

# Изменения парадигмы заместительной терапии гипотиреоза

Расширенный реферат статьи Wiersinga W.M. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. advance online publication 14 January 2014; doi:10.1038/nrendo.2013.258.

Подготовлен О.Ю. Гуровой

Изменение психологического статуса, депрессия, тревога встречаются у 5–10 % пациентов, получающих заместительную терапию препаратами левотироксина (L-T4), несмотря на достижение нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Подобные явления могут быть связаны с увеличением уровня свободного Т4 (св Т4) и снижением свободного Т3 (свТ3), что приводит к аномально низкому показателю соотношения свТ4/свТ3, наблюдаемому у 30 % пациентов, получающих заместительную терапию L-T4. Доказательством тому служит тот факт, что монотерапия левотироксином не способна обеспечить эутиреоидного состояния во всех тканях одновременно, и нормальный уровень ТТГ у больных, получающих L-T4, отражает только «гипофизарный эутиреоз». Комбинированная терапия L-T4 в сочетании с лиотиронином (L-T3) становится все более популярной. Несмотря на то что убедительных данных за ее преимущества по сравнению с монотерапией L-T4 нет, в некоторых исследованиях было показано, что пациенты отдавали предпочтение именно этому варианту лечения; кроме того, он приводил к улучшению метаболического профиля. Неутешительные же результаты комбинированной терапии могут быть связаны с использованием препаратов L-T4 и L-T3 в неадекватных дозах, что приводит к аномальному соотношению свТ4 и свТ3. С другой стороны, потенциальная выгода комбинированной терапии может быть ограничена для пациентов с наличием определенных генетических полиморфизмов транспортеров тиреоидных гормонов и дейодиназ, которые влияют на внутриклеточные уровни Т3, доступные для связывания с Т3-рецепторами. В настоящее время монотерапия левотироксином остается стандартом в лечении гипотиреоза. Тем не менее новые клинические рекомендации предлагают рассматривать комбинированную терапию как возможный экспериментальный вариант лечения для определенной группы больных.

## Введение

В 1970 г. синтетический левотироксин пришел на смену дериватам щитовидных желез животных, используемых ранее для лечения гипотиреоза [1]. Известно, что клинические рекомендации призваны отражать мнение группы экспертов по определенному вопросу на существующий момент времени и помогать врачу принимать решения в ежедневной практике. Таким образом, в рекомендациях, опубликованных в период с 1980-х по 1990-е гг., L-T4 являлся единственным препаратом, рекомендованным для лечения гипотиреоза, и никакие другие варианты терапии не рассматривались [2–4]. Напротив, все алгоритмы лечения, выпущенные в 2000-х гг., по-прежнему рекомендуют L-T4 как основной стандарт лечения, содержали разделы, в которых было указано, почему не следует использовать комбинированную терапию [5–7]. И только в 2012 г. Европейская тиреодологическая ассоциация (ЕТА) предложила особое руководство по использованию комбинирован-

ной терапии, которая до сих пор считается экспериментальным вариантом лечения гипотиреоза [8].

В данном обзоре обсуждается парадигма изменений в лечении гипотиреоза и ее влияние на клиническую практику. Данная проблема крайне актуальна, учитывая огромное количество пациентов, находящихся на заместительной терапии тиреоидными гормонами. В Англии назначение этих препаратов увеличилось более чем в два раза с 1998 по 2007 г. [9]. В Нидерландах количество пациентов, использующих препараты тиреоидных гормонов, выросло на 53 % с 2005 по 2011 г., что нельзя объяснить просто увеличением населения страны (на 2,1 %) за этот период времени. Интересно, что количество больных, получающих монотерапию левотироксином, постепенно снизилось с 99,05 % в 2005 г. до 98,98 % в 2011 г., в то время как противоположная тенденция наблюдалась среди больных, получающих комбинированную терапию: увеличение с 0,82 % (n = 2499) в 2005 г. до 0,90 % (n = 4179) в 2011-м [10].

## Изменение парадигмы лечения

В 1888 г. на заседании Лондонского Королевского медицинского общества был сделан доклад, в котором говорилось, что снижение функции щитовидной железы приводит к такому состоянию, которое мы сейчас называем гипотиреозом, но тогда не было предложено каких-либо терапевтических рекомендаций [11]. Ситуация изменилась лишь в 1891 г., когда Джордж Мюррей описал излечение пациента с микседемой путем подкожной инъекции экстракта щитовидной железы овцы [12]. Далее последовал ряд сообщений об эффективности измельченной или жареной щитовидной железы овец, а также препаратов из высушенной ткани железы [13]. Этот переход от полного отсутствия лечения к доступному эффективному методу лечения может рассматриваться как первое изменение в парадигме лечения гипотиреоза.

В 1914 г. было выделено активное вещество из экстракта щито-

видной железы, и лишь в 1926 г. Харрингтон изучил структуру этой молекулы, синтезировал ее и назвал тироксином [15]. Первоначально казалось, что тироксин обладает меньшим терапевтическим эффектом по сравнению с высушенной щитовидной железой в результате того, что хуже всасывается в кишечнике [16]. Именно поэтому долгое время применение высушенной щитовидной железы оставалось основой лечения гипотиреоза. Синтез большого количества соли левотироксина (который в отличие от тироксина хорошо всасывался из кишечника) стал возможным только в 1949 г. [16]. В 1952 г. был идентифицирован второй тиреоидный гормон — Т3 [17]. В 1961 г. Макгрегор высказался в пользу использования левотироксина в качестве заместительной терапии в связи с наличием широкой вариабельности терапевтического эффекта при применении препаратов высушенной щитовидной железы [19].

Появление радиоиммунного анализа для определения ТТГ, Т4 и Т3 в период с 1960 по 1970 г. позволило провести детальные исследования по оценке эффективности различных режимов лечения. В результате было выявлено, что у пациентов с тиреоидэктомией в анамнезе достижение нормального уровня Т4 в плазме при применении только экзогенного левотироксина достигается гораздо хуже в связи с обширной дейодинацией Т4 в Т3 вне щитовидной железы [20]. Напротив, уровень Т3 в плазме увеличивался у большинства пациентов, леченных препаратами высушенной щитовидной железы, что иногда ассоциировалось с симптомами тиреотоксикоза. После перевода этих пациентов на терапию левотироксином уровень Т3 в плазме снижался до нормальных значений и симптомы тиреотоксикоза уменьшались или исчезали. В период с 1960 по 1988 г. использование высушенной щитовидной железы в США постепенно сходило на нет, в то время как применение левотироксина становилось все более распространенным. Начиная с 1978 г. рецептурный от-

