



Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы или предрассудки прошлого?

Д. м. н., проф. В.В. ФАДЕЕВ

Заместительная терапия гипотиреоза была и остается краеугольной проблемой тиреологии. В той или иной степени от нее зависят подходы к лечению большинства заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), при этом не только самого гипотиреоза, но и других – болезни Грейвса, рака ЩЖ и пр. Именно отсутствие современных синтетических препаратов левотироксина (L-T4) и, что, возможно, еще более важно, современных методов оценки функции ЩЖ, в частности точного определения уровня ТТГ, предопределило в начале и середине прошлого века органосохраняющую концепцию хирургического лечения заболеваний ЩЖ. Многие другие подходы той эпохи, совершенно справедливые для своего времени, к сожалению, продолжили свою жизнь и сейчас, в совершенно другой технологической эпохе, превратившись в предрассудки.

Если говорить о реально существующих и активно обсуждаемых в литературе проблемах заместительной терапии гипотиреоза, я бы выделил четыре основных.

1. *Заместительная терапия субклинического гипотиреоза.*

Этот вопрос дискутируется уже более 35 лет и все еще далек от решения.

2. *Целевой терапевтический диапазон для уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T4.*

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что для большинства здоровых людей более характерен так называемый низко-нормальный уровень ТТГ (0,4–2,0

мЕд/л). Возникает вопрос: есть ли основания считать такой уровень ТТГ оптимальным и на фоне заместительной терапии гипотиреоза?

3. *Качество жизни больных гипотиреозом.*

По имеющимся данным, качество жизни пациентов с гипотиреозом на фоне адекватной заместительной терапии (при нормальном уровне ТТГ) оказывается несколько ниже, чем в общей популяции здоровых людей. Другими словами, часть пациентов (5–10%), несмотря на поддержание нормального уровня ТТГ, продолжают предъявлять те или иные жалобы и в целом не удовлетворены своим состоянием.

Гипотез, пытающихся объяснить это явление, довольно много, одну из них я бы вынес в отдельную проблему ниже.

4. *Лечение гипотиреоза во время беременности.*

Здесь опять же основной вопрос состоит в сужении референсного диапазона для ТТГ и в показателях к назначению L-T4 в первом триместре беременности уже при уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л, к чему нас призывают (следует признать: не совсем напрямую) клинические рекомендации Endocrine Society от 2007 г.

Этим проблемам посвящены многие конгрессы и симпозиумы, выступления и материалы. Сейчас хотелось бы обсудить другие вопросы заместительной терапии, которые, в соответствии с названием статьи, можно воспринимать или как нерешенные проблемы, или как очень живучие предрассудки. Написать эту статью меня вдохновили многочисленные конференции в различных регионах нашей страны, на которых зачастую поднимались и продолжают подниматься одни и те же вопросы.

Согласно словарю В. Даля, «предрассуждение или предрассудок – предубеждение, твердое понятие, мнение, убеждение о деле, которое не довольно знаешь; мнение превратное или одностороннее, ложное, поверье, суеверие». В общем, понятно: «пред» – зна-



чит «до», рассудок – это логика, попытка понять причину, то есть предрассудок – это то, о чем не рассуждают, а просто почему-то в это верят. Например, старейший тиреологический предрассудок гласит: «При «щитовидке» противопоказаны активное воздействие солнечного света и всякого рода физиопроцедуры». Как-то не очень хочется комментировать этот пассаж, поскольку за многие годы он уже набил оскомину. Тем не менее предрассудок продолжает жить и здравствовать, не сдавая позиций в отечественной медицине. Откуда он появился? Чем «провинилась» перед солнцем именно щитовидная железа? Почему не молочная, не предстательная или еще какая-нибудь? Похоже, тому, кто просто верит, что солнце вредно для щитовидной железы, эти вопросы не приходят в голову. Наверное, такого рода странные представления, помимо упомянутой оскомины, порой дают себя почувствовать доктором-избавителем, который чуть ли не снимает оковы с ни в чем не повинного пациента, последние 5–7 лет проводящего летний отпуск без моря в средней полосе. Давайте обсудим некоторые проблемы заместительной терапии гипотиреоза, в которых, на мой взгляд, можно усмотреть и очевидные предрассудки.

Есть ли у препаратов левотироксина побочные эффекты?

