مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۴۷۱ ـ ۴۶۵ (دی ۱۳۸۷)

مقاله‌ی پژوهشی

مقایسه‌ی اثر درمان ترکیبی لووتیروکسین و لیوتیرونین با لووتیروکسین تنها در بیماران مبتلا به کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید

دکتر مجید ولی‌زاده[۱]، دکتر محمدرضا سید مجیدی[۱]، دکتر سعید ممتازی[۲]، دکتر نورالدین موسوی نسب[۳]

۱) گروه داخلی و ۲) گروه اعصاب و روان و ۳) گروه آمار، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی زنجان؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** زنجان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی زنجان، مرکز آموزشی ـ درمانی حضرت ولیعصر (عج)، گروه داخلی، دکتر مجید ولی‌زاده e-mail: mvalizadeh47@yahoo.com

چکیده

مقدمه: شواهدی وجود دارد که درمان کم‌کاری تیروئید با ترکیبی از T3 و T4 کارآتر از درمان فقط با T4 است. هدف از مطالعه‌ی حاضر مقایسه‌ی اثر درمان ترکیبی T3 و T4 با لووتیروکسین تنها بود. مواد و روش‌ها: این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی و دو سو کور انجام شد. بیماران وارد شده در مطالعه ۶۰–۱۸ ساله بودند و دوز ثابت لووتیروکسین طی ۳ ماه اخیر دریافت می‌کردند. بیماران، مطالعه را در مدت ۴ ماه به پایان رساندند و به صورت تصادفی در دو گروه مساوی دریافت کننده‌ی درمان ترکیبی T3/T4 (۶/۲۵ میکروگرم لیوتیرونین ۲ بار در روز به جای ۵۰ میکروگرم لووتیروکسین دریافتی قبلی) و دریافت‌کننده‌ی T4 تنها تقسیم شدند. وزن، قد، فشارخون، تعداد نبض، سطح TSH، T4 تام، T3 تام، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDLc و HDLc سرم اندازه‌گیری و پرسشنامه‌ی GHQ–28 در ابتدا و انتهای مطالعه اخذ شد. یافته‌ها: از میان ۷۱ شرکت‌کننده، ۶۰ بیمار مطالعه را به پایان رساندند (در دو گروه ۳۰ نفری). در گروه دریافت‌کننده‌ی درمان ترکیبی، سطح سرمی T4 تام کاهش و سطح سرمی T3 تام افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). در حالی که مقادیر آن‌ها در گروه شاهد تغییری پیدا ننمود. سطح سرمی TSH در هر دو گروه قبل و بعد از مطالعه در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت. در پایان مطالعه تفاوتی در وزن، ضربان قلب، فشار خون وهم‌چنین وضعیت چربی دو گروه درمانی دیده نشد. در مورد پرسشنامه‌ی GHQ–28 مجموع امتیازها بین دو گروه تفاوتی نداشت ولی در مورد زیرگروه مربوط به اضطراب و بی‌خوابی، درمان ترکیبی با T3/T4 باعث بدتر شدن امتیازهای کسب شده، گردید. (P=۰/۰۳۷). نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی T3/T4 تأثیری در احساس خوب بودن، وضعیت سلامت عمومی، کیفیت زندگی و بهبود وضعیت پروفایل چربی بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه ندارد و درمان با لووتیروکسین به تنهایی، همچنان درمان استاندارد در این رابطه محسوب می‌شود.