пуск L-T4 в аптеках стал превышать аналогичный показатель по препаратам высушенной щитовидной железы, и спустя десятилетие 84 % пациентов с гипотиреозом использовали левотироксин [21]. Такое прочное укоренение позиций синтетического L-T4, который впоследствии вошел во все клинические рекомендации, может быть названо второй сменой парадигмы лечения гипотиреоза, произошедшей спустя 50 лет после того, как этот гормон был впервые синтезирован. Позже стал известен внетиреоидный метаболизм гормонов щитовидной железы. Было показано, что у здоровых индивидов 20 % Т3 продуцируется щитовидной железой, в то время как 80 % образуется в результате конверсии Т4 в периферических тканях при помощи йодтирониндейодиназ. Оказалось, что внетиреоидные ткани способны модулировать количество свободного Т3 путем повышения или снижения активности тканевых йодтирониндейодиназ. Дейодиназы I и II типа осуществляют конверсию Т4 в Т3, а дейодиназа III превращает Т3 в неактивные формы — Т2 (3,3-дийодтиронин) и реверсивный Т3 (3,3,5 — трийодтиронин) — с широкой вариабельностью уровня ферментов и их активности в различных тканях [22]. Стало понятно, что концентрация гормона в плазме не всегда в точности отражает его действие на тканевом уровне [23]. Эксперименты на животных, проводимые в середине 1990-х гг., показали, что при назначении L-T4 после тиреоидэктомии эутиреоз (определяемый как нормальный уровень Т4 и Т3 в тканях-мишенях) не может быть достигнут одновременно во всех периферических тканях, в этом случае требуется комбинированная терапия L-T4 плюс L-T3 [24, 25]. В то же время отдельные исследования продолжали сообщать о пациентах, которые на фоне приема препаратов высушенной щитовидной железы чувствовали себя лучше, чем на фоне приема левотироксина. Появились ассоциации больных с гипотиреозом, некоторые из них требовали на-

значения комбинированной терапии [26]. Тем не менее результаты проведенных в 2000-х гг. рандомизированных клинических исследований, сравнивавших монотерапию левотироксином с комбинированной терапией, в целом не обнаружили убедительных данных о преимуществе последней [27]. Одним из возможных объяснений этому может быть полиморфизм генов, кодирующих определенные дейодиназы и транспортеры тиреоидных гормонов, что может быть причиной стойких симптомов гипотиреоза у некоторых пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином. Более того, независимые исследования предполагают, что по крайней мере некоторые пациенты идут лучше именно на комбинированной терапии, чем на монотерапии L-T4 [28].

Если последующие исследования смогут идентифицировать эту специфическую подгруппу больных с гипотиреозом, это будет третьим изменением парадигмы лечения заболевания, заключающимся в использовании индивидуального, персонализированного подхода в данной ситуации [29]. И наконец, в 2012 г. впервые появилось сообщение о возможности образования функциональной ткани щитовидной железы из эмбриональных клеток [30]. Мы можем предположить, что эта работа в конечном счете может привести к очередному изменению парадигмы лечения, когда гипотиреоз будет лечиться с использованием эмбриональных стволовых клеток.

### Монотерапия левотироксином

Большинство опытных клиницистов так или иначе сталкиваются в своей практике с пациентами, неудовлетворенными результатом монотерапии L-T4 [31]. Однако лишь немногие контролируемые исследования предприняли попытку количественно оценить степень неудовлетворенности больных своим лечением. Результаты исследования, проведенного в США, показали высокую частоту психологических нарушений у пациентов, получающих левотироксин (ОШ 1,35, 95 % ДИ

1,03–1,78) [32]. Результаты Голландского исследования также продемонстрировали нарушения психологического функционирования и снижение качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Кроме того, нейрокогнитивные тесты выявили нарушения в скорости когнитивных психомоторных реакций, внимания, обучения и памяти [33]. Большое Норвежское популяционное исследование показало высокую распространенность тревоги (ОШ 1,39, 95 % ДИ 1,22–1,59) и депрессии (ОШ 1,46, 95 % ДИ 1,27–1,68) у пациентов, получающих L-T4 [34]. Результаты двух исследований типа случай-контроль, проведенных в Германии и США, хоть и с меньшим размером выборки, чем в Норвежском исследовании, также продемонстрировали ухудшение качества здоровья, психологического состояния, оперативной памяти и скорости обучения у пациентов, получающих терапию левотироксином, по сравнению с группой контроля.

Таким образом, монотерапия левотироксином не всегда является оптимальной, о чем свидетельствует существующая в настоящее время доказательная база. Именно поэтому в данной области требуется проведение новых исследований. Основываясь на полученных результатах, нарушение психологического функционирования, депрессия, тревога могут наблюдаться у 5–10 % пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4. Ниже обсуждается ряд наиболее вероятных причин недостаточной эффективности лечения левотироксином.

### Осознание пациентом наличия хронического заболевания

Гипотиреоз у подавляющего количества пациентов не преходящее состояние, а хроническое заболевание, требующее пожизненного лечения. Осознание зависимости от лекарственных препаратов на всю оставшуюся часть жизни может приводить к развитию стойкого ощущения «нездоровья»; такие люди могут быть склонны приписывать себе неспецифические жалобы, связанные с заболеванием или

лечением [8, 31], хотя это не было исследовано в ситуации с гипотиреозом.

### Наличие других аутоиммунных заболеваний

Аутоиммунный генез является причиной развития гипотиреоза в 70 % случаев. Такие пациенты имеют высокий риск других аутоиммунных заболеваний [37–39]. Частота их развития составляет 9,67 % для пациентов с болезнью Грейвса и 14,3 % при тиреоидите Хашимото [38]. Ревматоидный артрит — наиболее распространенное сочетанное заболевание у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Оно встречается у 3,15 % пациентов с болезнью Грейвса и 4,24 % лиц с тиреоидитом Хашимото [38]. Даже риск таких редких заболеваний, как пернициозная пневмония, системная красная волчанка, болезнь Аддисона, целиакия, сахарный диабет I типа, витилиго, встречающихся лишь в 1 % случаев, при наличии аутоиммунного заболевания щитовидной железы гораздо выше (> 10) [38]. Развитие этих ассоциированных заболеваний может оставаться незамеченным, следовательно, соответствующий скрининг целесообразен у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы при наличии постоянных неспецифических жалоб на фоне лечения левотироксином [8].

### Наличие аутоиммунного тиреоидита

Существуют противоречивые данные о том, что наличие самого факта аутоиммунного тиреоидита (АИТ) может приводить к неспецифическим симптомам независимо от снижения ее функции. Большое популяционное исследование, проведенное в Норвегии, не выявило взаимосвязи между уровнем АТ к ТПО и депрессией или тревогой после поправки на пол, возраст и уровень ТТГ [40]. Напротив, в Голландском общепопуляционном исследовании, в котором принимали участие женщины в перименопаузе, была выявлена зависимость между уровнем АТ к ТПО в титре

> 100 мЕд/л и депрессией (ОШ 3,0, 95 % ДИ 1,3–6,8). Однако депрессия не была связана с нарушением функции щитовидной железы (определяемой как отклонение от нормы уровня свТ4 и/или ТТГ) [41]. Датское исследование также выявило статистически значимую взаимосвязь между уровнем АТ к ТПО и депрессией/тревогой у пациентов с гипотиреозом, развившимся в результате АИТ, независимо от функции щитовидной железы [42]. В Австрийское исследование были включены женщины, перенесшие тиреоидэктомию по поводу доброкачественного зоба. Результаты показали более низкое качество жизни и высокую частоту таких симптомов, как раздражительность, усталость, нервозность при уровне АТ к ТПО > 121 мЕд/л, независимо от значений ТТГ [43]. В то же время, по данным работы, проведенной в Англии, показатель общего здоровья (оценка проводилась с использованием соответствующего опросника) не отличался у женщин, принимавших участие в исследовании, независимо от того, выявлялись у них АТ к ТПО или нет [44].