Возможно, кому-то такая постановка вопроса покажется странной. И тем не менее побочные эффекты – это эффекты (как правило, неблагоприятные), которые не относятся к прямым, то есть основным, ожидаемым нами от назначения того или иного препарата. Например, одним из побочных эффектов ингибиторов АПФ является сухой кашель. Отсюда возникает закономерный вопрос: могут ли быть побочные эффекты у препарата, который является абсолютным и точным аналогом эндогенного гормона? Очевидно, что у синтетических препаратов

L-T4 могут быть прямые закономерные эффекты тиреоидных гормонов, и эти эффекты, безусловно, могут быть неблагоприятными, но только в двух ситуациях: в случае передозировки (избыточной дозы) у пациента разовьется медикаментозный тиреотоксикоз со всеми его возможными осложнениями, при недостаточной же дозе у пациента будет сохраняться гипотиреоз, опять же со всеми его неблагоприятными последствиями. Таким образом, в ситуации, когда мы не допустили ни передозировки, ни недостаточности дозы, ожидать каких-либо неблагоприятных эффектов вряд ли приходится. О дозе же L-T4 с очень высокой точностью свидетельствует уровень ТТГ. Может ли у пациента быть передозировка L-T4, несмотря на нормальный уровень ТТГ? Таких данных нет, более того, даже данные о том, что экзогенный (не эндогенный!) субклинический тиреотоксикоз, за исключением отдельных групп лиц, имеет выраженные отдаленные неблагоприятные эффекты, принимаются не всеми. Проблема сохранения некоего дефицита тиреоидных гормонов у пациентов с гипотиреозом на фоне монотерапии L-T4, несмотря на нормальный ТТГ, вряд ли относится к вопросу о том, есть ли побочные эффекты у L-T4.

Таким образом, можно заключить, что основной проблемой заместительной терапии L-T4 являются не побочные эффекты, которых у полного аналога эндогенного гормона быть не может по определению, а подбор адекватной дозы L-T4, то есть недопущение прямых эффектов избыточной гормонотерапии и недостаточности этих прямых эффектов, которые по сути означают гипотиреоз.

L-T4 вызывает побочные эффекты даже при нормальном ТТГ

Это представление очень распространено, при этом не только среди пациентов и врачей других специальностей, но и у эндокринологов. Примеров тому масса: самый простой из них – снижение дозы L-T4

при возникновении у пациента с гипотиреозом каких-то сердечно-сосудистых заболеваний, вопреки нормальному уровню ТТГ, но об этом ниже. Есть куда более экстравагантные теории, например, о том, что при приеме L-T4 развивается остеопороз (чаще это формулируется как «вымывается кальций»). Еще пример: при приеме L-T4 возникают «проблемы с желудком», а если они есть или возникли – его нужно принимать не натощак, а после еды. Продолжать можно долго, начиная с того, что L-T4, назначенный во время беременности, подавит развитие ЩЖ у плода, заканчивая тем, что он чуть ли не канцерогенен. Генез всех этих теорий разнороден, однако возможные объяснения причин их возникновения я бы разделил на две группы.

А. Тироксин – гормон, при этом L-T4 – наиболее часто используемый гормональный препарат в клинической медицине. Как известно, по числу выписываемых на него рецептов L-T4 входит в первую десятку среди всех рецептурных препаратов. Поскольку эндокринология – наука молодая, так уж получилось, что все связанное с «гормонами» многим представляется чем-то таинственным, магическим и непостижимым. Хотя сложно представить себе более четко структурированную область медицины, чем тиреологическая, в которой в ходу три-четыре лекарственных препарата и три-четыре метода исследования, всего два объема оперативного вмешательства и терапия радиоактивным йодом в придачу. Тем не менее концепция, что у пациента «все от гормонов», из которых наиболее часто назначаемым является именно L-T4, продолжает жить. Отсюда, на мой взгляд, истории про «проблемы с желудком».

