НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, Н.А. Огнева, Н.В. Мазурина

ФГУ “Эндокринологический научный центр”, Москва

Е.А. Трошина — доктор мед. наук, профессор заведующая отделением терапии и патологии метаболизма ФГУ “Эндокринологический научный центр”; М.Ю. Юкина — научный сотрудник отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ “Эндокринологический научный центр”; Н.А. Огнева — аспирант отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ “Эндокринологический научный центр”; Н.В. Мазурина — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ “Эндокринологический научный центр”

Обзор посвящен влиянию тиреотоксикоза и гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему и риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Также обсуждаются особенности заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов у пациентов с кардиальной патологией.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреотоксикоз, левотироксин, сердечно-сосудистые заболевания.

Thyroid function disorders and cardiovascular system

E.A. Troshina, M.Y. Yukina, N.A. Ogneva, N.V. Mazurina

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

The effects of hyperthyroidism and hypothyroidism on cardiovascular system and cardiovascular events mortality risk is reviewed in this article. Also the problems of levothyroxine replacement in hypothyroid patient with cardiovascular diseases are discussed.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, levothyroxine, cardiovascular diseases.

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) нередко сопровождаются изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. И гипотиреоз, и тиреотоксикоз повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что успешное лечение манифестных форм тиреотоксикоза и гипотиреоза значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов, вопрос же о необходимости лечения субклинических форм тиреотоксикоза и гипотиреоза остается спорным. В настоящем обзоре изложены данные о влиянии нарушений функции ЩЖ на сердечно-сосудистую систему.

Сердечно-сосудистые осложнения и смертность от них при тиреотоксикозе

Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. Несмотря на возможность его успешного лечения, влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему остается важнейшей проблемой как при выявле-

нии заболевания, так и во время его лечения. Кроме того, имеются данные об отдаленных последствиях тиреотоксикоза. Наиболее частыми кардиальными симптомами тиреотоксикоза являются сердцебиение, сниженная работоспособность, одышка при физической нагрузке [37]. Хотя все эти изменения присутствуют у большинства больных, на первый план по клинической значимости выходит фибрилляция предсердий (ФП) [9], которая развивается у 5–15% пациентов [26]. Этот процент выше среди пожилых больных и пациентов с имеющимся или предполагаемым органическим поражением сердца [44]. Несмотря на то что существует явная связь между тиреотоксикозом и ФП, при обследовании больных с впервые выявленной ФП манифестный тиреотоксикоз встречался достаточно редко (менее 1%) [38].

При эффективном лечении тиреотоксикоза синусовый ритм чаще всего восстанавливается. Если ФП дебютировала на фоне тиреотоксикоза, у 50% больных возможно самостоятельное восстановление синусового ритма в течение нескольких месяцев после достижения эутиреоза [43]. У больных с пред-

Для корреспонденции: Трошина Екатерина Анатольевна — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Эндокринологический научный центр; тел. 8(495) 124-35-02; e-mail: troshina@inbox.ru

шествующим заболеванием сердца или более длительным течением ФП синусовый ритм восстанавливается гораздо реже [44]. Если же синусовый ритм самостоятельно не восстановился, медикаментозное лечение и электрическую кардиоверсию можно применять только после достижения стойкого эутиреоидного состояния [36].

Фибрилляция предсердий сопровождается повышением риска тромбоэмболии особенно по большому кругу, что требует назначения антикоагулянтной терапии. [57]. В ряде работ [5] изучалась частота тромбоэмболии сосудов большого круга кровообращения у пациентов с тиреотоксикозом, осложненным ФП. В одно из таких исследований было включено 142 пациента с тиреотоксикозом. Тромбоэмболия была отмечена у 12 из 30 больных с ФП (40%) и ни у одного пациента с синусовым ритмом (112 пациентов). При этом ФП развивалась у пациентов более старшего возраста (средний возраст пациентов с фибрилляцией предсердий составил 56 лет, больных с синусовым ритмом — 39 лет).

