

Редакционные материалы

**По материалам клинических рекомендаций
Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза****Фадеев В.В.**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Статья посвящена обсуждению клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по заместительной терапии при гипотиреозе.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин.

**Comments to guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared
by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement****Fadeyev V.V.***Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

The article is dedicated to the discussion about to guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement.

Key words: thyroid, hypothyroidism, replacement therapy, levothyroxine.

В самом конце ушедшего 2014 г. вышли новые рекомендации Американской тиреоидной ассоциации, посвященные гипотиреозу [1]. Казалось бы, это может вызвать недоумение – очередные и так быстро? Разве что-то так уж сильно изменилось? Следует согласиться – концептуально изменилось не столь многое, но нельзя сказать, что все стоит на месте и не движется. Многие наши представления реально продвинулись вперед, многие уточнились. Кроме того, следует заметить, что эти рекомендации не повторяют уже набившие оскомину обсуждения, лечить или не лечить субклинический гипотиреоз, их отличает акцент на одной только заместительной терапии. Тут тоже возникает закономерный вопрос – неужели такая простая заместительная терапия, как ежедневный прием практически не меняющейся дозы L-T₄, требует обсуждения на 200 страницах печатного текста, когда все вполне можно уложить на одной-двух? Забегая вперед, выскажу свое мнение, что дальнейший разбор заместительной терапии гипотиреоза будет, пожалуй, чрезмерно скрупулезным и несколько наукообразным, что может несколько запутать практических врачей. Тем не менее именно так выглядит научная составляющая этой проблемы – очень много работ и мнений, которые не согласуются друг с другом, хотя и находятся в достаточно узкой нише. Если обобщить проблематику в двух-трех предложениях, то ситуация выглядит так: при поддержании нормального уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T₄ примерно 90% пациентов с гипотиреозом не предъявляют особых жалоб и чувствуют

себя вполне нормально. Оставшиеся 10% пациентов предъявляют некие неспецифические жалобы, которые так или иначе пытаются связать с имеющимся у них гипотиреозом, и с ним же эти жалобы пытаются связать и исследователи, прекрасно понимая, что неспецифические жалобы предъявляет именно такая же доля условно здорового населения без гипотиреоза. Таким образом, все попытки усовершенствовать банальный ежедневный прием L-T₄ направлены именно на эти 10% пациентов с гипотиреозом, что в принципе не так и мало – примерно 0,2% всего населения. Кроме того, надо понимать, что не менее чем у 20–40% пациентов с диагностированным гипотиреозом уровень ТТГ по тем или иным причинам отклоняется от нормы, т.е. они, несмотря на всю простоту этой терапии, декомпенсированы, что несет очевидный риск осложнений (атеросклероз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность). Таким образом, даже с этой позиции есть что обсудить. Часть рекомендаций, которые обсуждаются ниже, скорее ориентированы на перспективу, например, касающиеся вопросов изучения полиморфизмов дейодиназ и ряд других. Большинству рекомендаций предшествует клинический вопрос, на который они призваны отвечать, после каждой рекомендации указываются ее сила и качество – характеристики того, насколько она подлежит исполнению и на основании данных каких исследований она получена. Итак, перейдем к рассмотрению самого документа, комментарии автора статьи выделены другим шрифтом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1А**Почему монотерапия L-T₄ считается стандартом заместительной терапии гипотиреоза?**

L-T₄ является препаратом выбора заместительной терапии гипотиреоза в силу эффективности в плане разрешения симптомов гипотиреоза, длительного опыта использования, данных об отдаленной эффективности, благоприятном профиле побочных эффектов, простоте приема, высокой биодоступности, большом периоде полужизни в крови и низкой стоимости.

(Строгая рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1В**Каковы целевые клинические и лабораторные параметры при заместительной терапии гипотиреоза L-T₄?**

Заместительная терапия L-T₄ при гипотиреозе имеет три основные цели:

1. Купирование симптомов и проявлений гипотиреоза, включая нормализацию биологических и психологических изменений, свойственных гипотиреозу.

2. Достижение и поддержание нормального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов.

3. Недопущение передозировки с развитием ятрогенного тиреотоксикоза, особенно у пожилых людей.

(Строгая рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1С**Могут ли для оценки компенсации первичного гипотиреоза использоваться клинические признаки, такие как непереносимость холода, сухость кожи и проч.?**

Оценка динамики клинических признаков может быть полезной на фоне заместительной терапии гипотиреоза, но сами по себе эти симптомы, в силу низкой специфичности и чувствительности, в отрыве от биохимических показателей для оценки компенсации гипотиреоза использовать не рекомендуется. Их необходимо анализировать в комплексе с оценкой уровня ТТГ, сопутствующей патологией и другими факторами.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1D**Могут ли использоваться периферические тканевые маркеры тиреоидных гормонов для оценки адекватности заместительной терапии первичного гипотиреоза?**

Тканевые маркеры эффектов тиреоидных гормонов не рекомендуются для оценки адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе, за исключением научных исследований, поскольку

эти параметры обладают низкой чувствительностью и специфичностью.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2А**Имеют ли какие-то преимущества оригинальные препараты L-T₄ перед дженериками L-T₄?**

Предпочтительно назначение брендовых препаратов L-T₄ или, как альтернативы, одних и тех же их дженериков. Переход с одного препарата L-T₄ на другой может привести к необходимости коррекции дозы, и его желательно избегать.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности – для общей популяции.

Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности – полиморбидные пациенты, рак высокого риска, беременные.

Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности – гипотиреоз у маленьких детей)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2В**Есть ли ситуации, когда терапия при помощи капсул с растворенным в глицерине L-T₄ имеет преимущества по сравнению со стандартными препаратами L-T₄?**

Несмотря на то что опубликованы данные некоторых небольших предварительных исследований о преимуществах желатиновых капсул с растворенным в глицерине L-T₄ в плане лучшей абсорбции, в таких ситуациях, как прием ингибиторов протонной помпы или прием вместе с кофе, отсутствие длительных контролируемых исследований пока не позволяет рекомендовать широкое использование таких капсул. Переход к этому варианту терапии может быть рекомендован в редких случаях аллергических реакций на наполнитель таблетированного L-T₄.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3А**В какое время следует назначать L-T₄ по отношению к еде для того, чтобы была достигнута его максимальная абсорбция?**

Поскольку пища снижает абсорбцию L-T₄, если это возможно, препарат рекомендуется принимать либо за 60 мин до завтрака, либо на ночь (через 3 и более часов после приема пищи).

(Слабая рекомендация, умеренная доказательность)

Комментарий. Работы, показавшие несколько меньшую потребность в L-T₄ в ситуации, когда он принимался вечером, а не утром, многократно обсуждались. Так или иначе, вечерний прием L-T₄ вряд ли можно назвать практичным, поскольку на ночь при современном образе жизни

ни редко кто оказывается спустя 3 и более часов после еды с пустым желудком. Тем не менее следует помнить о такой возможности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3В

Есть ли препараты, которые необходимо принимать отдельно от L-T₄, чтобы не нарушить его абсорбцию?

Мы рекомендуем, если это возможно, отделять прием L-T₄ от других препаратов и добавок, которые снижают его всасывание (кальция карбонат, железа сульфат). Традиционно рекомендуется 4-часовой интервал. Аналогичный эффект могут иметь и другие препараты (гидрохлорид алюминия, сукральфат), но он менее изучен.

(Слабая рекомендация, слабое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3С

Необходимо ли исключение желудочно-кишечных заболеваний в ситуации, когда доза L-T₄ у пациента с гипотиреозом существенно превышает предполагаемую заместительную?

У пациентов, у которых доза L-T₄ существенно превышает предполагаемую заместительную, целесообразно обследование на предмет исключения желудочно-кишечных заболеваний, таких как гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит и целиакия. При обнаружении этих заболеваний и их эффективном лечении необходима повторная оценка функции щитовидной железы и возможная коррекция дозы L-T₄.

(Настоятельная рекомендация, умеренная доказательность)

Комментарий. Эта рекомендация дается впервые и базируется на работах, посвященных снижению биодоступности L-T₄ при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наверное, ей нужно разумно следовать, понимая при этом, что большинство ситуаций “высокой потребности” в L-T₄ (невозможность компенсации гипотиреоза дозами, близкими к заместительной расчетной) связаны с неправильным приемом препарата или плохой приверженностью пациента к лечению.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3D

Действительно ли у разных препаратов L-T₄ отличается абсорбция и при смене препарата происходит существенное изменение уровня ТТГ?

Поскольку разные препараты L-T₄ имеют разную биодоступность и переход с одного на другой может сопровождаться изменением уровня ТТГ, в этом случае необходим контроль ТТГ.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3Е

Какие препараты могут изменять потребность пациента в L-T₄ вследствие изменения его метаболизма или обмена транспортных белков?

Назначение или отмена терапии эстрогенами или андрогенами требует оценки уровня ТТГ, поскольку эти препараты могут изменить потребность в L-T₄. Кроме того, переоценка уровня ТТГ необходима при назначении ингибиторов тирозинкиназы, которые влияют на процессы обмена T₄ или дейодирования T₃. Контроль также нужен при назначении таких препаратов, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампин и сертралин.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4А

Какие факторы определяют дозу L-T₄, обеспечивающую у пациентов с гипотиреозом нормальный уровень ТТГ?

При начале заместительной терапии L-T₄ необходимо учитывать такие факторы, как вес пациента, тощая масса тела, наличие беременности, причина гипотиреоза, степень повышения уровня ТТГ, возраст, общее состояние здоровья, включая наличие сердечной патологии. Кроме того, исходя из этих факторов необходимо выбрать целевой уровень ТТГ.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4В

Каков оптимальный вариант начала заместительной терапии L-T₄?