واژگان کلیدی: هیپوتیروئیدی، درمان ترکیبی T3/T4، درمان T4 تنها، GHQ-28، کیفیت زندگی

دریافت مقاله: ۸۷/۱/۱۴ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۷/۲/۲۶ـ پذیرش مقاله: ۸۷/۲/۳۰

مقدمه

هیپوتیروئیدی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز به شمار می‌رود و شیوع آن حتی تا ۵٪ جمعیت عمومی نیز گزارش شده است.[۱] درمان موفق هیپوتیروئیدی نیازمند آن است که سطح هورمون‌های تیروئید در بافت‌های محیطی به حد طبیعی برسد که این امر نیاز به درمان جایگزین هورمون‌های تیروئید دارد. با این‌که نمونه‌های خشک شده‌ی تیروئید حیوانات تهیه شده و برای مصرف در دسترس است، استفاده از آن‌ها در زمینه‌ی درمان توصیه نمی‌شود چون قدرت اثر، کارایی و ترکیب هورمونی بین نمونه‌های مختلف یکسان نیست. تاکنون لووتیروکسین (T4) درمان انتخابی هیپوتیروئیدی بوده است زیرا نیمه عمر آن شش روز است، در بافت‌های محیطی به تری‌یدوتیرونین (T3) تبدیل می‌شود و میزان فیزیولوژیک ثابتی از هورمون‌های تیروئید برای بدن فراهم می‌آورد. لیوتیرونین

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

(T3) نیز تهیه (سنتز) شده است که این هورمون حدود ۲ تا ۴ ساعت پس از تجویز خوراکی به حداکثر سطح خونی خود می‌رسد و نیمه عمر آن در گردش خون یک روز است؛ بنابراین برای رسیدن به سطح خونی پایدار باید بیش از یک بار در روز تجویز گردد.[۲]

در حال حاضر استفاده از لووتیروکسین (T4) ترکیب شده با لیوتیرونین (T3) مجدد مورد توجه قرار گرفته است. این امر بر اساس مطالعه‌های محدودی است که نشان داده‌اند بیمارانی که از ترکیب T3 و T4 استفاده می‌کنند در مقایسه با آنهایی که فقط T4 مصرف می‌نمایند، احساس بهتری دارند. با این حال برتری طولانی‌مدت تجویز این ترکیب بررسی نشده است. استفاده از T3تنها جایی در درمان طولانی مدت ندارد، چون نیمه عمر کوتاهی داشته، مصرف آن با نوسان سطح T3 خون همراه است.[۳]

از طرفی در تعدادی از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه که درمان کافی جایگزین لووتیروکسین دریافت می‌نمایند همچنان مشکلات عدم بهبودی در احساس خوب بودن، کیفیت زندگی و مشکلات خلقی باقی می‌ماند.[۴] مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر درمان ترکیبی T3 و T4 در مقایسه با T4 تنها در وضعیت سلامت عمومی، کیفیت زندگی، مشکلات روانپزشکی و بهبود وضعیت متابولیک بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه طرح‌ریزی شد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ در بیماران سرپایی مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد درون‌ریز بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) زنجان انجام شد. بیمارانی که وارد مطالعه شدند ۱۸ تا ۶۰ سال سن داشتند، حداقل ۶ ماه از تشخیص هیپوتیروئیدی اولیه آن‌ها گذشته بود و با لووتیروکسین به طور منظم درمان می‌شوند. هم‌چنین دوز لووتیروکسین آن‌ها در ۳ ماه اخیر ثابت بود و آزمایش‌های تیروئید اخیر آن‌ها در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت.

بیماران با شرایط زیر از مطالعه خارج شدند: بیمارانی که دوز سرکوب‌کننده‌ی تیروکسین دریافت می‌کردند، بیماران حامله، بیماران دارای بیماری‌های قلبی ـ عروقی، نارسایی کلیوی، بیماری‌های کبدی، بیماران با سابقه‌ی قبلی بیماری‌های اعصاب و روان واضح و بیمارانی که داروهای کاهنده چربی، آمیودارون، استروئید، فروس‌سولفات و یا داروهای مربوط به بیماری‌های اعصاب و روان در ماه‌های اخیر مصرف نمودند. از میان ۷۱ بیمار شرکت‌کننده، ۶۰ بیمار مطالعه را در مدت ۴ ماه به پایان رساندند که به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری، درمان ترکیبی T3/ T4 و یا درمان T4 تنها را دریافت نمودند. از آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی برای انجام پژوهش دریافت شد.