В другом ретроспективном исследовании, включившем 610 пациентов с тиреотоксикозом, было показано, что возраст сам по себе является основным фактором риска тромбоэмболий. Такие результаты могут быть связаны с относительно небольшим числом больных, у которых имелаась ФП [46]. Тромбоэмболия в этом исследовании была отмечена у 12 больных (13%) с ФП и у 15 из 519 пациентов с синусовым ритмом (2,9%). В течение первого года наблюдения частота нарушений мозгового кровообращения в обеих группах оказалась выше, чем в общей популяции того же возраста. Таким образом, согласно полученным данным, тромбоэмболии встречаются чаще при ФП, осложнившей тиреотоксикоз, чем при ФП без тиреотоксикоза, не связанной с ревматическими заболеваниями сердца. Но все же нельзя дать точный ответ на вопрос: одинаков ли риск тромбоэмболии у пациентов с ФП на фоне тиреотоксикоза и пациентов с ФП без нарушения функции ЩЖ [26]?

Кроме описанного выше влияния ФП при тиреотоксикозе на тромбоэмболические осложнения, в нескольких исследованиях оценивался уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений при тиреотоксикозе [57, 65]. Так, в исследовании, включившем 1762 больных с тиреотоксикозом, которые получали лечение в США между 1946 и 1964 гг. (в 80% случаев терапию ^{131}I), за 17,2 года наблюдения был отмечен достоверный рост смертности от разных причин (стандартизованное отношение смертности (СОС) 1,3, 95% ДИ 1,2–1,4) и особенно увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (СОС 1,4, 95% ДИ 1,3–1,6) [27]. Сходное увеличение смертности было отмече-

но и авторами более крупного шведского исследования, которые наблюдали 10 552 больных в течение 15 лет (СОС 1,65, 95% ДИ 1,59–1,71) [30]. По данным Британского исследования, включившего когорту из 7209 больных с тиреотоксикозом, получавших лечение радиоактивным йодом с 1950 по 1989 гг. [25], также было отмечено достоверное повышение смертности от всех видов сердечно-сосудистой патологии и нарушений мозгового кровообращения. Превышение ожидаемой смертности от атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга наблюдалось чаще всего в первый год после терапии радиоактивным йодом, а затем уровень смертности снижался. Смертность была повышена во всех возрастных группах — от сердечно-сосудистой патологии умирали в основном лица, которым в момент лечения было больше 50 лет. Результаты данного исследования, указывающие на связь между смертностью и временем, прошедшим после лечения, а также на связь между смертностью и дозой ^{131}I (непрямой показатель тяжести тиреотоксикоза), свидетельствуют о том, что основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, является тяжесть тиреотоксикоза. Возможно, влияние тиреотоксикоза опосредуется за счет изменения сердечного ритма и сократительной функции сердца, а также усугубления уже имеющихся поражений клапанов, артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца (ИБС).

Распространенность субклинического тиреотоксикоза (СТ), по данным различных авторов, варьирует от 0,6 до 16% [14]. Наиболее распространенными причинами стойкого СТ являются функциональная автономия ЩЖ, токсические аденомы ЩЖ и, реже, болезнь Грейвса (БГ) [13, 19, 20]. В настоящее время рекомендуется выделять из когорты пациентов с СТ лиц, имеющих сниженный, но определяемый уровень ТТГ (0,1–0,4 мЕд/л), и лиц с неопределяемым уровнем ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) [61].

Сердечно-сосудистый риск при СТ связан как с кратковременными эффектами тиреоидных гормонов (электрофизиологические изменения), так и с долгосрочными эффектами (увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) и повышение работы сердца) [13, 55, 59].

По данным большинства исследований пациенты с СТ, как эндогенным [54], так и экзогенным [41], по данным суточного мониторирования ЭКГ имели более высокую частоту сердечных сокращений (ЧСС) и большую частоту суправентрикулярных нарушений ритма [13].

Наблюдение за пожилыми пациентами с СТ (средний возраст — 65 лет) выявило более высокую частоту ФП (28%) по сравнению с пациентами того

же возраста с эутиреоидным состоянием (10%) [52, 62]. В другом проспективном исследовании, продолжавшемся 10 лет, также было показано увеличение частоты ФП в 3 раза у лиц с СТ по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию ЩЖ [52].

При ретроспективном анализе оказалось, что риск возникновения ФП увеличивается примерно одинаково при манифестном и субклиническом тиреотоксикозе. Так, частота ФП составила 2,3% при нормальной функции ЩЖ, 13,8% — при манифестном тиреотоксикозе и 12,7 % — при СТ. Относительный риск по сравнению с пациентами с эутиреоидным состоянием составил 5,8 и 5,2 соответственно [4].

