

Клинические рекомендации

**ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ  
ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ  
ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> В ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА**

**В.В. Фадеев**

*ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва*

В.В. Фадеев – доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, зам. директора ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

**The use of L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> in the treatment of hypothyroidism:  
guidelines of the European Thyroid Association**

**V.V. Fadeyev**

*Federal Endocrinological Research Center, Moscow*

Весной этого года в недавно начавшем издаваться *European Thyroid Journal* вышли впервые составленные и не имеющие пока аналогов рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) по использованию комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> в лечении гипотиреоза.

**The use of L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> in the treatment  
of hypothyroidism: guidelines of the European  
Thyroid Association**

The European Thyroid Association Taskforce:  
Wilmar M. Wiersinga, Leonidas Duntas,  
Valentin Fadeyev, Birte Nygaard, Mark Vanderpump  
Eur. Thyroid J. 2012; 2.

Актуальность проблемы определяется возросшим интересом к комбинированной заместительной терапии, который был инициирован работами конца 90-х годов и последующими многочисленными публикациями. Представленные рекомендации были написаны пятью членами ЕТА, включая автора этой статьи, и на их создание потребовался почти год. Здесь хотелось бы представить их несколько адапти-

рованный вариант: как и в прошлых номерах “Клинической и экспериментальной тиреоидологии”, приводим полный перевод текста собственно рекомендаций (без обзорных фрагментов) с некоторыми комментариями, которые выделены другим шрифтом. Перевод выполнен не дословно, а адаптирован терминологически для лучшего понимания российскими эндокринологами.

Рекомендации разбиты тематически основными клиническими вопросами, на которые дается ответ. Как это принято в последние годы, каждая рекомендация ранжирована по уровню доказательности следующим образом:

Уровень рекомендации		Уровень доказательности рекомендации	
Уровень 1	Рекомендуется (строгая рекомендация)	+++	Высокий (уровень А)
Уровень 2	Предлагается (слабая рекомендация)	++0	Умеренный (уровень В)
		+00	Низкий (уровень С)

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: walfad@mail.ru

## 1. Все ли пациенты с гипотиреозом на фоне монотерапии L-T<sub>4</sub> удовлетворены проводимым лечением?

### РЕКОМЕНДАЦИЯ 1

У пациентов с гипотиреозом на фоне терапии L-T<sub>4</sub>, даже если она обеспечивает нормализацию тиреотропного гормона (ТТГ), по сравнению со здоровыми людьми чаще встречаются психологические и когнитивные нарушения и плохое самочувствие (1/+00).

### РЕКОМЕНДАЦИЯ 2

По имеющимся данным, 5–10% пациентов с гипотиреозом на фоне терапии L-T<sub>4</sub> с нормальным уровнем ТТГ предъявляют жалобы, которые сходны с таковыми при гипотиреозе (2/+00).

**Комментарий.** Представленные рекомендации касаются только пациентов, у которых на фоне L-T<sub>4</sub> достигнут и стойко поддерживается нормальный уровень ТТГ, т.е. речь не идет об использовании комбинированной терапии в ситуации так называемой невозможности компенсации гипотиреоза на фоне терапии L-T<sub>4</sub> и в каких-либо других ситуациях. Именно с участием таких пациентов проводились все имеющиеся на сегодняшний день исследования по обсуждаемой тематике и их метаанализы.

Здесь следует отметить, что число “неудовлетворенных” пациентов с компенсированным гипотиреозом (около 10%) примерно соответствует доли взрослых людей с нормальной функцией ЩЖ, которые предъявляют неспецифические жалобы, сходные с таковыми при гипотиреозе. Желание связать неспецифические жалобы у пациентов с компенсированным гипотиреозом именно с ним вполне логично, но попытки их ликвидировать путем тех или иных модификаций заместительной терапии на практике, как правило, не удаются.

## 2. Существует ли объективное объяснение тому, что у пациентов с гипотиреозом на фоне монотерапии L-T<sub>4</sub> сохраняются неспецифические жалобы?

### РЕКОМЕНДАЦИЯ 3

Возможными объяснениями того, что у части пациентов с гипотиреозом на фоне монотерапии сохраняются жалобы, несмотря на нормализацию уровня ТТГ, являются: осознание пациентом наличия у него хронического заболевания, сопутствующая аутоиммунная патология, сама по себе аутоиммунная патология щитовидной железы (независимо от функции последней) и неадекватность монотерапии L-T<sub>4</sub>, на фоне которой не нормализуются физиологические уровни T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> в крови (2/+00).