Б. Куда сложнее проблема подмены понятий передозировки и побочных эффектов L-T4, то есть восприятия возможных явлений передозировки как побочных эффектов. Имеется в виду, что появление у пациента каких-то неспецифических симптомов, ко-

эндокринология



торые даже отдаленно сходны с таковыми при медикаментозном тиреотоксикозе, зачастую воспринимается именно как передозировка вопреки тому, что у пациента нормальный уровень ТТГ. То есть, по данным определения уровня ТТГ, у пациента нет передозировки, но «побочные эффекты» все равно есть. Проблема эта сложнее, поскольку нужно иметь определенную уверенность в себе и авторитет, чтобы сделать заключение о том, что имеющиеся у пациента симптомы, в связи с нормальным уровнем ТТГ, обусловлены чем угодно другим, но не передозировкой L-T4. Тем не менее почти уверен: весомое число эндокринологов, которые, казалось бы, вооружены определенными знаниями о физиологии ЩЖ и имеют опыт лечения гипотиреоза, рефлекторно снижают дозу L-T4, например, в ситуации, когда пациент с гипотиреозом и нормальным уровнем ТТГ предъявляет жалобы на нервозность и раздражительность. Возникает вопрос: хорошим ли средством является субклинический гипотиреоз, в который мы вводим пациента, а также его нервную систему и клетки эндотелия, для лечения нервозности, присущей очень многим? Зачастую такого рода решения принимаются под давлением пациентов, большинство из которых осведомлены о возможных последствиях передозировки L-T4. Так или иначе, как по нашим, так и по зарубежным данным, около 20% пациентов с гипотиреозом, которые уже получают терапию L-T4, находятся в состоянии субклинического или даже явного гипотиреоза, то есть по той или иной причине получают неадекватно низкие дозы L-T4. Клиническая медицина, конечно, не точная наука, не математика, и в работе с пациентом есть очень много субъективных моментов, которые в идеале встраиваются в понятие клинического мышления. Тем не менее мы вооружены и объективной информацией, к которой относится показатель уровня ТТГ, позволяющий куда более точно

оценить принимаемую пациентом дозу L-T4, чем анализ его самочувствия.

Заместительную терапию у всех пациентов нужно обязательно начинать с малых доз

Идеология назначения L-T4 с малых доз базируется на том и, пожалуй, только на том, что, если пациент до постановки диагноза *длительно* находился в состоянии *выраженного* гипотиреоза, происходит сенсibilизация тканей и клеток к T4 и назначение сразу всей дозы L-T4 приведет к побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы. Сразу хотелось бы заметить: напрямую никто сенсibilизацию миокарда к T4 в условиях гипотиреоза не изучал, и эта модель во многом носит умозрительный характер и базируется на опыте того, что, действительно, часть пациентов на фоне начала терапии L-T4 начинает предъявлять подобные жалобы. Тем не менее эта концепция – «тише едешь – дальше будешь» – вошла во все руководства, правда, в последнее время с одной оговоркой – она оправдана лишь у пациентов *пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией*. Сделать такой вывод позволили исследования, показавшие, что у большинства пациентов, не относящихся к этой группе, начало терапии сразу с полной заместительной дозы сопряжено с какой-либо симптоматикой не чаще, чем в контрольной группе. Более того, есть еще одна оговорка – концепция «тише едешь – дальше будешь» не имеет смысла, если у пациента *нет длительного анамнеза гипотиреоза*. Например, если вчера у пациента удалена *вся (!)* ЩЖ по поводу болезни Грейвса или рака ЩЖ и перед операцией пациент находился в состоянии эутиреоза, то начало заместительной терапии с малых доз L-T4 лишено смысла даже вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии. Если вчера у пациента был эутиреоз и ему проведена тиреоидэктомия, назначение маленькой дозы L-T4 неизбежно

приведет к гипотиреозу, вводить в который пациента нет никакой необходимости. Тут не работает теория сенсibilизации миокарда, поскольку у пациента не было до тиреоидэктомии сколь-нибудь длительного эпизода тиреотоксикоза. Если же в этой ситуации будет назначена полная заместительная доза L-T4, пациент останется в эутиреоидном состоянии, в котором и был до операции, тонкий же подбор дозы осуществится спустя несколько месяцев, в соответствии с уровнем ТТГ.

Назначение L-T4 с малых доз всем пациентам, у подавляющего большинства которых в этом нет особой необходимости, казалось бы, безобидно. Куда спешить? При выявлении гипотиреоза у беременной женщины спешить, очевидно, есть куда, поэтому необходимость назначения сразу полной заместительной дозы L-T4 в этой ситуации не вызывает особых возражений. Но куда спешить во всех остальных случаях? Ну, достигнет пациент эутиреоидного состояния на несколько месяцев позже! Жизнь ведь длинная, и L-T4 все равно надо принимать постоянно. Но некоторые контраргументы все же есть. Во-первых, почему пациент должен пребывать еще несколько лишних месяцев в состоянии гипотиреоза, когда есть возможность гораздо быстрее нормализовать уровень тиреоидных гормонов в крови? Во-вторых, если врач начинает избыточно акцентировать внимание пациента на том, что лечение обязательно нужно начинать с минимальных доз, поскольку если поспешить, неотвратимо разовьются некие тяжелейшие побочные эффекты, пациент начинает настораживаться, интересоваться тем, какие именно побочные эффекты может вызвать L-T4, начинает скрупулезно вчитываться в инструкцию. В итоге у определенной, и немалой, части пациентов эти «побочные эффекты» неизменно развиваются и пациент, которому всю жизнь придется принимать этот препарат, приобретает предубеждение, что его организм L-T4 «плохо переносит».