Наиболее распространенными аномалиями со стороны сердечно-сосудистой системы при СТ являются увеличение массы ЛЖ и нарушение его диастолической функции [41, 54]. Эти изменения, выявляемые при ЭхоКГ, в одинаковой степени характерны для экзогенного [41] и эндогенного [54] СТ.

К сожалению, стратифицированный анализ, согласно уровню ТТГ (0,1–0,4 мЕд/л или менее 0,1 мЕд/л), не проводился ни в отношении риска ФП, ни в отношении увеличения массы ЛЖ. Тем не менее риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для лиц с СТ (ТТГ < 0,5 мЕд/л) возрастает [45]. По данным 10-летнего наблюдения [11, 45] относительный риск смертности через 2 года составил 3,3, через 5 лет — 2,2.

Сердечно-сосудистые осложнения при гипотиреозе

Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный недостатком гормонов ЩЖ в организме. В этом случае происходят гемодинамические изменения, противоположные тем, которые отмечают при тиреотоксикозе, однако чаще всего они имеют меньше клинических проявлений [23, 36]. Наиболее характерными для гипотиреоза являются повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ДДЛЖ), снижение систолической функции ЛЖ и увеличение преднагрузки [12, 23, 36]. При манифестном гипотиреозе повышается риск развития атеросклероза, который связан с гиперхолестеринемией и повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [17].

Особый интерес представляет вопрос о взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом (СГ) и сердечно-сосудистой патологией [10]. Существует предположение, что даже незначительный дефицит тиреоидных гормонов может вызывать изменения липидного спектра, частоты и ритма сердечных сокращений, сократительной функции миокарда. Однако единой точки зрения на подходы к лечению боль-

ных с СГ, так же как и на эффективность терапевтических вмешательств, нет [16].

Субклинический гипотиреоз представляет собой небольшое снижение функции ЩЖ, характеризующееся нормальным содержанием тиреоидных гормонов в крови и повышением уровня ТТГ [61]. В качестве факторов, которые могут повышать риск развития ССЗ при СГ, рассматриваются повышение ОПСС, диастолическая артериальная гипертензия (АГ) [12, 23, 36], эндотелиальная дисфункция, а также нарушение коагуляции и повышение уровня провоспалительных маркеров [12, 15, 17].

Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ (ДДЛЖ) при СГ подтверждается результатами целого ряда исследований, в ходе которых выполнялась ЭхоКГ как в покое, так и при нагрузке [1, 67]. У пациентов с СГ наблюдаются более продолжительный период изоволемической релаксации и снижение скорости наполнения ЛЖ, что свидетельствует о нарушении диастолической функции [1, 67]. Эти изменения могут рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, поскольку в общей популяции ДДЛЖ ассоциируется с более высоким риском смертности [68].

Нарушение систолической функции миокарда левого желудочка (СФЛЖ) при гипотиреозе также находит подтверждение в большинстве работ [67]. Клиническим отражением этих гемодинамических нарушений являются снижение толерантности к физической нагрузке и одышка — наиболее частые симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом [35].

МРТ сердца с проведением 3D-реконструкции — метод, имеющий большую разрешающую способность, чем ЭхоКГ. При сравнении 30 женщин с СГ в исходе АИТ и 20 женщин без нарушения функции ЩЖ было также выявлено нарушение функции сердца. Конечный диастолический объем ЛЖ при СГ был снижен, а ОПСС (постнагрузка) повышено [47]. Таким образом, наиболее характерным нарушением функции сердца при СГ является ДДЛЖ, характеризующаяся нарушением диастолического расслабления и снижением наполнения ЛЖ [1, 32, 67].

В ряде исследований [42] было продемонстрировано повышение риска развития АГ при СГ, что связано с 3 основными факторами: повышением ОПСС, снижением эластичности стенок артерий и эндотелиальной дисфункцией [2, 12, 40, 42].

Сведения, касающиеся повышения уровня липидов крови при СГ, достаточно противоречивы [17, 50]. Так, по данным Викгемского исследования, СГ не сопровождается повышением уровня холестерина крови [63]. По данным исследования NHANES-III, уровень холестерина был выше при СГ, однако при

проведении статистического анализа, с учетом пола, возраста и этнической принадлежности, ассоциация между СГ и гиперхолестеринемией не подтвердилась [31]. В когорте больных, участвовавших в Роттердамском исследовании, уровень холестерина у женщин с СГ оказался даже несколько ниже, чем у женщин с эутиреоидным состоянием [29].