Терапию L-T₄ следует начинать с полной заместительной дозы или с неполной дозы с ее постепенным повышением до достижения целевого уровня ТТГ. Переоценка принимаемой дозы L-T₄ с контролем ТТГ через 4–6 нед необходима при значительной динамике массы тела, а также при наступлении беременности.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4С

Каковы потенциальные неблагоприятные эффекты приема избыточной дозы L-T₄?

Неблагоприятными побочными эффектами ятрогенного тиреотоксикоза являются фибрилляция предсердий и остеопороз. В связи с этим следует избегать длительного снижения уровня ТТГ, особенно менее 0,1 мЕд/л, что особенно неблагоприятно для пожилых пациентов и женщин в постменопаузе.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4D**Каковы потенциальные неблагоприятные последствия приема неадекватно низкой дозы L-T₄?**

Неблагоприятными побочными эффектами неадекватной дозы L-T₄ являются дислипидемия и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Для пациентов с манифестным гипотиреозом мы рекомендуем прием L-T₄ с поддержанием нормального уровня ТТГ, что предотвращает эти неблагоприятные эффекты.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5A**Какова должна быть тактика при возникновении аллергии или непереносимости L-T₄?**

При возникновении аллергии или непереносимости L-T₄ возможны следующие действия: изменение дозы или самого препарата L-T₄, включая назначение L-T₄ в виде инкапсулированного геля, лечение сопутствующей железодефицитной анемии. В отдельных случаях может понадобиться консультация аллерголога.

(Слабая рекомендация, низкая доказательность)

Комментарий. В комментариях к этой рекомендации указывается, что развитие аллергии собственно на молекулу L-T₄, которая не отличается по структуре от эндогенного гормона, вряд ли возможно. Аллергия может потенциально возникать на наполнитель препарата и на красители, которые используются при производстве ряда препаратов L-T₄.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5B**Каким образом сопутствующие заболевания (например, атеросклероз коронарных артерий) отразятся на подходах к заместительной терапии L-T₄?**

Мы рекомендуем оценивать сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, для того, чтобы ставить реалистичные цели лечения и избегать их декомпенсации.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5C**Каким образом сопутствующие психосоциальные, поведенческие и психические особенности (такие как зависимости, соматизированные расстройства, депрессия) отразятся на заместительной терапии L-T₄?**

Цели лечения гипотиреоза для пациентов с психосоциальными, поведенческими и психическими расстройствами не отличаются от принятых для остальных пациентов. Тем не менее следует помнить, что выраженность симптомов определяется не только изменением показателей, характеризующих компенсацию гипотиреоза, а кроме того, на фоне ком-

пенсации гипотиреоза возможна некая динамика со стороны психических расстройств.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6A**Как следует проводить заместительную терапию L-T₄ у пожилых пациентов?**

Как правило, терапию L-T₄ следует начинать с небольших доз с постепенным повышением под контролем уровня ТТГ. Следует помнить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, т.е. в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6B**Каким образом проводить заместительную терапию гипотиреоза у беременных женщин?**

Женщины с гипотиреозом должны получать терапию L-T₄, целью которой является поддержание нормального уровня ТТГ в соответствии с триместр-специфическими референсными диапазонами. Контроль уровня ТТГ в первой половине беременности следует проводить каждые 4 нед; во второй половине его также нужно перепроверять. Если женщина уже получает L-T₄ по поводу гипотиреоза, его прием необходимо увеличить на две принимаемые ей дозы в неделю сразу же при наступлении беременности.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Комментарий. Американский вариант рекомендаций – принимать две дополнительные дозы в неделю с интервалом в несколько дней. То есть, грубо говоря, если женщина принимала до беременности 100 мкг L-T₄ в день, ей предлагается по вторникам и пятницам (или по средам и субботам) принимать 200 мкг в день. В общем, может быть, это для кого-то будет удобнее, чем покупать препарат в дозе 150 мкг и принимать его в такой дозе каждый день. Как показывает практика, последний вариант рекомендаций достаточно хорошо выполняется пациентками, которые во время беременности обычно высоко мотивированы в плане заместительной терапии L-T₄. Последний вариант (увеличение дозы L-T₄ на 30–50%) описывается в отдельных рекомендациях, посвященных патологии щитовидной железы у беременных, как европейских, так и американских. Другими словами, оба варианта вполне приемлемы.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6C**Каким образом проводить заместительную терапию при явном гипотиреозе у детей и подростков?**

При выявлении врожденного гипотиреоза по данным неонатального скрининга терапия L-T₄ должна быть начата в дозе 10–15 мкг/кг в день. При тяжелом гипотиреозе может потребоваться большая доза L-T₄. Целью лечения является поддержание уровня T₄ в середине или вверху референсного диапазона для детей; уровень T₄ должен нормализоваться примерно через 2–4 нед после начала терапии. После того как доза подобрана, оценку уровня ТТГ и T₄ проводят каждые 1–2 мес на протяжении первого года жизни, постепенно разряжая кратность обследований.

(Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательности)

Все дети с явным гипотиреозом должны получать заместительную терапию L-T₄ с целью нормализации биохимических параметров и купирования симптомов заболевания.

(Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6D

Как проводить заместительную терапию у детей с субклиническим гипотиреозом?

В силу того что заместительная терапия L-T₄ у детей не несет особого риска, многие клиницисты закономерно предпочитают назначать при субклиническом гипотиреозе L-T₄ для того, чтобы предотвратить потенциальное неблагоприятное влияние на рост и развитие. В общем и целом терапия L-T₄ не рекомендуется при уровне ТТГ между 5 и 10 мЕд/л. Если при наличии субклинического гипотиреоза уровень ТТГ повышен более 10 мЕд/л и при этом имеют место симптомы заболевания щитовидной железы и факторы риска снижения ее функции, терапия L-T₄ вполне обоснованна.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6E

Каким образом следует проводить заместительную терапию, если невозможность достижения компенсации (нормализации ТТГ) связана с несоблюдением приема препарата?

Если стандартная рекомендация о ежедневном приеме L-T₄ не соблюдается, что не позволяет добиться компенсации гипотиреоза и нормализации уровня ТТГ, возможен переход на однократный еженедельный прием всей заместительной дозы L-T₄.

(Слабая рекомендация, низкая доказательность)

Комментарий. Такой вариант терапии обсуждался уже много лет назад, и хотя были получены вполне приемлемые результаты клинических исследований, он не прижился. В общем и целом, если исходить из того, что замести-

тельная терапия должна максимально имитировать продукцию гормона в норме, то назначение 700–1000 мкг L-T₄ один раз в неделю этому не соответствует. Тем не менее хотелось бы заметить, что такая терапия в принципе возможна и, вопреки напрашивающимся опасениям, достаточно безопасна. Кинетика L-T₄ с периодом полужизни около недели в этом плане достаточно благоприятна. Очевидно, что такая терапия реально может понадобиться лишь в крайне редких случаях. К ним с натяжкой можно отнести пациентов с ограниченными возможностями, требующих постороннего ухода, когда этот уход также ограничен, возможно, умственно отсталых пациентов и т.п. Кстати, нельзя исключить, что прогресс фармакологии двинется и в этом направлении – к созданию препаратов, которые нужно принимать достаточно редко, например один раз в месяц.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7A

Имеет ли вариация уровня T₃ в пределах референсных значений какое-то физиологическое или клиническое значение? Имеет ли клиническое значение его относительно низкий уровень?

Клиническое значение вариации уровня T₃ в пределах референсного диапазона, а также низкого уровня T₃ на фоне заместительной терапии гипотиреоза неизвестно.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7B

Приводит ли заместительная терапия L-T₄, которая обеспечивает нормализацию уровня ТТГ, к нормализации уровня T₃?

У пациентов, получающих монотерапию L-T₄, обеспечивающую нормальный уровень ТТГ, может определяться низконормальный или даже несколько сниженный уровень T₃. Клиническое значение этого феномена неизвестно.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7C

Есть ли данные о некоем распределении тиреоидных гормонов между разными тканями в зависимости от уровня ТТГ?

Есть данные о том, что может быть несоответствие между реакцией гипофиза на определенный уровень тиреоидных гормонов, о которой судят по уровню ТТГ, и реакцией на него других тканей, о чем судят по другим биомаркерам. Клиническое значение этого феномена неизвестно.

Комментарий. Об адекватности принимаемой дозы L-T₄ мы судим по уровню ТТГ, т.е. по реакции гипофиза на циркулирующий уровень тиреоидных гормонов. В этой связи возникает закономерный вопрос: можем ли мы по реакции одного только гипофиза судить о том, что остальным тканям (мышцам, нервной системе, жировой ткани и т.д.) хватает тиреоидных гормонов или, наоборот, их

слишком много? Маркеров периферических эффектов тиреоидных гормонов известно мало. Один из них – уровень холестерина и ЛПНП, отражающий реакцию печени на циркулирующие тиреоидные гормоны. Еще одним маркером является секс-стероид-связывающий глобулин. Эта рекомендация базируется на исследованиях о том, что ряд предполагаемых периферических маркеров на фоне монотерапии L-T₄ отклоняются от нормы, несмотря на нормальный уровень ТТГ. Так, у существенной части пациентов с гипотиреозом на фоне адекватной, согласно уровню ТТГ, терапии L-T₄ определяется повышенный уровень холестерина и ЛПНП. Как указано, клиническое значение этого феномена неизвестно.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7D

Должно ли достижение низконормального уровня ТТГ или высоконормального уровня T₃ быть целью лечения гипотиреоза в отдельных группах пациентов, в частности при ожирении, депрессии или после полного удаления щитовидной железы?