**Комментарий.** Очевидно, что, прежде чем пытаться модифицировать заместительную терапию, необходимо

исключить другие причины неспецифической симптоматики. Опять же, на практике это, как правило, не удается, а если и удается — например, когда речь идет о пациентах с хронической патологией (гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа и др.), на которую эти жалобы можно списать, — это редко позволяет облегчить состояние пациента. Зачастую при выявлении гипотиреоза у пациента с другой, значительно более опасной патологией последняя психологически уходит на второй план и во всем становится “виновата щитовидка”. В этой ситуации попытки бесконечной модификации заместительной терапии гипотиреоза, тем более назначение комбинированной терапии, вряд ли имеют смысл.

## 3. Есть ли данные о том, что комбинация L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> имеет преимущества перед монотерапией L-T<sub>4</sub> ?

### РЕКОМЕНДАЦИЯ 4

Доказательных данных о том, что комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> имеет какие-либо преимущества перед монотерапией L-T<sub>4</sub>, недостаточно (1/+++).

### РЕКОМЕНДАЦИЯ 5

Монотерапия L-T<sub>4</sub> является стандартной терапией пациентов с гипотиреозом (1/+++).

**Комментарий.** Пожалуй, среди всех рекомендаций 4-я и 5-я обладают наибольшей доказательностью. Во-первых, большинство исследований и их метаанализ показали, что комбинированная терапия не имеет преимуществ в общей группе пациентов с гипотиреозом. Казалось бы, этим вообще можно ограничиться и больше ни о чем не рассуждать, дав только эти две рекомендации, но ситуация немного сложнее. Дело в том, что как минимум часть исследований выявила некоторые преимущества терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>. Кроме того, даже в тех исследованиях, в которых различий между двумя вариантами заместительной терапии не выявлено, как минимум часть пациентов предпочла комбинацию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>. Это говорит о том, что для некоторых пациентов комбинация, вероятно, имеет потенциальные преимущества, другой вопрос, что объективно выделить эту группу, особенно на клиническом уровне, пока не представляется возможным. Если бы это было не так, то представленные рекомендации и особенно их последующая часть вообще были бы лишены какого-либо смысла. Наконец, 5-я рекомендация констатирует абсолютный приоритет монотерапии L-T<sub>4</sub>, в случае адекватного подбора которой около 90% компенсированных пациентов не испытывают серьезных жизненных ограничений и существенных изменений самочувствия.

**4. Может ли быть, что состав групп, входивших в исследования, посвященные сравнительной оценке комбинации L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> и монотерапии L-T<sub>4</sub>, был неадекватен?**

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 6**

Некоторые данные свидетельствуют о том, что психологическое самочувствие и предпочтение комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> может быть обусловлено полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов, в частности, транспортеров тиреоидных гормонов и дейодиназ (2/+00).

**Комментарий.** Имеется в виду, что большинство сравнительных исследований включало общую группу пациентов с гипотиреозом, при этом в этой общей группе значительное большинство пациентов, получавших монотерапию L-T<sub>4</sub>, вполне нормально себя чувствовали и не ощутили особых изменений при переводе их на комбинированную терапию. В результате большинство исследований не выявило различий между двумя вариантами лечения. Тем не менее часть пациентов предпочла комбинированную терапию, и в ряде исследований именно у них выявлены особенности ферментных систем, участвующих в обмене тиреоидных гормонов. В этой связи и возник вопрос о том, что исследования общей группы пациентов с гипотиреозом, где большая часть пациентов (90%), получающих монотерапию, адекватно себя чувствует, дают заведомо отрицательный ответ. Исследований же отобранной группы пациентов – тех самых 10% “недовольных” монотерапией – пока не проводилось.

**5. Кому из пациентов может быть предложена комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>?**

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 7**

Комбинированная терапия T<sub>4</sub> + T<sub>3</sub> может быть рекомендована в качестве экспериментального подхода у комплаентных пациентов, получающих L-T<sub>4</sub>, при наличии сохраняющихся жалоб, несмотря на нормализацию ТТГ, при условии исключения других хронических и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть их причиной (2/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 8**

Терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> не рекомендована пациентам во время беременности и при наличии аритмий сердца (2/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 9**

При отсутствии улучшения состояния пациента в течение 3 мес терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> рекомендуется отменить (2/++0).

**Комментарий.** Опять же ключевой блок рекомендации, который обозначает место комбинированной тера-

пии как экспериментального варианта лечения. Экспериментально – это значит можно попробовать у некоторых пациентов, имея в виду все вышесказанное.