### Неадекватность заместительной дозы левотироксина

В соответствии с существующими клиническими рекомендациями доза L-T4 при заместительной терапии должна приводить к нормализации уровня ТТГ [6, 7]. Однако небольшое количество пациентов предпочитают такие дозы, которые приводят к низко-нормальным значениям ТТГ или даже показателям ниже нормы [45, 46]. Популяционные исследования с участием всех пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином, в Таиланде и Шотландии продемонстрировали снижение ТТГ (< 0,03 мЕд/л) у 6,1 %, низкий уровень ТТГ (0,04–0,40 мЕд/л) у 21,1 %, нормальный уровень ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л) у 61,7 % и высокий уровень ТТГ (> 4 мЕд/л) у 11,2 % пациентов [47]. По сравнению с теми, кто имел нормальный показатель ТТГ, пациенты с подавленным уровнем ТТГ демонстрировали по-

вышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и переломов (скорректированных HRs 1,37, 95 % ДИ 1,17–1,60; 1,6, 95 % ДИ 1,10–2,33; и 2,02, 95 % ДИ 1,55–2,62 соответственно) [47].

Эти наблюдения позволяют предположить, что достижение нормального уровня ТТГ обоснованно, но не может полностью нивелировать постоянные жалобы у пациентов, получающих лечение L-T4. Ни одно из трех исследований, в ходе которых были выявлены подобные стойкие жалобы, не выявило их взаимосвязи с уровнем ТТГ (даже когда уровень ТТГ снизился до референсных значений) [32–34]. В другом исследовании было показано, что высокий уровень свТ4 и низкий уровень ТТГ у пациентов на фоне приема L-T4 был ассоциирован с улучшением общего самочувствия, в то время как такой взаимосвязи не наблюдалось с уровнем свТ3. Более того, не было обнаружено корреляции между функцией щитовидной железы и тревогой/депрессией [48]. В дальнейшем этот вопрос был поставлен в двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном с участием 52 пациентов с гипотиреозом на заместительной терапии L-T4. Каждый участник получал три разные дозы левотироксина, определяемые путем рандомизации в различные периоды, продолжительностью 8 недель каждый: низкую дозу, среднюю дозу (на 25 мкг больше, чем низкая доза) и высокую дозу (на 25 мкг больше, чем средняя доза), что привело к достижению уровня ТТГ  $2,8 \pm 0,4$  мЕд/л,  $1,1 \pm 0,2$  мЕд/л и  $0,3 \pm 0,1$  мЕд/л соответственно. Эти небольшие изменения доз препарата не привели к какой-либо существенной динамике в отношении симптомов гипотиреоза, общего самочувствия или качества жизни. Таким образом, приведенные выше данные указывают на то, что целевой уровень ТТГ для пациентов, получающих L-T4, не должен отличаться от обычных референсных значений.

Наконец, многие исследователи высказали обеспокоенность тем, что нормализация уровня ТТГ в резуль-

тате лечения левотироксином не всегда может приводить к нормализации уровня Т3 [49]. Было проведено два исследования, которые сравнивали функцию щитовидной железы у одних и тех же пациентов исходно и на фоне лечения левотироксином после тотальной тиреоидэктомии. Результаты первого исследования показали схожие показатели по уровню ТТГ как до операции, так и после (на фоне L-T4) ( $1,18 \pm 0,58$  против  $1,30 \pm 1,89$  мЕд/л) и Т3 ( $1,99 \pm 0,41$  против  $1,96 \pm 0,43$  нмоль/л) [50]. Во втором исследовании уровень Т3 после операции был повышен у лиц с уровнем ТТГ ниже 0,03 мЕд/л, остался неизменным у пациентов с уровнем ТТГ 0,03–0,30 мЕд/л и оказался сниженным у тех, у кого ТТГ был 0,3–5,0 мЕд/л. На этом основании можно предположить, что дозы L-T4, умеренно подавляющие ТТГ, требуются для достижения того уровня Т3, который был до оперативного лечения [51].

Таким образом, убедительных данных, свидетельствующих о том, что неадекватность дозы L-T4 могла бы объяснить сохраняющиеся жалобы у пациентов с гипотиреозом при нормальном уровне ТТГ, получено не было.

### Неадекватность терапии левотироксином

Нормализация уровня ТТГ посредством заместительной терапии L-T4 обеспечивается за счет высокого уровня свТ4 в сыворотке, что, возможно, является компенсацией отсутствующей секреции Т3 щитовидной железой [52]. Ниже приведены результаты большого исследования, в котором приняли участие 1811 пациентов с тиреоидэктомией в анамнезе и нормальным уровнем ТТГ на фоне приема L-T4, и 3875 лиц с эутиреозом, составившие группу контроля [53]. По сравнению с группой контроля у пациентов основной группы уровень свТ4 был выше, а уровень свТ3 был ниже независимо от уровня ТТГ. У 7,2 % пациентов уровень св. Т4 был выше верхней границы нормы, у 15,2 % — уровень свТ3 ниже нижней границы нормы, у 29,6 % соотношение свТ3 и свТ4 — ниже

нижней границы нормы. Широкий диапазон значений соотношения свТ3 и свТ4 демонстрирует существующую гетерогенность в способности периферической продукции Т3 у разных пациентов [53].

Таким образом, возникает вопрос о том, является ли уровень ТТГ надежным маркером эутиреоза в негипофизарных тканях на фоне заместительной терапии L-T4. Низкий уровень содержания в сыворотке глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), у пациентов с нормальным уровнем ТТГ, получающих L-T4, свидетельствует о наличии гипотиреоза в тканях печени [54]. Более того, пациентам с гипотиреозом, получающим терапию L-T4, требуется более значительное изменение уровня свТ4 в сыворотке для достижения того же показателя ТТГ, который наблюдается в группе контроля [53]. Это может быть связано с различиями в уровне свТ3 в сыворотке: для каждого значения ТТГ уровни Т3, как правило, ниже у пациентов, получающих терапию L-T4 по сравнению с группой контроля [53]. Следовательно, гипотиреозный ответ на изменение свТ4 и свТ3 в сыворотке крови у пациентов на левотироксине отличается от эутиреоидных лиц [53–55]. У нелеченых пациентов тотальная активность дейодиназы позитивно коррелирует с уровнем ТТГ, но эта корреляция исчезает при увеличении дозы L-T4 [55]. Это видно в нарушении отрицательной обратной связи свТ4-ТТГ и продукции Т3 у пациентов на фоне приема L-T4, хотя результаты заместительной терапии, осуществляя компенсаторную цель, не могут полностью восстановить предшествующий физиологический эутиреоз [55]. Следовательно, нормальный уровень ТТГ не является гарантией эутиреоза во всех тканях-мишенях тиреоидных гормонов.