Данных об эффективности достижения низконормального ТТГ или высоконормального T₃ у пациентов с гипотиреозом и избытком массы тела, депрессией, дислипидемией или после полного удаления щитовидной железы, достаточных для того, чтобы рекомендовать этот подход, недостаточно.

(Настоятельная рекомендация, умеренная доказательность)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8A

Какие параметры следует использовать для оценки компенсации вторичного гипотиреоза?

У пациентов с вторичным гипотиреозом основным параметром оценки компенсации является уровень свободного тироксина, который рекомендуется поддерживать в верхней половине референсного диапазона. Целевой уровень может быть снижен у пожилых пациентов и при тяжелых сопутствующих заболеваниях, когда повышен риск ятрогенного тиреотоксикоза.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8B

Имеют ли ценность клинические данные для оценки адекватности заместительной терапии при вторичном гипотиреозе?

Хотя оценка динамики клинических симптомов важна в процессе лечения, эти данные обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Данные о значении клинических показателей для оценки адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза – в ситуации, когда биохимические

контрольные параметры ограничены одним только уровнем свободного T₄, – весьма ограничены.

(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8C

Имеет ли значение оценка тканевых периферических маркеров уровня тиреоидных гормонов для оценки адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза?

У пациентов с вторичным гипотиреозом, у которых единственным контрольным параметром является уровень самих тиреоидных гормонов, в качестве дополнительных методов оценки адекватности заместительной терапии могут использоваться периферические маркеры уровня тиреоидных гормонов.

(Слабая рекомендация, низкая доказательность)

Комментарий. При вторичном гипотиреозе, когда мы назначаем пациенту L-T₄ и потом его же определяем в крови, мы оцениваем не эффект терапии на какие-то клетки и ткани (как при определении ТТГ при первичном гипотиреозе), а по сути фармакокинетику назначенного препарата. Другого выхода, казалось бы, нет, но эта рекомендация предлагает в качестве дополнительных параметров оценивать периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов, среди которых в клинической практике наиболее просто определение уровня холестерина, который отражает влияние тиреоидных гормонов на печень и другие ткани. Этот тест не столь специфичен, как уровень ТТГ при лечении первичного гипотиреоза, но вполне приемлем. Следует помнить о том, что у пациента могут быть и другие причины повышения уровня холестерина. Вторичный гипотиреоз, как правило, сочетается со вторичным гипогонадизмом и дефицитом гормона роста, которые сами по себе могут быть причиной гиперхолестеринемии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9A

Какие методы могут использоваться в клинике или в рамках исследований с целью оценки влияния заместительной терапии первичного гипотиреоза на психологическое самочувствие, удовлетворенность лечением и предпочтение его варианта?

В настоящее время отсутствуют данные о чувствительности и специфичности имеющихся методов оценки выраженности симптомов гипотиреоза, что не позволяет рекомендовать их для повседневной клинической практики. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы соотнести и комбинировать клинические методы обследования, специфические лабораторные тесты и методы оценки психических параметров.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9В

Какие обследования следует провести у пациентов, получающих заместительную терапию по поводу гипотиреоза, у которых определяется нормальный уровень ТТГ, но сохраняются симптомы?

У небольшого числа пациентов с компенсированным гипотиреозом и нормальным уровнем ТТГ могут определяться некие симптомы и общее плохое самочувствие непонятной этиологии. В этих случаях рекомендуется обследование для выявления других причин возникновения этих симптомов. Необходимы дальнейшие исследования для выделения подгрупп пациентов, у которых может иметь преимущество комбинированная терапия.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10А

Может ли L-T₄ назначаться пациентам с нормальными лабораторными показателями функции щитовидной железы при наличии симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе?

Мы настоятельно не рекомендуем назначение L-T₄ у пациентов с неспецифическими жалобами и нормальными лабораторными показателями функции щитовидной железы.

(Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10В

Может ли L-T₄ использоваться для лечения депрессий у пациентов с эутиреозом?

Мы не рекомендуем использование L-T₄ для лечения депрессии у пациентов в эутиреоидном состоянии, поскольку данные контролируемых исследований об эффективности такого лечения отсутствуют.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10С

Может ли использоваться L-T₄ для лечения ожирения у пациентов без нарушения функции щитовидной железы?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ пациентам с нормальной функцией щитовидной железы и ожирением, поскольку отсутствуют доказательства эффективности такого вмешательства.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10D

Может ли L-T₄ назначаться пациентам с нормальной функцией щитовидной железы и крапивницей?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ пациентам с нормальной функцией щитовидной железы и крапивницей, поскольку отсутствуют доказательства эффективности такого вмешательства.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10Е

Каковы подходы к лечению искусственного тиреотоксикоза?

Лечение искусственного тиреотоксикоза подразумевает отмену препаратов тиреоидных гормонов с последующим обучением пациента и/или консультацию психиатра.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11

Каковы этические обязательства врачей, занимающихся лечением гипотиреоза?