در روز اول، بیماران دوز لووتیروکسین قبلی خود را دریافت نمودند و یک الی دو ساعت بعد از آن برای دریافت نمونه‌ی خون به آزمایشگاه مراجعه کردند. وزن، قد، فشارخون و تعداد نبض در حالت استراحت ثبت شد. پرسشنامه‌ای که شامل اطلاعات شخصی (سن، جنس، شغل و شماره تلفن برای تماس ضروری) و اتیولوژی احتمالی هیپوتیروئیدی، دوز قبلی لووتیروکسین مصرفی و سال تشخیص بیماری بود، توسط پژوهشگر کامل شد. سپس پرسشنامه‌ی سلامت عمومی[۵] ۲۸- (GHQ-28)[i] که برای بررسی سلامت روان در ایران نیزاستاندارد شده است در همان روز توسط بیماران پر شد.

در بیمارانی که در گروه دریافت‌کننده‌ی درمان ترکیبی T3 و T4قرار داشتند، از دوز لووتیروکسین دریافتی قبلی ۵۰ میکروگرم کاسته و ۶/۲۵ میکروگرم لیوتیرونین (در داخل کپسول‌های مطالعه) به صورت ۲ بار در روز به آن افزوده شد. در گروهی که درمان را با T4 تنها ادامه دادند از لووتیروکسین دریافتی قبلی ۵۰ میکروگرم کاسته و در مقابل کپسول‌های حاوی ۲۵ میکروگرم لووتیروکسین ۲ بار در روز افزون شد. یعنی دوز کلّی لووتیروکسین دریافتی همانند قبل از مطالعه بود که این به منظور آگاه نشدن بیمار و پزشک از محتوای کپسول‌ها در دو گروه مطالعه و شاهد بود. (مطالعه‌ی دو سو کور).

اولین نمونه‌ی خون دریافتی برای آزمایش‌های زیر مورد بررسی قرار گرفت : T4 تام، T3 تام، سطح TSH سرم (با روش ICMA) و سطح تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL کلسترول و HDL کلسترول سرم. سپس یک ماه بعد از دریافت داروهای جدید، سطح TSH خون بیماران اندازه‌گیری و توسط پزشکی که نسبت به دریافت نوع دارو ناآگاه بود ارزیابی شد. در صورت نیاز (TSH غیر طبیعی) دوز لووتیروکسین دریافتی تغییر یافته، دوباره به فاصله‌ی یک

i- General Health Questionnaire-28

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

ماه تا طبیعی شدن TSH میزان دارو کم یا زیاد شد. پس از ثابت ماندن TSH، تجویز دارو به مدت ۴ ماه ادامه یافت و در پایان مطالعه دوباره نمونه خون برای بررسی آزمایش‌های بالا گرفته شد.

پرسشنامه‌ی GHQ–28 در روز اول و سپس در انتهای مطالعه توسط بیماران کامل شد. این پرسشنامه[5] شامل چهار قسمت (بررسی جسمانی‌سازی اختلال‌های روانی، اضطراب و بی‌خوابی، اختلال عملکرد اجتماعی و افسردگی شدید) است. هر قسمت شامل ۷ سؤال است و هر سؤال از صفر تا ۳ امتیاز دریافت می‌کند. (در کل از صفر الی ۸۴ امتیاز). امتیازهای بالاتر از ۲۳ (و نه خود ۲۳) نشان‌دهنده‌ی وجود یک اختلال روانی در جمعیت مورد مطالعه است. این پرسشنامه برای بیماران ایرانی در سطح کشور و هر استان استاندارد شده است.