Периферические ткани различаются в отношении регуляции внутриклеточного Т3 (доступного для связывания с ядерным Т3-рецептором), который является производным Т3 и/или локально продуцируется из Т4 при помощи йодтирониндейодиназы II. Захват тиреоидных гормонов также может модулиро-

ваться транспортерами тиреоидных гормонов, и внутриклеточные T4 и T3, под воздействием дейодиназы III, могут превращаться в неактивные rT3 и T2 соответственно [22, 56]. В головном мозге, например, 80 % внутриклеточного T3 образуется локально из T4 при помощи дейодиназы II типа; этот фермент подавляется высоким уровнем T4 и стимулируется низким уровнем T4 [57]. Доводом в пользу этой теории стали результаты экспериментов на животных (крысах с удаленной щитовидной железой), у которых эутиреоз не мог быть достигнут во всех тканях только путем введения левотироксина, но был достигнут комбинацией L-T4 0,90 мкг и 0,15 мкг L-T3 [24, 25]. В этих исследованиях добавление небольшой дозы L-T3 способствовало снижению дозы L-T4, необходимого для нормализации уровня T3, в большинстве тканей примерно на 50 % по сравнению с монотерапией L-T4 [24, 25]. Таким образом, монотерапия не может быть оптимальным вариантом заместительной терапии у пациентов с гипотиреозом.

### Комбинированная терапия

В 2006 г. был опубликован мета-анализ 11 рандомизированных клинических исследований [27]. Включенные в него работы были проведены в период с 1999 по 2005 г. с участием 1216 пациентов с гипотиреозом, получавших терапию L-T4/L-T3. Основной целью проводимых исследований являлось сравнение эффективности монотерапии левотироксином и комбинированной терапии (L-T4 + L-T3) [58–68]. Каких-либо различий в отношении болевого синдрома, депрессии, тревоги, усталости, качества жизни, массы тела, уровня липидов и нежелательных явлений не было обнаружено при сравнении двух режимов терапии [27]. Другой мета-анализ, опубликованный в 2009 г., привел к схожим выводам [69]. Хотя степень нежелательных явлений не была более высокой на комбинированной терапии, как было показано, эти результаты не могли исключать возможности нарушений ритма сердца и потери костной ткани

при условии долговременной комбинированной терапии. Следовательно, монотерапия левотироксином оставалась терапией выбора для пациентов с гипотиреозом, как указано во всех существующих клинических рекомендациях.

С тех пор было опубликовано еще три рандомизированных клинических исследования [70–73]. Двойное слепое перекрестное исследование, проведенное в Дании, показало, что комбинированная терапия была лучше, чем монотерапия левотироксином, в отношении влияния на качество жизни и степень депрессии, в то время как уровень ТТГ был схожим в обеих группах (0,76 мЕд/л против 0,99 мЕд/л) [70]. В той подгруппе пациентов, в которой проводилось исследование функции периферических тканей, у лиц, получавших комбинированную терапию, были выше уровни секс-стероид связывающего глобулина, проколлагена-N терминального пептида и N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (отражающих активность тиреоидных гормонов в гепатоцитах, остеобластах и кардиомиоцитах соответственно) [71]. В российском клиническом исследовании, в ходе которого комбинированная терапия назначалась после монотерапии левотироксином, уровень холестерина был более низким, уровень остеокальцина более высоким и соотношение диоксипиридинолина и креатинина более высоким в конце исследования, притом что уровень ТТГ (1,9 мЕд/л против 2,4 мЕд/л) и степень выраженности симптомов не различались между группами [72]. Необходимо отметить, что в этом исследовании рандомизация пациентов была проведена до начала лечения гипотиреоза. Напротив, во всех других опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях рандомизация проводилась после того, как уровень ТТГ становился нормальным на фоне терапии L-T4. Еще одно контролируемое рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование было крайне необычным, потому что в нем сравнивалась эффективность

экстракта высушенной щитовидной железы (Armour®Thyroid, в котором каждое драже массой 65 мг содержало 38 мкг T4 и 9 мкг T3) с монотерапией L-T4 [73]. Источником T3 во всех других рандомизированных комбинированных исследованиях был синтетический лиотиронин. Каких-либо различий в двух исследуемых группах в отношении общего здоровья, симптомов гипотиреоза, степени депрессии и нейрокогнитивной функции выявлено не было. Уровень ТТГ был несколько выше в группе экстракта высушенной щитовидной железы, чем на фоне приема L-T4 (1,67 ± 0,77 и 1,30 ± 0,63 мЕд/л соответственно, p = 0,003). Однако препарату высушенной щитовидной железы отдали предпочтение 48,6 % пациентов, в то время как только 18,6 % предпочли L-T4; первый вариант лечения ассоциировался с меньшей потерей массы тела [73].

### Выраженная гетерогенность клинических исследований

Каждое из проведенных клинических исследований может быть подвергнуто критике, и ни одно из них не является совершенным, но, как известно, создание дизайна исследований в этой области крайне затруднительно. Сложен как вопрос выбора доз L-T4 и L-T3, так и схема коррекции доз препаратов для поддержания нормального уровня ТТГ. Четырнадцать проведенных рандомизированных контролируемых исследований существенно различались по размерам выборки (более 100 пациентов участвовали только в трех из них), критериям выбора пациентов, причинам развития гипотиреоза (это имеет значение, потому что результаты могут различаться при тиреоидите Хашимото и раке щитовидной железы) и дизайну исследования (перекрестный — в восьми исследованиях и параллельный — в шести). Однако анализ показал, что такая гетерогенность исследований не может объяснить полученных отрицательных результатов. Например, преходящие эффекты не наблюдались ни в одном из пе-

рекрестных исследований, которые прицельно были направлены на выявление их наличия [61, 65, 66, 70], кроме того, в исследованиях как с параллельным, так и с перекрестным дизайном были получены схожие результаты [27].

### Различия между клиническими исследованиями в отношении выбора доз препаратов

Все пациенты, рандомизированные в группу монотерапии L-T4, продолжали прием препарата в прежней дозе. Исключение составило лишь одно исследование, в которое были включены ранее не леченые пациенты [72]. В группе комбинированной терапии часть дозы L-T4 была заменена на L-T3. В девяти клинических исследованиях фиксированная доза L-T4 (50 мкг) была заменена на одну из доз L-T3 (10, 12,5, 15,0 или 20 мкг), что привело к формированию нескольких групп пациентов, получающих комбинированную терапию в различных соотношениях L-T4 и L-T3. В других четырех исследованиях все рандомизированные пациенты получали комбинированное лечение в тех или иных соотношениях L-T4 и L-T3, которые варьировали от 20:1 до 4:1. Большинство используемых соотношений L-T4 и L-T3 довольно сильно отличались от физиологических, вырабатываемых здоровой щитовидной железой, которые близки к 16:1 [76]. Однако в четырех клинических исследованиях, в которых использовались такие соотношения L-T4 и L-T3, как 19:1, 15:1, 10:1, данных, свидетельствующих о преимуществах комбинированной терапии в сравнении с монотерапией, получено не было [58, 60, 66, 67].