Клинические этические принципы в лечении гипотиреоза вращаются вокруг двух основных этических принципов в медицине: оказания эффективной помощи и “не навреди”, которые базируются на оценке соотношения пользы и риска, а также предполагают избегание врачами отклонений от принятых принципов заместительной терапии, идя на поводу у пациента. Дополнительными этическими обязательствами являются профессиональная компетентность и честность.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12

Имеет ли преимущества экстракт щитовидной железы для лечения взрослых с гипотиреозом перед терапией L-T₄?

Мы рекомендуем L-T₄ в качестве стандартного средства для заместительной терапии первичного гипотиреоза, которое имеет преимущество перед экстрактами щитовидной железы. Несмотря на это, существуют предварительные данные краткосрочных исследований, которые показали, что часть пациентов может предпочесть экстракт щитовидной железы, т.е. высококачественные длительные контролируемые исследования, свидетельствующие о преимуществах таких экстрактов, отсутствуют. Кроме того, существуют проблемы с безопасностью использования экстрактов, в частности связанные с содержанием в них супрафизиологических доз T₃, что может иметь неблагоприятный отдаленный прогноз.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13А

Могут ли различные варианты генов, ответственных за обмен тиреоидных гормонов (дейодиназы, транспортеры тиреоидных гормонов), влиять на тканевой уровень тиреоидных гормонов в норме и при гипотиреозе на фоне заместительной терапии?

Специфические полиморфизмы дейодиназ могут быть ассоциированы с весьма небольшими отличиями уровня тиреоидных гормонов. На сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы сделать выводы о клиническом значении влияния полиморфизмов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов на их тканевой уровень.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13В

Имеет ли у взрослых с первичным гипотиреозом комбинированная терапия L-T₄ + L-T₃ какие-то преимущества перед монотерапией L-T₄?

Строгих доказательств того, что комбинированная терапия имеет преимущества перед монотерапией L-T₄, нет. В связи с этим мы не рекомендуем рутинное назначение комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ пациентам с первичным гипотиреозом, поскольку данные рандомизированных исследований, сравнивающих ее с монотерапией, неоднозначны.

(Слабая рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13С

Имеет ли преимущества комбинированная терапия L-T₄ + L-T₃ у пациентов с первичным гипотиреозом, которые продолжают предъявлять жалобы на фоне адекватно подобранной монотерапии L-T₄ (нормальный ТТГ)?

Достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать рутинное назначение комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на компенсацию гипотиреоза на фоне монотерапии L-T₄, нет. Это связано с тем, что непонятно отдаленное соотношение преимуществ и недостатков такого подхода. Необходимы дополнительные исследования, включающие пациентов, у которых на фоне монотерапии L-T₄ при нормальном ТТГ сохраняется относительно низкий уровень T₃, что может позволить выделить группу пациентов, для которой комбинированная терапия будет иметь преимущества.

(Недостаточная доказательность)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13D

Имеет ли значение генетическое обследование с оценкой полиморфизма дейодиназы 2 типа с целью выбора комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ для лечения гипотиреоза?

Генетическое обследование с целью выбора варианта заместительной терапии в настоящее время не рекомендуется по трем причинам:

1. Несмотря на то что есть данные об ассоциации отдельных полиморфизмов гена дейодиназы 2 типа и лучшего ответа на комбинированную терапию, подтверждений этому в контролируемых клинических исследованиях нет.

2. Такое генетическое тестирование на сегодняшний день доступно только в рамках научных исследований.

3. Поскольку влияние вариации гена дейодиназы 2 типа на уровень тиреоидных гормонов представляется достаточно небольшим, можно предполагать куда большее значение других факторов (например, вариации других генов), которые могут определять индивидуальность уровня тиреоидных гормонов у отдельных пациентов.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14

Есть ли данные в пользу использования для лечения гипотиреоза монотерапии L-T₃ или монотерапии L-T₃ замедленного высвобождения?

Хотя были опубликованы краткосрочные исследования, результаты которых показали благоприятные эффекты монотерапии L-T₃ (трижды в день) в плане влияния на массу тела и липидный спектр, необходимы длительные контролируемые исследования с использованием L-T₃ длительного действия, прежде чем рекомендовать его широкое использование.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15А

Могут ли препараты тиреоидных гормонов назначаться пациентам с эутиреозом и депрессиями?

В литературе опубликовано несколько неконтролируемых нерандомизированных исследований эффективности L-T₃ у пациентов с эутиреозом и депрессией; для ответа на этот вопрос необходимы крупные и длительные исследования для оценки соотношения пользы и риска терапии L-T₃.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15В

Могут ли препараты L-T₃ назначаться пациентам с эутиреозом и ожирением?

Мы настоятельно не рекомендуем использование синтетического L-T₃ для лечения ожирения вследствие отсутствия данных об эффективности такой терапии.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16

Каково на сегодняшний день отношение к заместительной терапии с использованием нестандартных препаратов, содержащих тиреоидные гормоны (L-T₄ или L-T₃)?