شکایت‌های مورد بررسی شامل ۲۸ مورد (۴ قسمت) زیر بود:

الف) عدم احساس سلامتی عمومی، نیاز به داروی نیروبخش، عدم نیروی کافی، احساس بیماری، سردرد، احساس سنگینی و فشار در سر، احساس گرفتگی و سرمای شدید.

ب) کم شدن خواب، بیدار شدن پس از به خواب رفتن، خستگی مداوم، عصبی و بدخلق شدن، ترسیدن بی دلیل، خارج شدن اختیار امور، آشفتگی مداوم.

ج) سرگرم بودن، صرف وقت زیاد برای انجام کارها، خوب انجام دادن کارها، راضی بودن در انجام وظایف، مؤثر بودن در انجام کارها، تصمیم گیری در امور، لذت بردن از فعالیت‌های عادی.

د) احساس بی‌ارزشی، ناامیدی، ارزش زنده ماندن، امکان خودکشی، عدم توانایی انجام کارها بدلیل ناراحتی، آرزوی مرگ، مشغولیت ذهنی به منظور خودکشی.

پس از جمع‌آوری یافته‌ها در دو گروه مورد مطالعه، داده‌ها توسط آزمون تی و نرم‌افزار PSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

۷۱ بیمار شرکت‌کننده در دو گروه به صورت تصادفی قرار گرفتند. ۶۰ بیمار مطالعه را کامل نمودند و ۱۱ بیمار به دلایل زیر در ماه اول از مطالعه خارج شدند :

الف) حاملگی (۱ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی درمان ترکیبی) ب) تپش قلب (۴ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی درمان ترکیبی) ج) ایجاد و یا تشدید مشکلات گوارشی (۵ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی درمان T4 تنها و ۱ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی درمان ترکیبی).

ویژگی‌های بیماران در دو گروه درمانی قبل از درمان مشابه هم بود (جدول ۱). برای سنجش طبیعی بودن داده‌ها در دو گروه درمانی از آزمون کولموگروف ـ اسمیرنوف استفاده و مشخص شد همه‌ی ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه دارای توزیع نرمال بوده، مشابه همدیگر هستند. شایع‌ترین علل کم‌کاری تیروئید در هر دو گروه، تیروئیدیت خودایمن بود.

جدول ۱- ویژگی‌های اولیه‌ی (قبل از درمان) بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

مشخصات	گروه دریافت‌کننده‌ی T4تنها	گروه دریافت‌کننده‌ی دارای ترکیبی
متوسط سن (سال، میانگین ± انحراف معیار)	۳۸/۸ ±۱۱/۷	۳۹/۲ ±۱۱/۲
تعداد زنان	۲۴(۸۰)*	۲۴(۸۰
علت هیپوتیروئیدی برحسب تعداد تیروئیدیت خودایمن	۲۴(۸۰)	۲۲(۷۳/۳)
دریافت ید رادیواکتیو (برای گواتر مولتی‌ندولر سمی یا گواتر منتشر سمی)	۵(۱۶/۷)	۷(۲۳/۴)
تیروئیدکتومی جهت گواتر مولتی‌ندولر	۱(۳/۳)	۱(۳/۳)
دوز لووتیروکسین دریافتی در روز (میکروگرم میانگین± انحراف معیار)	۱۰۴ ±۲۴	۱۰۲ ±۲۰

* اعداد داخل پرانتز درصد را نشان می‌دهد

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۲، متوسط تغییرات شاخص‌های بالینی و اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی ابتدایی را نسبت به پایان مطالعه در دو گروه دریافت‌کنندهی درمان ترکیبی T4 + T3 و درمان T4 تنها با هم مقایسه می‌کند.