В пяти клинических исследованиях использовались варианты терапии, приводящие к показателю соотношения свТ4 и свТ3, близкому здоровым лицам: 3,1–3,3 [53, 74]. Как и ожидалось, это соотношение увеличивалось во время заместительной терапии L-T4 и варьировало от 2,2 до 4,0 во время комбинированной терапии. Тем не менее даже по данным таких работ,

в которых на фоне подобранной комбинированной терапии достигался результат соотношения свТ4 и свТ3 3,3 и 3,4 (близкий к контрольным уровням), комбинированное лечение не имело преимуществ над монотерапией [61, 66].

### Первичные исходы лечения

Методы оценки первичных исходов (таких как качество жизни, симптомы, настроение и когнитивная функция) слегка варьировали в 14 исследованиях, но в целом были схожи. Несмотря на отсутствие различий между группами в достигнутом уровне ТТГ, комбинированная терапия приводила к лучшим результатам лечения по сравнению с монотерапией в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях [64, 68, 70]. Подавление уровня ТТГ в ходе лечения было выявлено только в одном исследовании, где комбинированная терапия назначалась, исходя из соотношения 5:1 (что привело к результату 0,07 мЕд/л) [60].

### Вторичные исходы лечения

Предпочтения пациентов в отношении того или иного варианта лечения (комбинированная или монотерапия) были оценены в семи проведенных исследованиях. Предпочтение монотерапии L-T4 отдали 25 % больных, однако используемая в ходе исследования доза препарата оставалась той же, что и до рандомизации, что указывает на выраженный эффект Хоторна, то есть улучшение самочувствия пациентов в результате самого факта участия в исследовании. Необычайно высокий процент пациентов (около 48 %, по данным шести перекрестных исследований) предпочли комбинированную терапию, что было ассоциировано с улучшением качества жизни, симптомов гипотиреоза, настроения и когнитивной функции в трех из проведенных исследований [64, 68, 70]. Различия в достигнутом уровне ТТГ не могут объяснить предпочтения пациентов к одному из вариантов лечения. Исключение составляет лишь одно исследование, в котором соотношение L-T4 и L-T3 было 5:1, что привело к подавлению уровня

ТТГ [60]. В этом исследовании изменения массы тела составили:

- +0,1 кг у пациентов, получавших монотерапию L-T4;
- -0,5 кг в группе лечения L-T4 и L-T3 в соотношении 10:1;
- -1,7 кг в группе лечения L-T4 и L-T3 в соотношении 5:1 ( $p = 0,01$ ).

Снижение массы тела в результате передозировки гипотетически могло объяснять предпочтение этих пациентов к комбинированному варианту лечения [60]. Однако два других рандомизированных контролируемых исследования сообщили о противоречивых результатах. Несмотря на схожие уровни ТТГ в обеих группах (в пределах референсных значений), масса тела изменилась на +0,2 кг на фоне лечения L-T4 и на -1,5 кг в группе комбинированной терапии — в одном исследовании [70], в то время как в другом снижение массы тела в группе L-T4 + L-T3 было больше на 1,3 кг, чем на фоне монотерапии [73]. Хотя определяющие факторы того, почему пациенты отдают предпочтение тому или другому варианту заместительной терапии, остаются неизвестными, мы можем предполагать, что высокий уровень Т3, вероятно, играет в этой ситуации определенную роль. Он может быть суррогатным маркером высокого содержания Т3 в мозге, что ассоциируется с улучшением Т3-зависимых функций центральной нервной системы, включая регуляцию массы тела.

### Генетический полиморфизм

Полиморфизм, влияющий на транспорт тиреоидных гормонов, может модулировать их эффекты в тканях-мишенях [77]. Одиночный ядерный полиморфизм (SNP) в результате изменений аминокислоты Asp727Glu в рецепторе ТТГ (частота 7,2 %) имеет небольшой положительный эффект в отношении такого симптома, как усталость, у некоторых пациентов с гипотиреозом на фоне приема L-T4 [78]. Варианты полиморфизма в PDE8B гене (который кодирует высокое сродство с АМР-специфическим и IBMX-intensiv 3',5'-циклической фосфодиэстеразой 8Be) ассоциированы с уровнем ТТГ (+20,0 SD за аллель)

и свТ4 ( $-0,07$  SD за аллель), но эта взаимосвязь исчезает у пациентов на фоне заместительной терапии [79–82].

Полиморфизм в DIO1 (гене, кодирующем йодтиронин-дейодиназу I типа) связан с уровнем свТ4, но не уровнем ТТГ [81–85]. Аллель С SNP rs2235544 в DIO1 ассоциирована с повышением активности йодтиронин-дейодиназы I типа и, следовательно, с увеличением уровня свТ3, снижением свТ4 и rТ3 и соотношения свТ4 и свТ3. Эффекты этих полиморфизмов также замечены у пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4 (соотношение свТ4 и свТ3 5,79, 5,44 и 5,22 у пациентов с АА, АС и СС генотипами соответственно;  $p = 0,001$ ) [84]. Однако SNPs и DIO1 не связаны с психологическим функционированием или ответом на комбинированную терапию [86]. Полиморфизмы в DIO2 и DIO3 не ассоциированы с уровнем ТТГ или уровнем тиреоидных гормонов [81, 82, 84]. Более ранние сообщения, что SNPs в DIO2 были связаны с уровнем свТ4 и rТ3 и что пациенты, несущие такой NSPs, требуют увеличения дозы левотироксина для достижения нормального ТТГ, не были подтверждены [87–89]. Однако SNPs в дейодиназе II типа может активировать уровень Т3 в головном мозге в результате конверсии Т4 в Т3 [90]. Распространенный вариант DIO2 (rs225014, который присутствует у 16 % лиц) связан со снижением психологического функционирования у пациентов, получающих L-T4, и улучшает ответ на комбинированную терапию [86]. Отсутствие подобных наблюдений в других исследованиях, возможно, связано с небольшим размером выборки [91]. Наконец, полиморфизм SNPs в гене транспортера тиреоидных гормонов, специфичного для головного мозга, SLCO1C1 (также известно как OATP1C1), у пациентов, леченных L-T4, ассоциируются с такими жалобами, как слабость и депрессия, но, в то же время никак не связан с нейрокогнитивными нарушениями или предпочтением комбинированной терапии [92].