При анализе данных, полученных в результате одномоментного популяционного исследования лиц среднего возраста, с учетом поправок на возраст, было подсчитано, что повышение уровня ТТГ на 1,0 мЕд/л сопровождается увеличением уровня общего холестерина на 0,09 ммоль/л у женщин и на 0,16 ммоль/л у мужчин. Таким образом, СГ может способствовать повышению уровня общего холестерина примерно на 0,5 ммоль/л [8].

По данным Вауег и др. [6], у женщин с субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 5,5 мЕд/л) уровень ЛПНП был на 13% выше, чем у женщин без нарушения функции ЩЖ.

Несмотря на перечисленные выше возможные механизмы увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний, в популяционном исследовании Cardiovascular Health, включившем 3768 больных, не было выявлено различий в распространенности стенокардии, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или поражения периферических артерий у больных с СГ по сравнению со здоровыми лицами [16]. Похожие данные были получены в 20-летнем Викгемском исследовании [64]: не было выявлено связи между смертностью от различных причин, а также смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Также не было обнаружено корреляций с гипотиреозом, наличием антитиреоидных антител или повышенным уровнем ТТГ, определяемых в начале исследования. Аналогичные результаты были получены и в 10-летнем Британском исследовании, проведенном в выборке из 1191 пациента в возрасте старше 60 лет, в ходе которого изучали смертность от различных причин и от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от уровня ТТГ [45]. Если связь между низким уровнем ТТГ и повышенным уровнем смертности от различных причин и сердечно-сосудистых осложнений не вызвала сомнений, как было описано выше, то никакого влияния на смертность у больных с высоким уровнем ТТГ течение 10 лет выявлено не было.

В небольшом исследовании “случай—контроль” была выявлена связь между субклиническим гипотиреозом и поражением коронарных сосудов [24]. В крупном датском исследовании, в которое вошли 1149 женщин, была обнаружена связь между СГ и кальцификацией аорты, а также инфарктом миокар-

да (ИМ) [29]. Американские исследователи проследили сердечно-сосудистые события у 2730 участников когортного исследования The Health, Aging, and Body Composition Study в возрасте от 70 до 79 лет, у которых был нормальный уровень T_4 . В результате 4-летнего наблюдения была установлена связь СГ (ТТГ $\geq 7,0$ мМЕ/л) с повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности (СН), но не ИБС или смертностью [7, 49, 50]. В австралийском когортном 20-летнем исследовании The Busselton Health Study, включившем 2108 участников (средний возраст — 50 лет), напротив, показана роль СГ как фактора риска ИБС. При этом австралийские авторы подчеркивают, что кривые сердечных событий при эутиреозе и гипотиреозе в большинстве случаев стали расходиться только через 10 лет наблюдения [33]. Вызывают также интерес результаты норвежского исследования HUNT (Nord-Trøndelag Health Study). В данном проспективном когортном исследовании, включившем популяцию более 25 тыс. взрослых лиц, уровни ТТГ в пределах нормальных значений были положительно и линейно связаны с долгосрочным риском смерти от ИБС у женщин, но не у мужчин. Значит, относительно сниженная, но клинически нормальная функция ЩЖ может сопровождаться повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [3, 28].

Таким образом, результаты, касающиеся риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, при СГ довольно противоречивы, так же как нет веских аргументов в пользу целесообразности заместительной терапии при СГ.

Сердечно-сосудистые заболевания и заместительная терапия гипотиреоза

Хорошо известно, что следует с осторожностью назначать заместительную терапию $L-T_4$ больным с гипотиреозом и ИБС из-за риска прогрессирования стенокардии или возникновения ИМ. Тем не менее эти осложнения возникают редко, и, по данным крупных исследований, в которых пациенты, получающие лечение по поводу гипотиреоза, обследовались на предмет прогрессирования или появления стенокардии, у многих больных отмечалось уменьшение проявлений ИБС. Однако в одном из исследований было выявлено повышение летальности в ближайшие сроки после коронарного шунтирования у больных, получавших лечение $L-T_4$, по сравнению с теми, кто не получал лечения (5,9 против 2,6%; $p = 0,02$). В этом исследовании была обнаружена обратная зависимость между дозой $L-T_4$, уровнем T_4 крови и уровнем смертности среди больных, принимавших $L-T_4$ [69]. Это указывает на то, что неблагоприятный прогноз мог быть связан с недостаточной дозой заместительной терапии.