**6. Каково оптимальное соотношение T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> в том случае, если назначается комбинированная терапия?**

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 10**

Комбинированную терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> рекомендуется начинать исходя из соотношения L-T<sub>4</sub>:L-T<sub>3</sub> между 13 : 1 и 20 : 1 (2/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 11**

Если L-T<sub>4</sub> назначается один раз в день, то суточную дозу L-T<sub>3</sub> лучше разделить (если возможно) на два приема (один – перед завтраком, второй и больший – на ночь) (2/+00).

**Комментарий.** Разделение суточной дозы L-T<sub>3</sub> на два приема (если возможно, а на самом деле это сделать с использованием имеющихся препаратов L-T<sub>3</sub> очень сложно) продиктовано двумя обстоятельствами. Во-первых, кинетика современных, а точнее, уже давно использующихся препаратов L-T<sub>3</sub> такова, что, в отличие от L-T<sub>4</sub>, они имеют достаточно короткий период выведения. Во-вторых, физиологическая динамика продукции T<sub>3</sub> такова, что его уровень вслед за уровнем ТТГ в норме несколько повышается в первой половине ночи (у T<sub>4</sub> такая динамика отсутствует). Наверное, когда появятся препараты L-T<sub>3</sub> длительного действия, они будут рекомендоваться для приема на ночь.

Проблема соотношения T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> для заместительной терапии имеет очень важное значение. К слову, в большинстве имеющихся на сегодняшний день работ по данной проблеме использовались разные дозы L-T<sub>3</sub> и разные режимы назначения, что тоже следует иметь в виду при анализе данных литературы. Предлагаемое соотношение принято как наиболее физиологичное, тем не менее комбинированные препараты с таким содержанием L-T<sub>3</sub> пока отсутствуют. Если же исходить из того, что дозу последнего нужно разбивать пополам, то технически выломать нужную крошку из таблетки почти невозможно. Поэтому в формулировке и указано “лучше, если возможно, разделить на два приема”. Далее в рекомендациях приводится таблица (см. ниже) с формулами расчета дозы L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> для комбинированной терапии.

**7. Какие параметры и как должны использоваться для оценки адекватности комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+L-T<sub>3</sub>?**

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 12**

Поскольку в имеющихся на сегодняшний день комбинированных препаратах L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> соотно-

Формулы расчета дозы L-T<sub>3</sub> (в мкг) и L-T<sub>4</sub> (в мкг) для комбинированной заместительной терапии гипотиреоза

Монотерапия L-T <sub>4</sub>	100 мкг L-T <sub>4</sub> = доза x	150 мкг L-T <sub>4</sub> = доза x	200 мкг L-T <sub>4</sub> = доза x
Комбинированная терапия L-T <sub>4</sub> + LT <sub>3</sub> (метод 1)			
L-T <sub>4</sub> доза y (y = x : 17)	5,88	8,82	11,76
L-T <sub>4</sub> доза z (z = x : 14)	82,36	123,54	164,71
Округленная доза L-T <sub>3</sub>	6,25	9,37	12,5
Округленная доза L-T <sub>4</sub>	87,5	125	162,5
Соотношение L-T <sub>4</sub> : L-T <sub>3</sub>	14 : 1	13 : 1	13 : 1
Соотношение L-T <sub>4</sub> : L-T <sub>3</sub>	14 : 1	20 : 1	20 : 1
Комбинированная терапия L-T <sub>4</sub> + LT <sub>3</sub> (метод 2)			
L-T <sub>3</sub> доза y (y = x : 20)	5	7,5	10
L-T <sub>4</sub> доза z (z = x - 3y)	85	127,5	170
Округленная доза L-T <sub>4</sub>	87,5	125	175
Соотношение L-T <sub>4</sub> : L-T <sub>3</sub>	17 : 1	17 : 1	17 : 1

шение L-T<sub>4</sub>:L-T<sub>3</sub> меньше 13:1, рекомендуется использовать отдельные таблетки L-T<sub>4</sub> и L-T<sub>3</sub> в комбинации (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 13

Оценка адекватности комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> должна осуществляться на основании определения уровня ТТГ, св. Т<sub>4</sub>, св. Т<sub>3</sub> и соотношения св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> в крови, взятой до приема препаратов; целью лечения является поддержание этих параметров в норме (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 14

Если необходима коррекция комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>, рекомендуется менять дозу только одного из компонентов, предпочтительно L-T<sub>3</sub> (2/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 15

Комбинированную терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> рекомендуется осуществлять сертифицированным эндокринологом (2/+00).