Приведенные данные наводят на мысль о том, насколько были бы полезны дальнейшие клинические исследования по комбинированной терапии гипотиреоза. Я, как и другие эксперты, думаю, что они необходимы по целому ряду причин [8, 29, 75, 90, 93]. Во-первых, в большинстве опубликованных рандомизированных контролируемых исследований у лиц с гипотиреозом не удалось достичь уровней свТ4, свТ3 и показателя соотношения свТ4 и свТ3, близких к тем, которые были в группе контроля, вследствие использования нефизиологических соотношений L-T4 и L-T3. Во-вторых, факторы, которые влияют на предпочтения пациентов к тому или другому варианту терапии, до сих пор остаются непонятными. В-третьих, генетический полиморфизм транспортеров тиреоидных гормонов и дейодиназ, вероятно, влияет на тканевой ответ, что может клинически проявиться, когда секреция Т3 будет недостаточной.

### Монотерапия лиотиронином

Долговременное лечение пациентов с гипотиреозом с использованием только L-T3 не нашло места в клинической практике по причине короткого периода полужизни Т3 и довольно низкого терапевтического индекса. В двойном слепом перекрестном исследовании 14 пациентов с гипотиреозом, получавших L-T4 после тиреоидэктомии, были рандомизированы в одну из групп лечения (L-T4 или L-T3) с целью достичь уровня ТТГ 0,5–1,5 мЕд/л по крайней мере за 30 дней [94–96]. Эта цель была достигнута на фоне приема L-T4 в средней суточной дозе  $115 \pm 38,5$  мкг, L-T3 —  $40 \pm 11,3$  мкг. Фармакодинамическая эквивалентность соотношения L-T4 к L-T3, таким образом, была достигнута соотношением примерно 3:1, что соответствует ранее полученным данным [76]. Утренний уровень Т3 был 1,43 нмоль/л и 2,65 нмоль/л в группе L-T4 и L-T3 соответственно. Не было выявлено каких-либо различий между группами в отношении кардиоваскулярной функции, чувствительности

к инсулину, качества жизни или нежелательных явлений. При этом лечение L-T3 ассоциировалось со снижением массы тела на 1,2 кг (в то время как в группе L-T4 отмечался набор массы веса на 0,9 кг), снижением уровней общего холестерина и ЛПНП-хс и увеличением уровня секс-стероид-связывающего глобулина. Суточное потребление калорий, макронутриентов и степень выраженности голода не различались. Уровень ТТГ исходно и после стимуляции тиреолиберинном не отличались между группами, демонстрируя, что благоприятные метаболические изменения, ассоциированные с лечением L-T3, вторичны по отношению к периферическим эффектам и нормальный уровень ТТГ в гипофизе не обязательно отражает эутиреоз во всех тканях-мишенях [96].

### Заключение

Достижения в области фундаментальных и клинических наук уже неоднократно привели к смене парадигмы лечения пациентов с гипотиреозом за последние 100 лет. Однако комбинированная терапия не доказала своего превосходства над монотерапией L-T4, а также эффективности в отношении стойких симптомов гипотиреоза. Следовательно, универсальная рекомендация существующих клинических рекомендаций оправдана — монотерапия левотироксином остается стандартом лечения гипотиреоза. Тем не менее нельзя исключить, что комбинированная терапия может быть оправдана в том случае, если лечение приводит к достижению нормального уровня ТТГ и соотношения свТ4 и свТ3 и при назначении пациентам с наличием специфических генных полиморфизмов. Чтобы получить ответы на эти вопросы, необходимо время и новые клинические исследования. Клинические рекомендации, сформулированные ЕТА в 2012 г., пока рассматривают комбинированную терапию как экспериментальную возможность лечения для некоторых групп пациентов в связи с недостаточной доказательной базой (см. **таблицу**). Формулы для расчета доз L-T4 и L-T3 основаны на

предположении, что при соотношении 16:1 имитируется физиологическая секреция [76], которая позволяет достигнуть эутиреоза во всех тканях-мишенях. Следовательно, дозу L-T4, которая необходима для нормализации ТТГ, следует разделить на 17 (или для более простого подсчета на 20), чтобы получить требуемую дозу L-T3. Доза левотироксина рассчитывается как доза L-T4, необходимая для нормализации ТТГ, минус три расчетных дозы L-T3 (для коррекции фармакодинамической эквивалентности 3 мкг L-T4 до 1 мкг L-T3). [94] Так, например, соотношение L-T4 и L-T3 17:1 может быть достигнуто следующим образом:

- при необходимой дозе L-T4 100 мкг перевод на комбинированную схему назначается в соотношении 85 мкг L-T4 + 5 мкг L-T3;
- 150 мкг L-T4 переводится в 125 мкг L-T4 + 7,5 мкг L-T3;
- 200 мкг L-T4 переводится в 175 мкг L-T4 + 10 мкг L-T3.

Доступные коммерческие комбинированные препараты не рекомендуются в связи с неадекватным соотношением доз L-T4 и L-T3 (менее 13:1) [73]. Разделение суточной дозы L-T3 на два приема (при этом меньшая назначается утром, а большая перед сном) может помочь сымитировать циркадный ритм уровня свТ3. [97]. Исходя из этого, препараты с замедленным высвобождением L-T3 были бы крайне полезны [98].

Эти рекомендации были созданы с целью повысить безопасность комбинированной терапии и препятствовать ее неизбирательному использованию [8]. Действительно ли мы стоим сейчас на пороге новой парадигмы лечения гипотиреоза или мы блуждаем в поисках «несбыточной мечты» [99] о заместительной терапии, которая была бы эффективной в отношении всех симптомов гипотиреоза у всех пациентов?

#### Литература

1. Jackson I. M. & Cobb, W. E. Why does anyone still use desiccated thyroid USP? // Am. J. Med. 64, 284–288 (1978).
2. Singer P. A. et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards

#### Таблица

Рекомендации европейской тиреологической ассоциации (ETA) по использованию комбинированной терапии тиреоидными гормонами у пациентов с гипотиреозом (2012)

##### Критерии отбора пациентов

Комплаентные пациенты с сохраняющимися жалобами на фоне лечения L-T4, несмотря на достижение нормального уровня ТТГ при условии:

- что им была предложена психологическая поддержка в отношении принятия хронической природы заболевания;
- были исключены другие аутоиммунные заболевания;
- было подписано информированное согласие, разъясняющее пациенту, что комбинированная терапия является экспериментальным методом лечения.

**Противопоказания:** беременность и нарушения ритма сердца.

##### Дозы и способы применения

- Лечение следует назначать исходя из соотношения L-T4 к L-T3 между 13:1 и 20:1.
- Таким образом, суточная доза L-T4, которая необходима для достижения нормального уровня ТТГ (x), может быть использована для расчета требуемой дозы L-T3 (y):  $y = x/20$ .
- Соответствующая доза L-T4 (z) рассчитывается как  $z = x - 3y$ .
- L-T4 назначается один раз в день, в то время как L-T3 предпочтительно назначать 2 раза в день, с предписанием большей дозы перед сном.
- Необходимо избегать использования коммерческих комбинированных препаратов.

##### Мониторинг

- Целью лечения является достижение нормальных показателей свТ4, свТ3, ТТГ, а также соотношения свТ и свТ3.
- Если требуется коррекция дозы, необходимо сначала изменить дозу одного из препаратов (предпочтительно дозу L-T3).
- Отменить комбинированную терапию в случае отсутствия улучшений спустя 3 месяца лечения.
- Мониторинг деятельности сердечно-сосудистой системы и плотности костной ткани.