сит», у него появляется свое видение того, что есть «маленькие», а что есть «большие» дозы и т.д. На мой взгляд, очень важно начать лечение правильно, поскольку, как показывает практика, разрушать предубеждения пациентов, которые формируются годами, очень сложно. Именно так и появляются случаи, когда, несмотря на назначение «больших» доз L-T4, никак не удается добиться нормализации уровня ТТГ. Практически в каждой второй аудитории задается вопрос о том, что делать с пациентом, которому мы назначаем 300–400 мкг L-T4, а уровень ТТГ сохраняется больше 20 мЕд/л. Как выясняется путем длительных многомесячных разбирательств, такие ситуации практически в 95% случаев связаны с тем, что пациент не принимает или неадекватно принимает препарат.

Доза L-тироксина должна быть как можно меньше

С этим сложно поспорить, но если только добавить: она должна быть минимально необходимой для достижения целевого уровня ТТГ. Целевой уровень ТТГ для заместительной терапии гипотиреоза составляет 0,4–4,0 мЕд/л, для беременных женщин – менее 2,5 мЕд/л, при этом последний, так называемый низконормальный, уровень последние годы обсуждается в качестве целевого и для всех остальных пациентов, хотя реальная доказательная база для этого пока недостаточна. Титрационный шаг для подбора заместительной терапии гипотиреоза составляет 12,5–25 мкг; в реальной клинической практике, с учетом имеющихся у нас препаратов, – 25 мкг, что в подавляющем большинстве случаев оказывается вполне достаточным для подбора адекватной дозы L-T4. Если проанализировать данные фармацевтических компаний об «излюбленных» дозировках L-T4, то есть чаще всего назначаемых нашими эндокринологами, окажется, что препарат в дозе 25 мкг в одной таблетке пользуется завидной популярностью, не сильно уступая дозам в 50 и 100 мкг.

В каких ситуациях рационально назначать L-T4 в такой дозе? Попытаюсь это представить, поскольку сам предпочитаю назначение L-T4 в другом диапазоне доз. Во-первых, это начало заместительной терапии гипотиреоза у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей сердечной патологией. Во-вторых, лечение гипотиреоза у маленьких детей (правда, у них это заболевание встречается очень редко). В-третьих (с достаточной большой, на мой взгляд, натяжкой), терапия L-T4 в рамках схемы «блокируй и замещай» при лечении болезни Грейвса. В-четвертых, может быть, субклинический гипотиреоз у отдельных пациентов с небольшой массой тела. В реальной клинической практике, как мне представляется, достаточные обоснования есть только для первых двух ситуаций, а с учетом того, что в первой из них доза будет постепенно увеличена до существенно большей, а вторая встречается крайне редко, популярность L-T4 в дозе 25 мкг не вполне понятна.

Что такое «большая» доза L-T4?

Очень часто приходится слышать фразу: «Пациент получает большие (слишком большие) дозы L-T4». Возникает вопрос: что подразумевается под «большими» дозами, а что под «малыми»? Если пациент с гипотиреозом весит 100 кг и ему назначается 150 мкг L-T4, это большая доза или маленькая? На мой взгляд, это его заместительная доза, поскольку расчет 1,6 мкг L-T4 на килограмм веса дает именно 150 мкг и даже больше. Если женщина с гипотиреозом весит 70 кг, она будет получать около 125 мкг L-T4 в день, а если у нее наступает беременность, мы увеличим дозу примерно на 50 мкг, не дожидаясь чего бы то ни было, а сразу после того, как узнаем, что беременность наступила. Таким образом, она будет получать 175 мкг. Все перечисленные дозы многие почему-то воспринимают как «большие», а меня, когда я говорю о необходимости их назначения, – как сторонника «больших»

