- van DJ, Roelfsema F, van der Heide D. Concentrations of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine at 34 different sites in euthyroid rats as determined by an isotopic equilibrium technique. *Endocrinology* 1985; 117(3):1201-1208.
- Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del RF, Morreale de EG. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995; 96(6):2828-2838.
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316(13):764-770.
- Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008; 299(7):769-777.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340(6):424-429.
- Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2592-2599.
- Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T<sub>4</sub>) with triiodothyronine in patients on T<sub>4</sub> replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):805-812.
- Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2666-2674.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340(6):424-429.
- Walsh JP, Shiels L, Lim EM et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4543-4550.
- Siegmund W, Spieker K, Weike AI et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(6):750-757.
- Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(22):2952-2958.
- Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T<sub>4</sub>) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T<sub>4</sub> alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4551-4555.
- Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract* 2005; 11(4):223-233.
- Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T<sub>4</sub>) with triiodothyronine in patients on T<sub>4</sub> replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):805-812.
- levitt J, Silverberg J. T<sub>4</sub> plus T<sub>3</sub> for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T<sub>4</sub>. *Proc of 74th*

- Annual meeting of the American Thyroid Association, Los Angeles CA 2002; 1:1.
34. Siegmund W, Spieker K, Weike AI et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(6): 750-757.
  35. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gomez-Bueno M, Galan JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142(6):412-424.
  36. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ, Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine* 2002; 18(2):129-133
  37. Smith R, Taylor S, Massey J. Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. *BMJ* 1970; 4:145-148.
  38. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T<sub>4</sub>) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T<sub>4</sub> monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomized crossover study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(6):895-902.
  39. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7):2256-2271.
  40. van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(5):804-811.
  41. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5):1623-1629.
  42. Peeters RP, van TH, Klootwijk W et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2880-2888.
  43. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM et al. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6296-6299.

## Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 1 – 2013** Узловой зоб, подозрительный на злокачественность  
Анджей Левински и Збигнев Адамчевски
- N 3 – 2012** УЗИ узловых образований щитовидной железы: современный подход  
(Алптекин Гурсой и Мурат Фаик Эрдоган)
- N 2 – 2012** Чрескожная абляция этанола в лечении метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи  
(Кэрлайн Давидж Питтс, Роберт А Ли и Ян Д Хей)
- N 1 – 2012** Практические рекомендации по ведению пациентов с субклиническим гипотиреозом  
(Симон Пирс, Салман Разви)
- N 4 – 2011** Диагностика и лечение болезни Грейвса у детей и подростков: трудности и противоречия  
(Розалинд Браун)
- N 3 – 2011** Сахарный диабет и щитовидная железа (Габриела Брента)
- N 2 – 2011** Тиреостатические препараты (Луиджи Барталена)
- N 1 – 2011** Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (Махмуд Хариб, Хоссейн Хариб)
- N 4 – 2010** Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы (Люси Энн Бехан, Амар Ага)
- N 3 – 2010** Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (Невена Симик, Жоан Ровет)
- N 2 – 2010** 3-йодотиронамин (T<sub>3</sub>AM): новый гормон щитовидной железы? (Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан)
- N 1 – 2010** Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2009** Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза (Марк Вандерпамп)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го Международного Тиреологического Конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебирио, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрл Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2 – 2001** Материалы 12-го Международного тиреологического конгресса 22–27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков «*Thyroid International*» на английском языке вы можете найти в интернете:  
<http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов «*Thyroid International*», а также другую информацию по тиреологии вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: [www.thyronet.ru](http://www.thyronet.ru)





# ЭУТИРОКС®

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Просто дозировать – легко компенсировать



**ЭУТИРОКС®: БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ**  
**Впервые в России 9 дозировок левотироксина**

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • **88 мкг** • 100 мкг • **112 мкг** • 125 мкг • **137 мкг** • 150 мкг

**Сокращенная информация по медицинскому применению. Регистрационный номер:** П №015039/01 – 21.11.2008, ЛП-000910 от 18.10.2011.  
**Торговое название:** Эутирокс®. **Международное непатентованное название:** левотироксин натрия. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг, 150 мкг. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния анти-тиреоидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипопаратиреозная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с анти-тиреоидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Препарат содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. С осторожностью следует назначать

препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы). **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. Эутирокс® принимают внутрь. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **Побочное действие:** При правильном применении препарата Эутирокс® под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. Полная информация содержится в инструкции по применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
119048 Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1  
тел.: +7 (495) 933 55 11  
факс: +7 (495) 502 16 25  
[www.thyronet.ru](http://www.thyronet.ru), [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

Дата выпуска рекламы:  
январь 2014.