- of Care Committee, American Thyroid Association // JAMA 273, 808–812 (1995).
3. Vanderpump M. P. J., Ahlquist J. A. O., Franklyn J. A. & Clayton R. N. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology // BMJ 313, 539–544 (1996).
4. Baskin H. J. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocr. Pract. 8, 457–469 (2002).
5. Royal College of Physicians. The diagnosis and management of primary hypothyroidism, revised 14 June 2011 [online], [http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/the%20diagnosis%20and%20management%20of%20primary%20hypothyroidism%20revised%20statement%2014%20june%202011\\_2.pdf](http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/the%20diagnosis%20and%20management%20of%20primary%20hypothyroidism%20revised%20statement%2014%20june%202011_2.pdf) (2011).
6. Garber J. R. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Thyroid 22, 1200–1235 (2012).
7. Brenta G. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 57, 265–291 (2013).
8. Wiersinga W. M., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B. & Vanderpump M. P. 2012 ETA guidelines: the use of L<sup>2</sup>T4 + L<sup>2</sup>T3 in the treatment of hypothyroidism // Eur. Thyroid J. 1, 55–71 (2012).
9. Mitchell A. L., Hickey B., Hickey J. L. & Pearce S. H. Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK // BMC Public Health 9, 132 (2009).
10. de Jong N. W. & Baljet G. M. Use of T4, T4 + T3, and T3 in the Dutch population in the period 2005–2011 // Eur. Thyroid J. 1, 135–136 (2012).
11. Ord W. M. Report of a committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of myxedema // Trans. Clin. Soc. Lond. 8 (Suppl.), 21 (1888).
12. Murray G. R. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep // Br. Med. J. 2, 796–797 (1891).
13. Fox E. L. A case of myxoedema treated by taking extract of thyroid by the mouth // Br. Med. J. 2, 941 (1892).
14. Kendall E. C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiological activity // JAMA 64, 2042–2043 (1915).
15. Harrington C. R. & Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine // Biochem. J. 21, 169–183 (1927).
16. Sawin C. S. The heritage of the thyroid: a brief history. In Werner & Ingbar's The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text. 10th edn (eds Braverman, L. E. & Cooper, D. S.) 1–4 (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
17. Gross J. & Pitt-Rivers R. V. 3:5:3'-triiodothyronine. I. Isolation from thyroid gland and synthesis // Biochem. J. 53, 645–650 (1953).
18. Roche J., Lissitzky S. & Michel R. Sur la presence de triiodothyronine dans la thyroglobuline et sur sa biosynthese [French] // C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 234, 1228–1230 (1952).
19. MacGregor A. G. Why does anybody use thyroid B.P.? // Lancet 1, 329–332 (1961).
20. Braverman L. E., Ingbar S. H. & Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects // J. Clin. Invest. 49, 855–864 (1970).
21. Kaufman S. C., Gross T. P. & Kennedy D. L. Thyroid hormone use: trends in the United States from 1960 through 1988 // Thyroid 1, 285–291 (1991).

22. Bianco A. C. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // *Endocr. Rev.* 23, 38–89 (2002).
23. Romijn J. A., Smit, J. W. & Lamberts, S. W. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy // *Eur. J. Endocrinol.* 149, 91–97 (2003).
24. Escobar-Morreale H. F., Obregon M. J., Escobar del Rey F. & Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats // *J. Clin. Invest.* 96, 2828–2838 (1995).
25. Escobar-Morreale H. F., Escobar del Rey, F., Obregon, M. J. & Morreale de Escobar, G. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of thyroidectomized rat // *Endocrinology* 137, 2490–2502 (1996).
26. Hypo maar niet Happy: belangenvereniging voor mensen met hypothyreoïdie [online], [www.hypo-maarniethappy.nl](http://www.hypo-maarniethappy.nl) (2013).
27. 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.* 91, 2592–2599 (2006).
28. Ivkovic, S. Polyneuropathy after radioactive iodine treatment of hyperthyroidism and beneficial effect of combined T4/T3 therapy of hypothyroidism // *Eur. Thyroid J.* 1, 129–131 (2012).
29. Biondi, B. & Wartofsky, L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 2256–2271 (2012).
30. Antonica, F. et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells // *Nature* 491, 66–71 (2012).
31. Ladenson, P. W. Psychological wellbeing in patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 57, 575–576 (2002).
32. Saravanan, P. et al. Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 57, 577–585 (2002).
33. Wekking, E. M. et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 153, 747–753 (2005).
34. Panicker, V. et al. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 71, 574–580 (2009).
35. Samuels, M. H., Schuff, K. G., Carlson, N. E., Carello P. & Janowsky, J. S. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in l-thyroxine-treated hypothyroid subjects // *Thyroid* 17, 249–258 (2007).
36. Quinque, E. M., Villringer, A., Kratzsch, L. & Karger, S. Patient-reported outcomes in adequately treated hypothyroidism—insights from the German versions of ThyDQoL, ThySRQ and ThyTSQ // *Health Qual. Life Outcomes* 11, 68 (2013).
37. Somers, E. C., Thomas, S. L., Smeeth, L. & Hall, A. J. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? // *Am. J. Epidemiol.* 169, 749–755 (2009).
38. Boelaert, K. et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease // *Am. J. Med.* 123, 183.e1–e9 (2010).
39. Weetman, A. P. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 74, 411–418 (2011).
40. Engum, A., Bjoro, T., Mykletun, A. & Dahl, A. A. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety: are there any connections? An epidemiological study of a large population // *J. Psychosom. Res.* 59, 263–268 (2005).
41. Pop, V. J. et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3194–3197 (1998).
42. Watt, T. et al. Is thyroid autoimmunity per se a determinant of quality of life in patients with autoimmune hypothyroidism? // *Eur. Thyroid J.* 1, 186–192 (2012).
43. Ott, J. 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* 21, 161–167 (2011).
44. Saravanan, P., Visser, T. J. & Dayan, C. M. Psychological well-being correlates with free thyroxine but not free 3,5,3’-triiodothyronine levels in patients on thyroid hormone replacement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 3389–3393 (2006).
45. Carr, D., McLeod, D. T., Parry, G. & Thornes, H. M. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 28, 325–333 (1988).
46. Toft, A. D. & Beckett, G. J. Thyroid function tests and hypothyroidism. Measurement of serum TSH alone may not always reflect thyroid status // *BMJ* 326, 295–296 (2003).
47. Flynn, R. W. et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 186–193 (2010).
48. Walsh, J. P. et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2624–2630 (2006).
49. Woeber, K. A. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations // *J. Endocrinol. Invest.* 25, 106–109 (2002).
50. Jonklaas, J., Davidson, B., Bhagat, S. & Soldin, S. J. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy // *JAMA* 299, 769–777 (2008).
51. Ito, M. et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy // *Eur. J. Endocrinol.* 167, 373–378 (2012).
52. Fish, L. H. et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans // *N. Engl. J. Med.* 316, 764–770 (1987).
53. Gullo, D. et al. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients // *PLoS ONE* 6, e22552 (2011).
54. Alevizaki, M., Mantzou, E., Cimponeriu, A. T., Alevizaki, C. C. & Koutras, D. A. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy // *Wien. Klin. Wochenschr.* 117, 636–640 (2005).
55. Hoermann, R., Midgley, J. E., Larisch, R. & Dietrich, J. W. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homeostasis during thyroxine treatment? // *Eur. J. Endocrinol.* 168, 271–280 (2013).
56. Gereben, B. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // *Endocr. Rev.* 29, 898–938 (2008).
57. Bianco, A. C. & Casula, S. Thyroid hormone replacement therapy: three ‘simple’ questions, complex answers // *Eur. Thyroid J.* 1, 88–98 (2012).
58. Levitt, J. A. & Silverberg J. T4 plus T3 for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T4 [Abstract]. In Proc. 74th annual meeting of the American Thyroid Association (2002).
59. Saravanan, P., Simmons, D. J., Greenwood, R., Peters, T. J. & Dayan, C. M. Partial substitution of thyroxine (T4) with triiodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 805–812 (2005).
60. Appelhof, B. C. 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.* 90, 2666–2674 (2005).
61. Walsh, J. P. 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.* 88, 4543–4550 (2003).
62. Clyde, P. W., Harari, A. E., Getka, E. J. & Shakir, K. M. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial // *JAMA* 290, 2952–2958 (2003).