доз. Иногда приходится слышать: «Мы такие большие дозы не назначаем!» – или даже: «Мы боимся назначать такие большие дозы!» Но почему? Ведь все эти дозы расчетные, и этот нехитрый расчет дозы L-T4 для различных ситуаций приведен в большинстве руководств по эндокринологии. В качестве примера хотелось бы указать на то, что во многих европейских странах зарегистрирована дозировка 300 мкг L-T4 в одной таблетке. Вряд ли фармацевтические компании стали бы себе в убыток производить препарат, если он не востребован. Кто будет кандидатом на получение такой дозы L-T4? Их будет немного: представим мужчину весом 130 кг, которому необходимо назначить супрессивную терапию с целью лечения высокодифференцированного рака ЩЖ. Когда при таком большом весе нужно добиться поддержания уровня ТТГ ниже 0,1 мЕд/л, может понадобиться именно доза L-T4 300 мкг. По-другому выглядит ситуация, когда пациент получает *неадекватно* высокую дозу, то есть ту дозу, которая многократно отличается от расчетной. Уже обсуждался вопрос о том, когда пациенту среднего телосложения назначается 300–400 мкг и более L-T4, поскольку ни эти, ни меньшие дозы никак не могут привести в норму уровень ТТГ. Для этого на самом деле расчетная доза и существует – то есть для того, чтобы примерно сориентироваться в отношении адекватности реально принимаемой дозы L-T4. Таким образом, «большие» и «малые» дозы L-T4, так же как и «большие» и «малые» узлы в ЩЖ, скорее, понятия из медицинского сленга, в то время как доза L-T4 может быть расчетной, заместительной, супрессивной, адекватной, а также неадекватно низкой или неадекватно высокой.

«Стандартные» дозировки

Стандартными принято считать дозы L-T4 в 50 и 100 мкг. Почему? Потому что на протяжении мно-

эндокринология



гих десятилетий таблетированные препараты именно с такими дозировками были представлены на рынке СССР, а в дальнейшем РФ. В общем, действительно, доза в 100 мкг примерно соответствует заместительной для женщины среднего телосложения, а именно женщины чаще всего и болеют гипотиреозом. Сложно судить о том, какая часть продаваемого в стране L-T4 уходила на собственно гипотиреоз, а какая – на все остальное. Под всем остальным имеются в виду «излюбленные» показания к назначению L-T4 тех лет: аутоиммунный тиреоидит («для снижения антител») и узловый зоб («для уменьшения размера узлов»). И в том и в другом случае логика дозирования препарата относилась скорее к категории искусства, результатом которого, совершенно очевидно, не было ни снижение антител, ни рассасывание узлов. Тем не менее дозировки в 50 и 100 мкг вошли в привычку.

Но давайте исходить из того, что L-T4 – препарат с очень узким терапевтическим диапазоном, то есть минимальное изменение дозы может привести к выходу ТТГ за референсный диапазон, не говоря уже о ситуации, когда мы рассуждаем о низконормальном целевом уровне ТТГ. Ведь не существует неких «стандартных» доз инсулина – эта доза всегда будет не только индивидуальной, но и соответствующей конкретной ситуации. То есть всех пациентов, принимающих L-T4, невозможно «причесать под гребенку» всего двух дозировок – их значительно больше. Более того, L-тироксин уже есть на рынке в многочисленных дозировках в одной таблетке (50, 75, 100, 125 и 150 мкг), и именно это обеспечивает его наиболее точное дозирование. Удобство множественных дозировок сложно переоценить – это существенно облегчает жизнь и пациенту, для которого нет необходимости в делении таблеток, и врачу, который может точно и индивидуально подобрать заместительную терапию.

Тем не менее зачастую приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациент получает в интермиттирующем режиме по 50 и 75 мкг (через день), при этом 75 мкг – это полторы таблетки 50 мкг. Помимо сомнительности такого назначения с клинической позиции (не помню случаев, когда ситуацию нельзя было решить назначением какой-то одной дозы), его явной нефизиологичности (ЩЖ все семь дней в неделю работает одинаково), оно представляет собой почти неразрешимую задачу для пациента, который, едва проснувшись, должен решать, сколько таблеток ему принимать сегодня, и вспоминать, сколько он принял вчера. Таким образом, обращаемся к разным дозировкам L-T4, которые доступны на нашем фармацевтическом рынке.