Мы не рекомендуем использование нестандартных препаратов, содержащих тиреоидные гормоны (включая гелевые капсулы с тироксином), поскольку доказательные данные об их эффективности и безопасности отсутствуют. Исключения могут составлять случаи аллергии на стандартные препараты, несмотря на смену бренда или дозы, хотя исследования в этом плане отсутствуют.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 17

Могут ли для лечения гипотиреоза назначаться пищевые добавки, нутриенты или локальные средства для лечения гипотиреоза?

Мы не рекомендуем назначение перечисленных средств как при эутиреозе, так и для лечения гипотиреоза. Мы предостерегаем от использования фармакологических доз йода в связи с риском развития тиреотоксикоза или гипотиреоза даже у лиц с нормальной функцией щитовидной железы.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 18

Каковы этические принципы, включая планирование дизайна для исследований, изучающих лечение гипотиреоза?

Достаточных данных для того, чтобы разрешить разногласия между клиническими экспертами в области патологии щитовидной железы в этом плане, нет. Это возможно только на основании качественно организованных исследований с достаточной статистической мощностью, которые посвящены эффективности монотерапии, комбинированной терапии или другим вариантам лечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 19

Есть ли доказательства в отношении существования “синдрома Уилсона” и показаний для назначения в этой ситуации возрастающих доз L-T₃?

Заслуживающие доверия научные данные в пользу существования так называемого “синдрома Уилсона” отсутствуют, и мы не рекомендуем использовать L-T₃ в возрастающей дозе по этому показанию, поскольку данных об эффективности такого назначе-

ния нет, но оно несет риск, связанный с тиреотоксикозом.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Комментарий. Хочется напомнить немного о так называемом “синдроме Уилсона”. Это скорее нарицательное конца 90-х годов прошлого века, которым обозначалась симптоматика, похожая на гипотиреоз, при нормальном результате гормонального исследования. Ее описал американский доктор Уилсон и сам же назвал этот “синдром” своим именем, предложив при нем использовать L-T₃ в возрастающей дозе. Данный “термин” оказался тем не менее весьма удобен для обозначения этой достаточно частой ситуации, с которой сталкиваются эндокринологи, хотя такого синдрома не существует. Если поискать в интернете, окажется, что у “синдрома Уилсона” до сих пор есть много приверженцев, в том числе и в нашей стране.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20А

У пациентов госпитализированных, но не в критическом состоянии нужно ли как-то менять терапию L-T₄, если обнаруживается повышенный уровень ТТГ?

У госпитализированных пациентов с диагностированным ранее гипотиреозом при выявлении повышенного ТТГ рекомендуется коррекция заместительной терапии L-T₄. К факторам, которые в этой связи необходимо принимать в расчет, относятся тяжесть гипотиреоза, сопутствующие декомпенсированные заболевания, особенности проводимой терапии L-T₄ (доза, время приема, факторы, влияющие на абсорбцию).

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20В

У пациентов госпитализированных, но не в критическом состоянии, которые уже получают заместительную терапию, должно ли быть целью лечения достижение нормального уровня ТТГ?

Терапевтической целью лечения L-T₄ у пациентов, не находящихся в критическом состоянии, является длительная нормализация уровня ТТГ. Мы не рекомендуем титрацию дозы L-T₄ по уровню свободного T₄, за исключением ситуаций, когда на ТТГ нельзя полагаться, например, после операций на гипофизе.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20С

У пациентов госпитализированных, но не в критическом состоянии, которые уже получают заместительную терапию, какой препарат и путь его введения рекомендуются?

Для этих пациентов рекомендуется пероральное назначение L-T₄. Если это неосуществимо, можно использовать другие энтеральные пути введения. Тем не менее, если есть веские доказательства наличия у пациента мальабсорбции или другие клинические причины, по которым энтерально L-T₄ назначен быть не может, препарат может быть назначен внутривенно до тех пор, пока его абсорбция не улучшится. При внутривенном введении L-T₄ его доза составляет 75% от назначаемой перорально.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20D

У пациентов госпитализированных, но не в критическом состоянии, которые уже получают заместительную терапию, есть ли необходимость исключить надпочечниковую недостаточность?

Для этой группы пациентов следует иметь в виду возможность развития надпочечниковой недостаточности. При достаточных для этого клинических данных или биохимических признаках необходимо провести тесты, исключающие надпочечниковую недостаточность, или при необходимости назначить эмпирическое лечение.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21A

Каким образом проводить лечение у пациентов, находящихся в микседематозной коме?