Необходимость компенсации манифестного гипотиреоза не вызывает сомнения, однако существующие рекомендации, касающиеся стартовой дозы L-T₄ при назначении заместительной терапии больным первичным гипотиреозом (ПГ), довольно разнообразны [48]. Большинство врачей придерживается принципа “Тише едешь — дальше будешь”, предпочитая минимальную начальную дозу препарата с последующим медленным ее титрованием. В то же время имеются сообщения о безопасности начала терапии с полной заместительной дозы L-T₄ (1,6–1,7 мкг/кг веса) [21].

Нидерландские авторы [51] провели первое в своем роде проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, оценивая эффективность и безопасность полной заместительной дозы L-T₄ (1,6 мкг/кг) в сравнении с начальной дозой 25 мкг у пациентов с первичным гипотиреозом. В данное исследование были включены 50 больных с впервые выявленным гипотиреозом (ТТГ > 4,2 мМЕ/л, св.Т₄ < 10 пмоль/л) без сопутствующей сердечной патологии. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — стартовая доза L-T₄ 1,6 мкг/кг (n = 25; возраст — от 25 до 86 лет (средний возраст — 47 лет)) или 25 мкг в сутки (n = 25; возраст — от 22 до 74 лет (средний возраст — 47 лет)). В группе, где лечение начиналось с 25 мкг, доза увеличивалась на 25 мкг каждые 4 нед, а после 24 нед от начала исследования каждые 12 нед с учетом уровней ТТГ и св.Т₄, вплоть до достижения нормальных значений этих показателей. “Ослепление” достигалось за счет применения растворимых форм левотироксина: использовались шприцы с различными концентрациями препарата (от 25 до 200 мкг/мл), которые выдавались больным с рекомендацией принимать 1 мл раствора на ночь. Клиническая оценка проводилась “ослепленным” врачом каждые 4 нед в течение 6 мес, а затем каждые 12 нед. Качество жизни оценивалось пациентом по 2 опросникам в начале лечения, через 12, 24 и 48 нед. На подготовительном этапе всем больным было проведено обследование для исключения ИБС: стандартная ЭКГ, велоэргометрия (ВЭМ) и добутиновая стресс-ЭхоКГ. Контрольная ВЭМ проведена через 12 и 24 нед терапии.

Базовые клинические и лабораторные характеристики между группами полной заместительной дозы (ПД) и низкой начальной дозы (ННД) не различались (ТТГ — 61 против 48 мЕД/л, св.Т₄ 7,2 против 8,2 пмоль/л соответственно). У всех пациентов исходный уровень ТТГ был выше 10 мМЕ/л. Ни у одного больного при выполнении ЭхоКГ в покое зон локальных нарушений сократимости не выявлено, так же как и при нагрузочных тестах не отмечено развития стенокардии или безболевой ишемии мио-

карда. Через 48 нед в группе ПД средняя доза L-тироксина увеличилась незначительно — с 128 (1,6 мкг/кг) до 139 мкг (1,7 мкг/кг). В то же время в группе ННД доза L-тироксина повышалась до 16-й недели, после чего осталась неизменной — в среднем 110 мкг (1,5 мкг/кг; p = 0,04) в сравнении с группой ПД. Через 4 нед средний уровень ТТГ в группе ПД нормализовался (4,2 против 26,7 мМЕ/л в группе ННД; p = 0,005), так же как и средние уровни св.Т₄ и св.Т₃. В целом эутиреоидное состояние было достигнуто через 4 нед у 13 пациентов группы ПД и одного из группы ННД, через 8 нед — у 19 и 3 пациентов соответственно, через 12 нед — у 19 и 9, через 16 нед — у 20 и 14, через 20 нед — у 20 и 18, через 24 нед — у 21 и 20. Тем не менее клинические симптомы и признаки ПГ, оцененные по 12-балльной шкале, так же как и качество жизни, через 24 нед от начала исследования между группами статистически не различались. По окончании исследования не было отмечено существенных различий в массе тела, частоте сердечных сокращений, артериальном давлении, уровнях липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и креатинфосфокиназы как по отношению к исходным значениям, так и между группами. За время наблюдения кардиальных осложнений, включая приступы тахикардии или стенокардии, в обеих группах не отмечено. При контрольной ВЭМ ишемических изменений миокарда или серьезных нарушений ритма не спровоцировано. Толерантность к физической нагрузке достоверно увеличилась только в группе ПД (p < 0,001). Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют в пользу возможности начинать терапию ПГ с полной заместительной дозы L-T₄ у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии сердца [39]. Такой подход является более удобным для больных и более рентабельным, поскольку не требует частого биохимического и клинического мониторинга, который используется в режиме минимальной стартовой дозы с последующим титрованием. Авторы подчеркивают, что полученные данные применимы только к пациентам без ИБС, в том числе при отсутствии безболевой ишемии миокарда.