Дозу L-тироксина нужно снижать при появлении любых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, несмотря на нормальный уровень ТТГ

Представим, что у пациента, который многие годы получает заместительную терапию по поводу гипотиреоза, развивается инфаркт миокарда. Пациент получал 125 мкг L-T4 на протяжении 8 лет, и на этой дозе у него был стабильно нормальный уровень ТТГ. Нетрудно догадаться, что произойдет с дозой L-T4 (либо даже с самим L-T4), когда пациент поступит в отделение реанимации. Доза, конечно, в подавляющем большинстве случаев будет снижена, либо препарат вообще будет временно отменен, при этом сделает это зачастую приглашенный по такому случаю эндокринолог. Есть ли в этом логика? Основной аргумент – T4 повышает потребление миокардом кислорода, поэтому его нужно отменить при инфаркте. Первое, что приходит в голову в качестве контраргумента: а если инфаркт миокарда произойдет у пациента без гипотиреоза с нормальным ТТГ, ни у кого же не возникнет идеи назначить ему тиреостатики, чтобы вызвать у него

гипотиреоз! Для чего тогда вызывать гипотиреоз снижением принимаемой вот уже на протяжении 8 лет дозы L-T4 или вообще отменой препарата? Далее – допустим, мы отменим этому пациенту L-T4. Когда в этой ситуации произойдет снижение уровня T4 в крови с учетом того, что время полужизни препарата – 7 дней? Совершенно очевидно, что не сразу, а через неделю, как раз тогда, когда опасность будет уже позади.

Есть, правда, один мощный аргумент, с которым сложно поспорить. В инструкции к L-T4 в разделе «Противопоказания» можно увидеть: «острый инфаркт миокарда». Честно говоря, не знаю, как воспринимать эту информацию? Как ее интерпретировать? Откуда она появилась? По сути дела, это призыв отменить L-T4 тому самому пациенту, который 8 лет принимал 125 мкг L-T4 по поводу гипотиреоза!

Инструкции к препаратам, конечно, редко безгрешны, и редкий клиницист будет вполне доволен инструкцией к препарату, который он знает вдоль и поперек. В этой инструкции есть явное противоречие: если гипотиреоз является *абсолютным показанием* для назначения L-T4, а инфаркт миокарда – противопоказанием, на что в этой ситуации ориентироваться? Может быть, имелось в виду, что если гипотиреоз впервые диагностирован у пациента с инфарктом миокарда, ему не нужно назначать L-T4 в остром периоде? И тут есть некая неувязка: представим пациента с тяжелым гипотиреозом (совсем низкий T4) и инфарктом миокарда. Как поступать в этой ситуации? А если представить ситуацию, что инфаркт миокарда произошел у пациента в микседематозной коме? Лечить кому или ждать, когда стабилизируется миокард? Кроме того, следует заметить: согласно большинству рекомендаций, в острых состояниях, таких как инфаркт миокарда, проведение оценки функции ЩЖ вообще не рекомендуется, поскольку высокая вероятность ошибочной трактов-



ки полученных данных в связи с развитием синдрома «эутиреоидной патологии».

До сегодняшнего дня не проводились исследования, которые бы сравнивали прогноз пациентов с инфарктом миокарда и гипотиреозом в зависимости от показателей, характеризующих функцию ЩЖ. Есть данные о том, что хронически существующий субклинический и явный тиреотоксикоз характеризуется повышением сердечно-сосудистой смертности. Но ведь есть и данные о том, что даже субклинический гипотиреоз сопровождается атерогенными изменениями липидного спектра и повышением риска смерти от ИБС и других проявлений атеросклероза.

Вернемся к пациенту, получающему 125 мкг L-T₄. В его случае, в соответствии с условиями задачи, мы уверены в том, что у него эутиреоидное состояние, поскольку у него нормальный ТТГ. Есть ли у нас, исходя из этого, основания для снижения дозы L-T₄ или его отмены? По мнению автора этой статьи, их нет.