**Комментарий.** В общем все достаточно логично, однако следует заметить, что соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> как показатель адекватности такой терапии вряд ли подойдет для клинической практики, хотя теоретически для него существуют референсные диапазоны. Трудно представить, каким образом и насколько нужно варьировать дозой то ли L-T<sub>4</sub>, то ли L-T<sub>3</sub>, чтобы привести его в норму. Да и слишком много контрольных показателей получается, при том, что монотерапию L-T<sub>4</sub> справедливо предлагается контролировать только по уровню ТТГ. Корректировать терапию, меняя дозу L-T<sub>3</sub>, достаточно сложно с учетом того, какие малые дозы препарата предлагается назначать и как много L-T<sub>3</sub> содержится в его имеющихся сегодня препаратах. Хотя с теоретической позиции все эти рекомендации вполне оправданны.

## 8. Какие исследования наиболее интересны в перспективе?

### РЕКОМЕНДАЦИЯ 16

Пожелания в отношении дальнейших исследований комбинированной терапии следующие:

а. Проспективные исследования пациентов с гипотиреозом, которым назначена монотерапия L-T<sub>4</sub>, с исходной оценкой ряда параметров и их сравнением в подгруппах, которые после компенсации окажутся удовлетворены или не удовлетворены лечением.

б. Исследования, изучающие соотношение доз L-T<sub>4</sub>/L-T<sub>3</sub>, которые обеспечивают соотношение Т<sub>4</sub>/Т<sub>3</sub> в сыворотке, близкое к таковому у здоровых людей.

с. Рандомизированные клинические исследования, сравнивающие комбинированную терапию L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> и монотерапию L-T<sub>4</sub> у пациентов с гипотиреозом, у которых определяются полиморфизмы генов транспортеров тиреоидных гормонов и дейодиназ.

д. Исследования с препаратами L-T<sub>3</sub> медленного высвобождения.

е. Проспективные исследования, оценивающие отдаленную эффективность и безопасность комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> (2/+00).

### Заключение

Перед нами очередные клинические рекомендации, которые наводят сразу на много мыслей, как о комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>, так и о проблеме клинических рекомендаций в целом. Если в прошлом номере “Клинической и экспериментальной тиреологии” обсуждались рекомендации по вполне земной и привычной теме – патология ЩЖ во время беременности, и то мы нашли там противоречия, то сейчас перед нами документ немного кос-

мического содержания, особенно в преддверии того, что препараты L-T<sub>3</sub> в ближайший примерно год, как минимум временно, с фармацевтического рынка РФ исчезнут. Получается огромный разрыв как с реальной клинической практикой, когда само по себе выламывание 7,5 мкг L-T<sub>3</sub> (с последующим их желательным делением на два приема) из таблетки в 50 мкг почти неосуществимо, так и с научной доказательностью такого рода манипуляций, которая, по сути, отсутствует.

Но есть как минимум два “но”! Первое исходит из клинического опыта (да и ряда работ): действительно часть пациентов при назначении им комбинации L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> чувствуют себя существенно лучше и часть пациентов (по нашим данным 17%, а в одном норвежском исследовании – почти 40%) при анкетировании выбирает именно ее, предпочитая монотерапии L-T<sub>4</sub>. В моей практике было несколько пациентов, которые чувствовали себя разительно лучше. Да, пусть их всего несколько на фоне тысяч других, которые вполне довольны монотерапией L-T<sub>4</sub>, пусть это субъективно, т. е. неизвестно, отчего и почему им было лучше или хуже, но факт остается фактом!

Второе “но” заключается в том, что если сегодня у нас нет ни клинически приемлемых дозировок

L-T<sub>3</sub>, ни комбинированных препаратов с его физиологическим содержанием, ни тем более препаратов L-T<sub>3</sub> длительного высвобождения, то буквально завтра все эти незамысловатые технологии у нас могут появиться, при этом, несмотря на скепсис в отношении комбинированной терапии, я проголосую за то, чтобы все это у нас было в распоряжении. Как минимум это позволит провести адекватные клинические исследования по стандартизованному протоколу, не говоря уже в который раз о том, что есть небольшое число пациентов, которые упорно предпочитают комбинированную терапию.

Клинические рекомендации всегда создаются либо по наиболее глобальным (сахарный диабет, гипертония), либо по наиболее проблемным и спорным вопросам. Эти рекомендации скорее соответствуют последнему варианту. Поэтому, если эти комментарии кому-то показались несколько витиеватыми и наукообразными, поскольку практические врачи любят ясность (в идеале в виде ответов типа “да” и “нет”), предлагаю вернуться к 4-й и 5-й рекомендациям, перечитать их еще раз и с позиции сегодняшней клинической практики разрешить для себя все сомнения и вопросы: 4-я – это “нет”, 5-я – это “да”.