Увеличивая частоту и силу сердечных сокращений, тиреоидные гормоны повышают потребность миокарда в кислороде, что может в условиях коронарной недостаточности ухудшить его кровоснабжение. Поэтому лечение больных гипотиреозом и сопутствующей кардиальной патологией, особенно ИБС, следует начинать с минимальных доз L-T₄ (12,5–25,0 мкг), постепенно увеличивая дозу на 12,5–25 мкг каждые 1–2 мес, до нормализации уровня ТТГ. Заместительную терапию проводят под контролем ЭКГ или мониторингирования ЭКГ по Хол-

теру, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии. На фоне приема L-T₄ у большинства больных отмечается положительная динамика, которая связана с улучшением сократительной функции сердца, уменьшением периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса [15]. Однако у ряда больных наблюдается ухудшение течения сердечной патологии, особенно ИБС, что может препятствовать подбору полной заместительной дозы L-T₄.

Заместительная терапия L-T₄ является стандартным лечением при гипотиреозе. В то же время хорошо известно, что, наряду с тироксином, ЩЖ вырабатывает T₃. Преимущества и недостатки комбинированной терапии гипотиреоза L-T₄ и L-T₃ по сравнению со стандартным лечением изучалось во многих исследованиях. В ходе небольшого исследования [22], включившего 28 женщин с ПГ, получавших тироксин не менее года, больные были рандомизированы на прием моно- либо комбинированной терапии в течение двух последовательных периодов времени по 8 нед каждый. В этот период времени все больные получали комбинированную терапию в повышенных дозах. Серия проведенных анализов и тестов не выявила никаких объективных преимуществ комбинированного лечения перед монотерапией. Однако больные при проведении опроса предпочитали комбинированную терапию. Пять [18, 53, 56, 60, 66] проведенных до этого похожих исследований также не выявили достоверных преимуществ комбинированной терапии гипотиреоза.

Список литературы

1. Aghini-Lombardi F., Di Bello V., Talini E. et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 155. P. 3–9.
2. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I. et al. Association between blood pressure and serum TSH concentration within the reference range: a population-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 841–845.
3. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I. et al. Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease. The HUNT Study // Arch. Intern. Med. 2008. V. 168. P. 855–860.
4. Auer J.A., Scheibner P., Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // Am. Heart. J. 2001. V. 142. P. 838–842.
5. Bar-Sela S., Ehrenfeld M., Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. 1981. V. 141. P. 1191–1192.
6. Bauer D.C., Ettinger B., Browner W.S. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study // Am. J. Med. 1998. V. 104. P. 546–551.
7. Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Fried L.F. et al. Renal function and heart failure risk in older black and white individuals: the Health, Aging, and Body Composition Study // Arch. Intern. Med. 2006. V. 166. P. 1396–1402.
8. Bindels A.J., Westendorp R.G., Frolich M. et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. V. 50. P. 217–220.
9. Biondi B., Cooper D.S. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction // Endocrin. Rev. 2008. V. 29. P. 76–131.
10. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism // Thyroid. 2007. V. 17. P. 625–630.
11. Biondi B., Fazio S., Palmieri E.A. et al. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism // Lancet. 2002. V. 359. P. 799–800.
12. Biondi B., Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease // Endocrin. 2004. V. 24. P. 1–13.
13. Biondi B., Palmieri E.A., Klein M. et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 152. P. 1–9.
14. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. V. 160. P. 526–534.
15. Cappola A.R. Subclinical thyroid dysfunction and the heart // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 3404–3405.
16. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults // JAMA. 2006. V. 295. P. 1033–1041.
17. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. P. 2438–2444.
18. Clyde P.W., Harari A.E., Getka E.J. et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial // JAMA. 2003. V. 290. P. 2952–2958.
19. Cooper D.S. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 3–9.
20. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2006. V. 16. P. 109–142.
21. Croteau W., Davey J.C., Galton V.A., St Germain D.L. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase: a selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues // J. Clin. Invest. 1996. V. 98. P. 405–417.
22. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carretero J.I. Thyroid Hormone Replacement Therapy in Primary Hypothyroidism: A Randomized Trial Comparing L-Thyroxine plus Liothyronine with L-Thyroxine Alone // Ann. Intern. Med. 2005. V. 142. P. 412–424.
23. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // Rec. Progr. Horm. Research. 2004. V. 59. P. 31–50.
24. Foldes J., Banos C., Winkler G. Subclinical hypothyroidism and arteriosclerosis // Orv. Hetil. 2004. V. 145(31). P. 1601–1607.
25. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // N. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 712–718.
26. Gilligan D.M., Ellenbogen K.A., Epstein A.E. The management of atrial fibrillation // Am. J. Med. 1996. V. 101. P. 413–421.
27. Goldman M.B., Maloof F., Monson R.R. et al. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women // Am. J. Epidemiol. 1988. V. 127. P. 969–980.