Инфаркт миокарда – ситуация ургентная, угрожающая жизни, и когда она возникает, порой забывается не только L-T₄, но и многие другие препараты. В конце концов, если нашему пациенту и снизят дозу L-T₄, это, хотя и лишено достаточной логики, вряд ли навредит ему серьезным образом, поскольку со временем доза вновь будет увеличена. Куда чаще происходят и наносят более серьезный вред пациенту другие ситуации, назовем их, в противоположность острым, хроническими. В первую очередь речь идет о пациентах с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например с гипертонической болезнью, которая в общей массе плохо компенсируется и сопровождается гипертоническими кризами или как минимум значительными перепадами артериального давления. Это пациенты среднего и пожилого возраста, у которых гипотиреоз чаще всего и встречается. Есть ли основания не назначать таким

пациентам адекватную дозу L-T₄, которая обеспечит поддержание нормального уровня ТТГ? И есть ли основания для того, чтобы такие пациенты пребывали в состоянии некомпенсированного гипотиреоза? Следует напомнить: даже субклинический гипотиреоз как минимум у части пациентов сопровождается дислипидемией и диастолической дисфункцией левого желудочка, а это еще два фактора сердечно-сосудистого риска, которые в данном случае добавятся к мощнейшему третьему – к артериальной гипертензии. То же самое относится и к другой сердечно-сосудистой патологии: на сегодняшний день отсутствуют данные о том, что состояние хронического гипотиреоза улучшает прогноз для таких пациентов. Безусловно, медикаментозный тиреотоксикоз для таких пациентов весьма неблагоприятен, но, как уже говорилось, не надо смешивать понятия передозировки L-T₄ и его так называемых «побочных эффектов» при нормальном уровне ТТГ. Итак, эутиреоидное состояние, о котором с высокой точностью свидетельствует нормальный уровень ТТГ, имеет преимущества для всех групп пациентов, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии.

Дозу L-T₄ необходимо снижать в теплое время года

Как-то даже неудобно писать об этом, но пришлось столкнуться с тем, что именно так представляла себе заместительную терапию гипотиреоза один молодой эндокринолог, которая по причине своего возраста никак не могла застать эпоху тиреоидина и подбора его дозы по пульсу. Поразительно, что предания, передаваемые из уст в уста, столь устойчивы и на них абсолютно не влияет тот факт, что такого рода рекомендации невозможно найти ни в одном руководстве по эндокринологии последних лет двадцати. Совершенно очевидно: эта история могла иметь право на существование в эпоху тиреоидина,

когда не было возможности определять уровень ТТГ.

Легенда о том, что летом от L-T₄ пациент плохо переносит жару, а зимой лучше переносит холод, если дозу увеличить, приобрела ряд весьма выразительных вариаций. Так, в одном из городов за полярным кругом я столкнулся с представлением о том, что доза L-T₄ должна увеличиваться в полярный день, а снижаться в полярную ночь. Есть смутное ощущение, будто в этой истории есть какие-то отзвуки того, что «для щитовидки вредно солнце». Но почему все это столь актуально за полярным кругом?

Сюда же примыкают, признаться, уже почти ушедшие рекомендации о перерывах в приеме L-T₄, например, по субботам. Но они каким-то образом модифицировались в назначение L-T₄ в разных дозах через день (день – 50 мкг, день – 75 мкг и т.п.).

Итак, основаниями для изменения дозы L-T₄ являются отклонение уровня ТТГ либо такое физиологическое состояние, как беременность, при наступлении которой дозу L-T₄ нужно увеличить примерно на 40–50%. Заместительная терапия подразумевает прием L-T₄ в одной и той же дозировке ежедневно, поскольку в норме ЩЖ день ото дня вырабатывает примерно одинаковые количества гормона. Такой подход имеет хорошее теоретическое обоснование и, что не менее важно, очень удобен для пациента.

Гипотиреоз сложно компенсировать Закончить хотелось бы именно этим вопросом, поскольку, как упоминалось выше, именно это представление продолжает определять многие подходы к патологии ЩЖ. Начать хотелось бы немного издали – с того, что человеческой психологии в целом свойственно объяснять невозможность решить какой-то вопрос или проблему не собственным несовершенством или несостоятельностью, а особенностями сложившейся ситуации или непреодолимыми обстоятельствами. Когда мы не можем

эндокринология



решить какую-то клиническую проблему, внутренне мы склонны списывать ее на некое «коварство болезни». Когда же мы ее решили, но пациент остался недоволен, мы склонны воспринимать это как некую психологическую особенность пациента. Есть, конечно, масса промежуточных вариантов и ситуаций.

Продолжает бытовать мнение, что гипотиреоз компенсировать очень сложно. Для того чтобы разобрать эту проблему, предлагаю отдельно рассмотреть две ее составляющие: сложность приведения уровня ТТГ у пациента с гипотиреозом в норму и сложность добиться того, чтобы пациент с гипотиреозом в полной мере чувствовал себя совершенно здоровым человеком.