جدول ۲- مقایسهی تغییرات وزن، ضربان قلب، فشار خون و یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی	گروه دریافت‌کنندهی T4تنها			گروه دریافت‌کنندهی درمان ترکیبی			مقدار P
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	تغییرات	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	تغییرات	
وزن (کیلوگرم)	*۶۹/۱±۱۲/۹	۶۸/۸ ±۱۲/۴	-۰/۳±۱/۲	۷۲/۲ ±۱۳/۷	۷۲/۱ ±۱۳/۶	-۰/۱±۲/۱	۰/۶۴
ضربان قلب (در دقیقه)	۷۸ ±۶	۷۹ ±۶	۱ ±۴	۷۹ ±۷	۸۰ ±۷	۱ ±۶	۰/۶۱
فشارخون‌سیستولی (میلی‌مترجیوه)	۱۲۰ ±۱۲	۱۲۰ ±۱۰	۰ ±۶	۱۲۰ ±۱۲	۱۱۹ ±۱۱	-۱ ±۹	۰/۶۳
فشارخون‌دیاستولی (میلی‌مترجیوه)	۷۶ ±۸	۷۶ ±۷	۰ ±۶	۷۷ ±۶	۷۶ ±۸	-۱ ±۸	۰/۴۸
سطح سرمی T4 تام (میکروگرم بر درصد میلی‌لیتر)	۷/۹ ±۱/۷	۸/۳ ±۱/۲	۰/۴ ±۱/۱	۸/۲ ±۱/۵	۶/۷ ±۱/۱	-۱/۵±۱/۳	<۰/۰۰۱
سطح سرمی T3 تام (نانوگرم درصد میلی‌لیتر)	۱۳۴±۲۷	۱۳۲±۲۵	-۲ ±۱۶	۱۳۰±۲۵	۱۶۴±۱۴	۳۴±۲۳	<۰/۰۰۱
سطح سرمی TSH (میکروواحد در میلی‌لیتر)	۲/۱ ±۱/۲	۲ ±۰/۸	-۰/۱±۱/۲	۲/۷ ±۱/۲	۲/۵±۱/۲	-۰/۲±۱/۱	۰/۶۱
سطح سرمی کلسترول‌تام (میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر)	۱۹۸±۳۶	۱۹۲±۳۶	-۶±۱۵	۱۹۱±۳۳	۱۹۱±۳۵	۰±۱۸	۰/۱۹
سطح سرمی LDL کلسترول (میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر)	۱۲۲±۲۹	۱۱۶±۲۹	-۶±۱۱	۱۱۴±۲۴	۱۱۵±۲۸	۱±۱۶	۰/۰۷
سطح سرمی HDL کلسترول (میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر)	۴۳±۵	۴۴±۴	۱±۳	۴۳±۷	۴۳±۶	۰±۶	۰/۵۱
سطح سرمی تری‌گلیسرید	۱۶۳±۷۲	۱۶۱±۶۰	-۲±۲۷	۱۶۶±۶۴	۱۶۲±۶۵	-۴±۵۷	۰/۸۶

* میانگین ± انحراف معیار

همانطور که انتظار می‌رفت در گروه دریافت‌کنندهی درمان ترکیبی، سطح سرمی T4 کل کاهش (P<۰/۰۰۱) و سطح سرمیT3 افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). در صورتی که مقادیر آن‌ها در گروه شاهد تغییری پیدا نکرد. سطح سرمی TSH در هر دو گروه قبل و بعد از مطالعه در محدودهی طبیعی قرار داشت. البته در درمان ترکیبی ۴ بیمار و در درمان لووتیروکسین تنها، ۱ بیمار نیاز به یک بار کاهش دوز لووتیروکسین (در تمام موارد ۲۵ میکروگرم در روز) پیدا نمود که TSH آن‌ها نیز در پایان طرح در محدودهی طبیعی قرار داشت.

در مورد وزن، ضربان قلب، فشارخون سیستولی و دیاستولی و هم‌چنین وضعیت پروفایل چربی بیماران تفاوتی بین دو گروه درمانی در پایان مطالعه دیده نشد.

