

Письмо в редакцию

**Повторение пройденного или новые возможности?
Комментарии к статье L. Duntas “Новый взгляд на старую дилемму:
лечение гипотиреоза при помощи комбинированной терапии
L-тироксина и L-трийодтиронином”****Г.А. Мельниченко**

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии” Минздрава России, Москва, Россия

В данной статье представлены комментарии к статье L. Duntas “Новый взгляд на старую дилемму: лечение гипотиреоза при помощи комбинированной терапии L-тироксина и L-трийодтиронином”.

Ключевые слова: тироксин, трийодтиронин, гипотиреоз, заместительная терапия.

**Repetition of the passed or new opportunities? Comments on
Duntas L. New aspects of an old dilemma: treatment of hypothyroidism
with L-thyroxine combined with L-triiodothyronine****Galina A. Melnichenko**

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This article is for comments and comprehensive discussion on relatively published review “New aspects of an old dilemma: treatment of hypothyroidism with L-thyroxine combined with L-triiodothyronine” by L. Duntas.

Key words: thyroxine, triiodothyronine, hypothyroidism, substitution therapy.

Вопрос о том, должна ли заместительная терапия гипотиреоза быть комбинированной и включать тироксин и трийодтиронин или только тироксин, кому персонализированно лучше подойдет по всем учитываемым параметрам комбинированная терапия и в каком режиме, остается открытым и вызывает как академические споры, так и недовольство пациентов, особенно вовлеченных в сетевые сообщества и обращающихся в различные инстанции во всех странах мира. Небольшое, но шумное лобби убежденных в необходимости именно комбинированной терапии пациентов нередко “вербует” в свои члены все новых адептов, приписывающих любую имеющуюся жалобу именно отсутствию комбинированной терапии и тем самым упускающих возможность выявить сопутствующее поражение (чаще всего анемию или депрессию), мешающее достижению оптимального самочувствия. Когда-то P. Lauberg даже предложил для таких ситуаций акроним O₃AST, от первых букв on thyroxin and still tired (“на тироксине все равно устаю”), и объяснял это явление пропускаемыми коморбидными состояниями, личностными особенностями — но при этом в качестве гипотезы было высказано предположение, что, может быть,

в силу особенностей функционирования дейодиназы 2 типа нарушено превращение T₄ в T₃ в нейроглии и танацитах.

Основным гормоном, вырабатываемым щитовидной железой, является тироксин (T₄, тетраiodтиронин), который в дальнейшем превращается внутри каждой клетки в зависимости от потребностей организма в трийодтиронин (T₃). Этот механизм помогает избежать опасного влияния избытка T₃ на миокард. Соотношение вырабатываемого железой T₄ и T₃ колеблется у разных видов животных, составляя 14:1 у человека и 4:1 у крупного рогатого скота и свиней [1].

На протяжении почти полувека (с начала XX века и до его середины) для лечения гипотиреоза использовали экстракт высушенной щитовидной железы, и появление синтетического левотироксина и трийодтирониона стало важным событием для эндокринологов. В нашей стране высушенная щитовидная железа крупного рогатого скота (тиреоидин) использовалась вплоть до начала 90-х годов, когда препарат был снят с производства как потенциально могущий быть источником заражения прионами.

В период лечения тиреоидином нередко к нему добавляли трийодтиронин (справедливости ради

хочу сказать, что никому не пришло бы в голову в те далекие годы дать трийодтиронин человеку старше 65 лет), ориентируясь на клиническую симптоматику (в ту пору мы даже не знали, что при гипотиреозе может быть тахикардия) – частоту сердечных сокращений, артериальное давление, ахиллов рефлекс, массу тела.

Первые наборы по определению тиреотропного гормона (ТТГ) появились в стране в начале 70-х и, хотя достаточно точно оценивали высокий ТТГ, в качестве нижнего уровня рассматривали уровень ТТГ, равный 0.

Лишь к концу 70-х годов стало возможно наборами второй генерации оценивать ТТГ и появились новые референсы.

К этому же времени в мире достаточно успешно начала использоваться монотерапия тироксином (очевидное удобство дозировки и прием препарата раз в сутки), ясный и удобный контроль (определение ТТГ стало занимать около двух часов лабораторного времени), понятные целевые уровни лечения, лабораторные и клинические.

В нашу страну начал поступать тироксин из нескольких стран, было начато производство и отечественного тироксина. В то же время производство трийодтиронина отсутствовало, а резкое снижение спроса на этот препарат привело к тому, что и трийодтиронин, и комбинированные препараты трийодтиронина и тироксина (кстати, с неудачным, скопированным из животного мира соотношением 1 : 4) перестали поступать в нашу страну (а ряд фирм прекратили их производство) в первой половине XXI века. К сожалению, хронологически эти события совпали с публикацией доктора Р. Бунавичюса о статистических преимуществах (по некоторым шкалам, используемым психиатрами) в самочувствии лиц, перенесших тиреоидэктомию и получающих комбинированную терапию, перед лицами на монотерапии тироксином и о субъективном предпочтении некоторыми людьми комбинированной терапии [2]. Сравнительно небольшая по объему, с весьма скромным количеством наблюдений работа Р. Бунавичюса стала невероятно популярной и сразу же индуцировала серию работ в разных странах мира по проверке гипотезы о возможных преимуществах комбинированной терапии и поиску предикторов такого персонализированного лечения.