В начале при медикаментозной коме необходимо назначение L-T₄ внутривенно. Назначается болюсная доза 200–400 мкг L-T₄, меньшая – крупным и пожилым пациентам, а также при наличии в анамнезе ишемической болезни и аритмий сердца. В дальнейшем суточная заместительная доза рассчитывается исходя из 1,6 мкг на кг веса (на пероральный прием), при этом если доза L-T₄ вводится внутривенно, она составляет 75% от расчетной для перорального приема. Пероральная или энтеральная терапия (если первая невозможна) может быть назначена после клинической стабилизации пациента.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21B

Нужно ли пациентам, находящимся в микседематозной коме, на фоне терапии L-T₄ эмпирически назначать глюкокортикоиды?

Эмпирическое назначение глюкокортикоидов является частью начальной терапии микседематоз-

ной комы перед началом терапии L-T₄; они назначаются внутривенно в дозах, принятых для стрессорных состояний.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21C

Нужно ли для лечения микседематозной комы помимо L-T₄ использовать L-T₃?

Если исходить из того, что при микседематозной коме может быть нарушена конверсия T₄ в T₃, дополнительное к L-T₄ внутривенное введение L-T₃ может использоваться. Высоких доз необходимо избегать, поскольку высокий уровень T₃ в крови ассоциирован с большей смертностью. Назначается болюсная доза в 5–20 мкг, после чего она снижается до 2,5–10 мкг каждые 8 ч, при этом меньшие дозы назначаются крупным пациентам, в пожилом возрасте и при наличии в анамнезе ишемической болезни и аритмий сердца. Лечение может быть продолжено до явного клинического улучшения (например, до того, как пациент придет в сознание и стабилизируются клинические показатели).

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21D

Каковы должны быть цели лечения пациентов, уже получающих L-T₄ и находящихся в микседематозной коме?

Внутривенное введение L-T₄ пациентам с тяжелым гипотиреозом может привести к улучшению сердечно-сосудистых, почечных, легочных и метаболических параметров в течение недели. Уровень T₄ и T₃ в крови может увеличиться или нормализоваться на протяжении того же времени, тогда как нормализация ТТГ запаздывает. Таким образом, терапевтическими целями лечения медикаментозной комы являются появление сознания, нормализация сердечной и легочной функции. Целесообразно определение уровня тиреоидных гормонов каждые 1–2 дня для того, чтобы быть уверенным в их положительной динамике. Несмотря на то что оптимальный уровень ТТГ и тиреоидных гормонов в этом состоянии недостаточно точно определен, отсутствие их положительной динамики следует рассматривать как показание к повышению доз препаратов тиреоидных гормонов, а высокий уровень T₃ в крови – к их снижению.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 22А

У госпитализированных пациентов с синдромом эутиреоидной патологии есть ли необходимость в назначении L-T₄?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ для лечения синдрома эутиреоидной патологии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Несколько рандомизированных контролируемых исследований не показали в этом плане значимых клинических преимуществ, но они были неоднозначны в плане безопасности такой тактики.

(Строгая рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 22В

У госпитализированных пациентов с синдромом эутиреоидной патологии есть ли необходимость в назначении L-T₃?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ для лечения синдрома эутиреоидной патологии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Хотя назначение в этой ситуации малых доз L-T₃, по имеющимся данным, безопасно, но оно и не принесло клинических преимуществ.

(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 22С

У госпитализированных пациентов с сердечной патологией, такой как выраженная сердечная недостаточность, и низким уровнем T₃ в крови следует ли начинать заместительную терапию с препаратов L-T₃?

Мы не рекомендуем рутинное использование L-T₃ госпитализированным пациентам с сердечной недостаточностью и низким уровнем T₃ в крови, при этом базируемся на смешанных данных краткосрочных исследований, исходя из гипотетического риска такой терапии и в ожидании дальнейших рандомизированных исследований, изучающих соотношение пользы и риска.

(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 23

Следует ли назначать аналоги тиреоидных гормонов пациентам в эутиреоидном состоянии при изменениях, встречающихся при гипотиреозе, таких как дислипидемия?

Несмотря на данные доклинических исследований, которые свидетельствуют о перспективности аналогов тиреоидных гормонов, мы не рекомендуем их использовать в связи с отсутствием четких данных об их побочных эффектах.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 24А

Каковы целевые лабораторные и клинические параметры при лечении пациентов с генетическими синдромами резистентности к тиреоидным гормонам?

Целями лечения пациентов с генетическими синдромами резистентности к тиреоидным гормонам являются уменьшение симптомов, обусловленных избыточной сигнализацией от рецепторов TR-альфа, и минимизация симптомов, обусловленных дефицитом сигналов от рецепторов TR-бета.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 24В

Какова роль аналогов тиреоидных гормонов в лечении пациентов с генетической резистентностью к тиреоидным гормонам?

Хотя предварительные результаты назначения трийод-тироуксусной кислоты (TRIAС) небольшим группам пациентов с резистентностью к тиреоидным гормонам достаточно многообещающие, необходимы дополнительные исследования, для того чтобы рекомендовать ее широкое применение по этому показанию.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Информация о конфликте интересов

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

Список литературы

1. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028

Фадеев Валентин Викторович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — walfad@mail.ru