امتیاز شکایت‌های مربوط به پرسشنامه‌ی GHQ-28 و ریز امتیازات مربوط به چهار قسمت آن در جدول ۳ خلاصه شده است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۳- مقایسه‌ی تغییر امتیازهای مربوط به پرسشنامه‌ی GHQ-28*

امتیازات پرسشنامه GHQ-28	گروه دریافت‌کننده‌ی ترکیبی			گروه دریافت‌کننده‌ی T4تنها			مقدار P
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	تغییرات	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	تغییرات	
مجموع امتیازات	۲۷/۲ ±۱۰/۴	۲۷/۶ ±۱۱	۰/۴ ±۳/۳	۲۷/۵ ±۸/۸	۲۶/۶ ±۷/۵	−۰/۹ ±۴/۶	۰/۱۹
امتیاز مربوط به جسمانی‌سازی	۸/۳ ±۴/۳	۸/۱ ±۳/۸	−۰/۲ ±۲	۸ ±۳/۴	۷/۸ ±۳/۱	−۰/۲ ±۲/۳	۰/۹۵
امتیاز مربوط به اضطراب و بی‌خوابی	۷/۸ ±۴/۵	۸/۱ ±۴/۵	۰/۳ ±۱/۷	۷/۹ ±۲/۹	۷/۲ ±۳	−۰/۷ ±۱/۸	۰/۰۳۷
امتیاز مربوط به اختلال عملکرد اجتماعی	۷/۴ ±۱/۷	۷/۷ ±۲/۱	۰/۳ ±۲/۳	۷/۵ ±۲/۱	۸ ±۱/۷	۰/۵ ±۱/۵	۰/۷۳
امتیازمربوط به افسردگی شدید	۳/۷ ±۳/۲	۳/۷ ±۳/۵	۰ ±۲/۱	۴/۱ ±۳/۱	۳/۶ ±۲/۶	−۰/۵ ±۲/۱	۰/۳۵

* میانگین ± انحراف معیار

در مورد این پرسشنامه امتیاز کلی بین دو گروه تفاوتی نداشت ولی در مورد زیرگروه مربوط به اضطراب و بی‌خوابی درمان ترکیبی T4/T3 به وضوح باعث بدتر شدن امتیازات کسب شده گردید. (۸/۱±۴/۵ در مقابل ۷/۲±۳، P=۰/۰۳۷) و در مورد ۳ زیر گروه دیگر تفاوت واضحی دیده نشد.

بحث

در هیچ یک از دو گروه درمانی یعنی درمان با لووتیروکسین تنها در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه و درمان ۴ ماهه با جایگزینی ۶/۲۵ میکروگرم لیوتیرونین دو بار در روز به جای ۵۰ میکروگرم لووتیروکسین، تغییری در امتیازات کسب شده در پرسشنامه‌ی سلامت عمومی GHQ–28 ایجاد نشد. هم‌چنین هیچ تغییری در وزن، فشار خون، ضربان قلب و سطح چربی‌های سرم دیده نشد.