Итак, *сложно ли привести у пациента с гипотиреозом в норму уровень ТТГ*, который является основным критерием адекватности заместительной терапии? По мнению автора этой статьи, в подавляющем большинстве случаев это сделать несложно, то есть подбор дозы L-T4 относительно прост. Трудности с подбором терапии L-T4 в подавляющем большинстве случаев, как показывает практика, обусловлены активным сопротивлением пациентов рекомендациям врачей. Сломить это сопротивление в наших силах: для этого нужно потратить много времени на работу с пациентом. К сожалению, в наших условиях колоссальной перегруженности эндокринологов, дефицит которых испытывают все без исключения регионы, возможность кропотливой индивидуальной работы значительно ограничена. Что в этих условиях говорить о куда более сложном подборе сахароснижающей терапии? Все-таки большинству пациентов с гипотиреозом достаточно дать внятные и четкие рекомендации по приему L-T4, и этого будет вполне достаточно. Тем не менее в общей массе пациентов с гипотиреозом до 20% больных имеют в той или иной мере повышенный уровень ТТГ.

Даже в условиях возможности индивидуальной работы с пациентами у небольшой части из них – не более 1–2% – вопреки любым усилиям уровень ТТГ будет не нормальным, а повышенным. Как показывают проведенные нами исследования, речь чаще всего идет о пациентах, имеющих непримиримо стойкий «свой взгляд» на проблему, когда любые попытки переубеждения остаются безрезультатными.

Более сложным представляется вопрос о том, все ли пациенты, получающие заместительную терапию L-T4 по поводу гипотиреоза с поддержанием нормального ТТГ, в полной мере ощущают себя здоровыми людьми, которых, кроме необходимости каждое утро принимать таблетку L-T4, ничто не беспокоит. Сразу хотелось бы заметить: сама постановка вопроса о том, что в современном мире человека в том возрасте, в котором чаще всего встречается гипотиреоз, может ничто не беспокоить со стороны здоровья, уже кажется абсурдной. Как известно, более 15% взрослых с нормальной функцией ЩЖ предъявляют те или иные неспецифические жалобы, которые, тем или иным образом, можно связать с гипотиреозом. Что же говорить о пациентах, уже получающих заместительную терапию L-T4 и осознающих себя больными? Но это лишь одно из объяснений, которого, однако, уже хватило бы, чтобы истолковать неудовлетворенность своим самочувствием примерно 10% пациентов с гипотиреозом, вопреки нормальному уровню ТТГ. Ряд других возможных объяснений приведен в начале этой статьи.

Отсюда логично вытекает вопрос: насколько правомерно считать послеоперационный (или после терапии I¹³¹) гипотиреоз оптимальным исходом лечения болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба и рака ЩЖ? Эта проблема на протяжении многих лет обсуждалась в публикациях журнала «Клиническая и экспериментальная тиреоидология» и

других отечественных изданий. Да, действительно, было бы замечательно, если бы у нас была возможность считать оптимальным другой исход лечения этих заболеваний, но, увы, на уровне современных знаний и технологий лучшего исхода, чем стабильная компенсация гипотиреоза на фоне адекватной заместительной терапии современными препаратами L-T4 под контролем уровня ТТГ, добиться не удастся.

Заключение

Методологический прогресс, заключающийся в разработке концепции доказательной медицины, и появление новых медицинских технологий потребовали переосмысления многих устоявшихся позиций в клинической медицине. Появление новых лекарственных препаратов и лабораторных параметров, которые применяются для контроля заболеваний, зачастую рушит многие выработавшиеся десятилетиями позиции, казавшиеся до этого неизменными. В тиреоидологии основными событиями, которые произошли во второй половине и конце XX века и кардинально изменили наше отношение ко многим заболеваниям ЩЖ, явились разработка современных методов гормонального анализа с использованием высокочувствительных тестов для определения уровня ТТГ и внедрение в практику современных синтетических препаратов L-T4. В итоге лечение гипотиреоза по праву стало считаться «золотым стандартом» заместительной терапии в эндокринологии. По современным представлениям, заместительная терапия гипотиреоза подразумевает ежедневный прием таблетированного L-T4 в индивидуально подобранной дозировке, при этом стойкое поддержание в норме основного контрольного параметра – уровня ТТГ – надежно обеспечивает безопасность пациента в плане развития осложнений как передозировки (медикаментозный тиреотоксикоз), так и недостаточности дозы L-T4 (декомпенсация гипотиреоза). ⑤