63. Sawka, A. M., Gerstein, H. C., Marriott, M. J., MacQueen, G. M. & Joffe, R. T. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 4551–4555 (2003).
64. Bunevicius, R., Kazanavicius, G., Zalinkevicius, R. & Prange, A. J. Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism // *N. Engl. J. Med.* 340, 424–429 (1999).
65. Rodriguez, T., Lavis, V. R., Meiningner, J. C., Kapadia, A.S & Stafford, L. F. 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 thyroxine alone // *Endocr. Pract.* 11, 223–233 (2005).
66. Escobar-Morreale, H. F. et al. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing l-thyroxine plus liothyronine with l-thyroxine alone // *Ann. Intern. Med.* 142, 412–424 (2005).
67. Siegmund, W. 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.)* 60, 750–757 (2004).
68. Bunevicius, R., Jakubonien, N., Jurkevicius, R., Cernic, J., Lasas, L. & Prange, A. J. Jr. Thyroxine vs triiodothyronine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease // *Endocrine* 18, 129–133 (2002).
69. Ma, C. et al. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism // *Nucl. Med. Commun.* 30, 586–593 (2009).
70. Nygaard, B., Jensen, E. W., Kvetny, J., Jarlov, A. & Faber, J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study // *Eur. J. Endocrinol.* 161, 895–902 (2009).
71. Schmidt, U., Nygaard, B., Jensen, E. W., Kvetny, J., Jarlov, A. & Faber, J. Peripheral markers of thyroid function: the effect of T4 monotherapy vs T4/T3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study // *Endocr. Connect.* 2, 55–60 (2013).
72. Fadeyev, V. V., Morgunova, T. B., Melnichenko, G. A. & Dedov, I.I. Combined therapy with l-thyroxine and l-triiodothyronine compared to l-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism // *Hormones (Athens)* 9, 245–252 (2010).
73. Hoang, T. D., Olsen, C. H., Mai, V. Q., Clyde, P. W. & Shakir, M. K. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 1982–1990 (2013).
74. Escobar-Morreale, H. F., Botella-Carretero, J. L., Escobar del Rey, F. & Morreale de Escobar, G. Review: treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4946–4954 (2005).
75. Wiersinga, W. M. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? // *Eur. J. Endocrinol.* 161, 955–959 (2009).
76. Pilo, A. et al. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis // *Am. J. Physiol.* 258 (Pt 1), E715–E726 (1990).
77. Dayan, C. M. & Panicker, V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation // *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 211–218 (2009).
78. Louwerens, M. et al. Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 167, 809–815 (2012).
79. Arnaud-Lopez, L. et al. Phosphodiesterase 8B gene variants are associated with serum TSH levels and thyroid function // *Am. J. Hum. Genet.* 82, 1270–1280 (2008).
80. Shields, B. M. et al. Phosphodiesterase 8B gene polymorphism is associated with subclinical hypothyroidism in pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4608–4612 (2009).
81. Medici, M. et al. A large-scale association analysis of 68 thyroid hormone pathway genes with serum TSH and FT4 levels // *Eur. J. Endocrinol.* 164, 781–788 (2011).
82. Taylor, P. N. et al. A meta-analysis of the associations between common variation in the PDE8B gene and thyroid hormone parameters, including assessment of longitudinal stability of associations over time and effect of thyroid hormone replacement // *Eur. J. Endocrinol.* 164, 773–780 (2011).
83. Peeters, R. P. et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2880–2888 (2003).
84. Panicker, V. et al. A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and free triiodothyronine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 3075–3081 (2008).
85. van der Deure, W. M. et al. The effect of genetic variation in the type I deiodinase gene on the interindividual variation in serum thyroid hormone levels: an investigation in healthy Danish twins // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 70, 954–960 (2009).
86. Panicker, V. 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.* 94, 1623–1629 (2009).
87. Peeters, R. P. et al. A new polymorphism in the type II deiodinase gene is associated with circulating thyroid hormone parameters // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 289, E75–E81 (2005).
88. Torlontano, M. et al. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts l-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomized patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 910–913 (2008).
89. Heemstra, K. A. et al. Thr92Ala polymorphism in the type 2 deiodinase is not associated with T4 dose in athyroid patients or patients with Hashimoto thyroiditis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 71, 279–283 (2009).
90. Kim, B. W. & Bianco, A. C. For some, l-thyroxine replacement might not be enough: a genetic rationale // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 1521–1523 (2009).
91. Appelhof, B. C. 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.* 90, 6296–6299 (2005).
92. van der Deure, W. M. et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 69, 804–811 (2008).
93. Cooper, D. S. Combined T4 and T3 therapy—back to the drawing board // *JAMA* 290, 3002–3004 (2003).
94. Celi, F. S. et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 72, 709–715 (2010).
95. Celi, F. S. et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 3466–3474 (2011).
96. Yavuz, S. et al. The dynamic pituitary response to escalating-dose TRH stimulation test in hypothyroid patients treated with liothyronine or levothyroxine replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E862–E866 (2013).
97. Russell, W. et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2300–2306 (2008).
98. Hennemann, G., Docter, R., Visser, T. J., Postema, P. T. & Krenning, E. P. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle // *Thyroid* 14, 271–275 (2004).
99. Kaplan, M. M., Sarne, D. H. & Schneider, A. B. In search of the impossible dream? Thyroid hormone replacement therapy that treats all symptoms in all hypothyroid patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 4540–4542 (2003).