تنها تغییرات بیوشیمیایی موجود افزایش سطح سرمی T3 کل و کاهش سطح سرمی T4 کل در گروه درمانی ترکیبی بود؛ علت این امر انجام خونگیری در فاصله‌ی یک تا دو ساعت پس از مصرف دوز صبحگاهی لیوتیرونین می‌باشد. در مطالعه‌ی ما سطح TSH سرم در دو گروه درمانی تفاوتی نداشت که مانند مطالعه‌ی بونه‌ویشز[۶,۷] و کلاید[۲] است، در صورتی که در مطالعه‌های والش[۸] و ساراوانان[۹] سطح TSH افزایش پیدا کرد. علت این تفاوت، زمان نمونه‌گیری خون است که در مطالعه‌ی ما دو ساعت بعد از دریافت خوراکی T4 /T3 بود در حالی که در مطالعه‌های والش و ساراوانان، ۲۴ ساعت بعد از دوز دریافتی قبلی بود. توجیه این موضوع به این صورت می‌تواند باشد که سطح T3 میزان ترشح TSH را کنترل می‌کند و از طرفی نیمه‌عمر T3 کوتاه است. احتمالا این مطلب باعث شده که پس از گذشت ۲۴ ساعت از دوز دریافتی، غلظت سرمی T3 کاهش و TSH کمی افزایش یابد (هر چند در محدوده‌ی طبیعی قرار گرفته است). از طرفی شواهدی در موش‌های صحرایی وجود دارد که ترشح TSH بیشتر تحت تأثیر T4 سرم است تا T3[۸] و هم‌چنین مطالعه‌ای در مورد تغییرات روزانه‌ی سطح TSH در درمان ترکیبی T4/T3 در انسان‌ها انجام نشده است. بنابراین شاید دلیل دیگر این افزایش TSH، اشتباه بودن محاسبه نسبت قدرت T3 به T4 (۵ به ۱) باشد زیرا این محاسبه بر اساس مطالعه‌ها قدیمی‌تری است که از سنجش‌های با حساسیت کمتری برای TSH به دست آمده است.[۸]

در مطالعه‌های اولیه‌ی انجام شده توسط بونویسوز و همکاران درمان جایگزین نسبی با T3 باعث بهبودی وضعیت خلقی و کارکرد عصبی ـ روانی شد. در مطالعه‌ی اول آن‌ها ۳۳ بیمار در دو دوره‌ی مجزای ۵ هفته‌ای درمان ترکیبی و T4 تنها دریافت نمودند[۶] و در مطالعه‌ی بعدی برای بررسی ارتباط اتیولوژی هیپوتیروئیدی با بهبود وضعیت روانی، ۲۶ زن که شامل ۱۵ بیمار دچار سرطان تیروئید بودند درمان ترکیبی دریافت کردند که در آن مطالعه بهبودی بیشتری در

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

وضعیت روانی بیماران سرطانی نسبت به بیماران مبتلا به تیروئیدیت خود ایمن دیده شد.[۷] ولی در مطالعه‌های جدیدتر که در سال‌های اخیر انجام شده[۱۲-۸] هیچ بهبودی در وضعیت روانی بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه در درمان جایگزین نسبی با لووتیروکسین و لیوتیرونین دیده نشده است. در مطالعه‌ی ما بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه که به دلیل سرطان تیروئید دوز سرکوب‌کننده‌ی لووتیروکسین دریافت می‌کردند، وارد نشدند و اتیولوژی اصلی بیماری را تیروئیدیت خودایمن تشکیل می‌داد. برای نشان دادن بهتر اثر درمان ترکیبی مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد و بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. هم‌چنین از پرسشنامه‌ی GHQ–28 در این مطالعه استفاده شد، زیرا این پرسشنامه برای بیماران ایرانی به زبان فارسی ویرایش شده تا بهتر قابل استفاده باشد (این پرسشنامه توسط والش و همکاران[۸] نیز استفاده شده است).

محدودیت‌های این مطالعه شامل موارد زیر است:

الف) حجم به نسبت کم شرکت‌کنندگان به دلیل عدم داوطلب بودن بیماران برای دریافت داروی جدید، منقسم بودن دوز دارویی و عوارض احتمالی آن.

ب) عدم مقایسه‌ی درمان ترکیبی در زیرگروه‌های با اتیولوژی‌های متفاوت هیپوتیروئیدی.

ج) عدم مقایسه‌ی رژیم‌های متفاوت درمان ترکیبی با دوزهای دیگر T3.

در پایان، به نظر می‌رسد درمان ترکیبی T4/T3 (با رژیمی که در این مطالعه استفاده شده است) تأثیری در احساس خوب بودن، وضعیت سلامت عمومی، کیفیت زندگی و بهبود وضعیت پروفایل چربی بیماران هیپوتیروئیدی اولیه ندارد که این یافته‌ها با یافته‌های ۸ مطالعه‌ی دیگر[۱۴-۸] هم‌خوانی دارد.