Не осталась в стороне и наша страна, в которой был выполнен ряд работ на эту тему Т.Б. Моргуновой и В.В. Фадеевым [3]. Тем не менее вопрос о целесообразности и безопасности добавления трийодтиронина к монотерапии *левотироксином* остается спорным и сегодня, не изучены отдаленные последствия длительного применения трийодтиронина (потенци-

ально опасны повреждения миокарда, разрушение костной ткани и ускорение развития болезни Альцгеймера). Кроме того, имеющиеся препараты содержат трийодтиронин в количестве, превышающем физиологическую потребность, а фармакокинетика их не обеспечивает постепенное поступление T_3 в кровь, что приводит к нефизиологическим пикам этого гормона. В 2012 г. Европейская ассоциация эндокринологов разработала рекомендации по использованию комбинированной терапии. Авторы этих рекомендаций – В. Вирсинга (Нидерланды), Л. Дунтас (Греция), В.В. Фадеев (Россия), Б. Нигард (Дания) и М. Вандерпамп (Нидерланды) [4]. Эти рекомендации были написаны очень осторожно, и в них подчеркнуто, что вопрос о возможности назначения трийодтиронина в комбинации с левотироксином можно обсуждать только у ограниченного числа пациентов достаточно молодого возраста без сопутствующих тяжелых заболеваний, у которых симптомы гипотиреоза сохраняются, несмотря на монотерапию тироксином и нормализацию уровня ТТГ.

Продолжительность комбинированной терапии зависит от переносимости и эффективности стартовой трехмесячной терапии (названной в рекомендациях “экспериментальной”). Обязательным условием начала терапии является исключение другой патологии (анемии, депрессии и т.д.), которая может объяснять наличие жалоб.

За исключением Европейской тиреоидологической ассоциации, ни одна ассоциация эндокринологов мира вообще не рассматривает до настоящего времени возможность использования лиотиронина в лечении гипотиреоза и категорически запрещает его прием у беременных с гипотиреозом.

Поскольку кроме индивидуального субъективного улучшения состояния у небольшого количества лиц других доказанных преимуществ комбинированная терапия не имеет, рекомендации настоятельно советовали пристальное наблюдение за получающими подобное лечение и призывали к разработке потенциально менее опасных форм препарата, с содержанием минимальных его количеств с замедленным высвобождением, и к изучению генетических особенностей лиц, выбирающих комбинированную терапию [5]. Предполагается, что при создании препарата лиотиронина пролонгированного действия удастся избежать колебаний (пиков и падений) уровня T_3 в крови (данная форма препарата в мире отсутствует, находится на этапах разработки). Ассоциация эндокринологов РФ обращалась в Министерство промышленности РФ с предложениями о разработке таких форм препаратов отечественного производства. В мире также ведутся подобные разработки.

Продолжающиеся исследования позволят, как мы все надеемся, уточнить реальные показания к комбинированной терапии и ее безопасность, как краткосрочную, так и длительную.

Один из авторов Европейского консенсуса профессор Л. Дунтас, хорошо известный российским эндокринологам, специально для нашего журнала подготовил статью о современном состоянии вопроса, которую мы предлагаем нашим читателям [6].

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы [References]

1. Болезни щитовидной железы. / Под ред. Бравермана Л.И. – М.: Медицина; 2000. [Braverman LI, editor. *Bolezni shchitovidnoy zhelezy*. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ.)]
2. 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. doi: 10.1056/NEJM199902113400603.
3. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones*. 2010;9(3):245-252. doi: 10.14310/horm.2002.1274.
4. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55-71. doi: 10.1159/000339444.
5. Wiersinga WM. Therapy of endocrine disease: T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R287-R296. doi: 10.1530/EJE-17-0645.
6. Duntas L.H. Новый взгляд на старую дилемму: лечение гипотиреоза при помощи комбинированной терапии L-тироксином и L-трийодтиронином // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2017. – Т.13. – №3. – С. 14–19. [Duntas LH. New aspects of an old dilemma: treatment of hypothyroidism with L-thyroxine combined with L-triiodothyronine. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(3):14-19. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket2017314-19

Информация об авторе [Authors info]

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Как цитировать

Мельниченко Г.А. Повторение пройденного или новые возможности? Комментарии к статье L. Duntas “Новый взгляд на старую дилемму: лечение гипотиреоза при помощи комбинированной терапии L-тироксином и L-трийодтиронином” // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2017. – Т. 13. – №3. – С. 11–13. doi: 10.14341/ket2017311-13

To cite this article

Melnichenko GA. Repetition of the passed or new opportunities? Comments on Duntas L.H. New aspects of an old dilemma: treatment of hypothyroidism with L-thyroxine combined with L-triiodothyronine. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(3):11-13. doi: 10.14341/ket2017311-13

Рукопись получена: 30.11.2017. Одобрена: 30.11.2017. Опубликована online: 10.12.2017.

Received: 30.11.2017. Accepted: 30.11.2017. Published online: 10.12.2017.