در نتیجه، درمان با لووتیروکسین به تنهایی همچنان درمان استاندارد برای هیپوتیروئیدی اولیه است، هرچند بهتر است درمان جایگزین ترکیبی T4/T3 در زیرگروه‌های دیگری از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه بر اساس اتیولوژی و یا رژیم‌هایی با دوزهای دیگر T3 نیز آزموده شود.

References

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 : 489-99.
2. 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: 2952-8.
3. Wiener cm, Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al, editors. Harrison's principles of Internal medicine. 16th ed. New York: McGrow-Hill. 2005. p. 2109-14.
4. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Green Wood 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 2002; 57: 577-85.
5. De la Revilla Ahumada L, de los Ríos Alvarez AM, Luna del Castillo JD. Use of the Goldberg General Health Questionnaire (GHQ-28) to detect psychosocial problems in the family physician's office. Aten Primaria 2004; 33: 417-25 (Spanish).
6. 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: 424-9.
7. Bunevicius R, Prange AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3: 167-74.
8. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, 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: 4543-50.
9. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. 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 2005; 90: 805-12.
10. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. 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 2003; 88: 4551-5.
11. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, 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: 750-7.
12. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

L–thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. Ann Intern Med 2005; 142: 412-24.

13. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, 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: 2666-74.
14. 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: 223-33.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

Original Article

The Efficacy of Combined Levothyroxine Plus Liothyronine With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism: A Randomized Controlled Trial

Valizadeh M, Seyyedmajidi MR, Momtazi S, Musavi nasab N.
Department of Internal Medicine, Vali-asr Hospital, Faculty of Medicine , Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, I.R.Iran.
e-mail: mvalizadeh47@yahoo.com

Abstract

Introduction: We conducted this controlled trial to investigate whether combined therapy with levothyroxine and liothyronine in primary hypothyroidism, would lead to improvements in general health, quality of life, psychological problems and metabolic changes. Materials and Methods: This study was a double blinded randomized control trial. Patients were invited to participate if they were between the ages of 18 and 60 years, and if they had been receiving treatment for primary hypothyroidism for at least 6 months, including a stable dose of levothyroxine for at least 3 months, and had normal serum thyroid hormone levels. Patients were randomized to receive combined levothyroxine plus liothyronine (patients in this group decreased their usual daily dose of levothyroxine by 50 µg and began taking 6.25 µg of liothyronine twice daily) or to continue their usual dose of levothyroxine. Treatment duration was 4 months. Weight, height, heart rate, blood pressure, total Cholesterol, LDL, HDL, Triglycerides, serum TSH, total T4, and total T3 levels were measured before and after of study. All patients completed the General Health Questionnaire -28 (GHQ-28) before and after the trial. Results: Seventy-one participants were randomized into the 2 groups, and 60 completed the study. In the combined therapy group, serum T4 levels fell and serum T3 levels rose (P<.001), although both levels remained within normal limits. Serum TSH levels were similar in both groups at baseline and at 4 months. There were no differences between weight, heart rate, blood pressure and lipid profiles of two groups. For the GHQ-28, the overall score was similar but the anxiety/insomnia subscale was significantly higher (indicating worse psychological well-being) for combined treatment compared with T4 alone (P=0.037). Conclusion: The only biochemical change was the expected rise in serum T3 levels and fall in serum T4 in the combined therapy group, because the blood samples were drawn only 1-2 hour after the morning dose of liothyronine. In conclusion, we found no evidence that combined T4/T3 replacement, resulted in improved well-being, general health, quality of life and lipid profile compared with T4 alone. T4 should remain the standard treatment for hypothyroidism.

Keywords: Primary hypothyroidism, T4/T3 combination, Levothyroxine alone, GHQ-28, Quality of life

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]