28. *Haentjens P., van Meerhaeghe A.* et al. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. V. 159(3). P. 329–341.
29. *Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J.* et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med.* 2000. V. 132. P. 270–278.
30. *Hall P., Lundell G., Holm L.E.* Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131 // *Acta Endocrinol.* 1993. V. 28. P. 230–234.
31. *Hueston W.J., Pearson W.S.* Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia // *Ann. Fam. Med.* 2004. V. 2. P. 351–355.
32. *Iqbal A., Schirmer H., Lunde P.* et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. 3504–3510.
33. *John P., Walsh J.P., Alexandra P.* et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease // *Arch. Intern. Med.* 2005. V. 165. P. 2467–2472.
34. *Kahaly G.J.* Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* 2000. V. 10. P. 665–679.
35. *Kahaly G.J., Dillmann W.H.* Thyroid hormone action in the heart // *Endocrin. Rev.* 2005. V. 26. P. 704–728.
36. *Klein I., Ojamaa K.* Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344. P. 501–509.
37. *Klein I., Danzi S.* Thyroid disease and the heart // *Circulat.* 2007. V. 116. P. 1725–1735.
38. *Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R.* et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators // *Arch. Intern. Med.* 1996. V. 156. P. 2221–2224.
39. *Mandel S.J., Brent G.A., Larsen P.R.* Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease // *Ann. Intern. Med.* 1993. V. 119. P. 492–502.
40. *Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A.* et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation.* 2006. V. 113. P. 657–663.
41. *Mercurio G., Panzuto M.G., Bina A.* et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. P. 159–164.
42. *Nagasaki T., Inaba M., Kumeda Y.* et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 154–158.
43. *Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N.* et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state // *Am. J. Med.* 1982. V. 72. P. 903–906.
44. *Nordyke R.A., Gilbert F.I.Jr., Harada A.S.* Graves' disease. Influence of age on clinical findings // *Arch. Intern. Med.* 1988. V. 148. P. 626–631.
45. *Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C.* et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study // *Lancet.* 2001. V. 358. P. 861–865.
46. *Petersen P., Hansen J.M.* Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation // *Stroke.* 1988. V. 19. P. 15–18.
47. *Ripoli A., Pingitore A., Favilli B.* et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 45. P. 439–445.
48. *Roberts C.G.P., Ladenson P.W.* Hypothyroidism // *Lancet.* 2004. V. 363. P. 793–803.
49. *Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R.* et al. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure. The Cardiovascular Health Study // *J. Am. Col. Cardiology.* 2008. V. 14. P. 1152–1159.
50. *Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E.* et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death // *Arch. Intern. Med.* 2005. V. 165. P. 2460–2466.
51. *Roos A., Linn-Rasker S.P., van Domburg R.T.* et al. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. A Prospective, Randomized, Double-blind Trial. // *Arch. Intern. Med.* 2005. V. 165. P. 1714–1720.
52. *Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A.* et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331. P. 1249–1252.
53. *Sawka A.M., Gerstein H.C., Marriott M.J.* et al. 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. V. 88. P. 4551–4555.
54. *Sgarbi J.A., Villaca F., Garbeline B.* et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 1672–1677.
55. *Shargorodsky M., Serov S., Gavish D.* et al. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2006. V. 16. P. 381–386.
56. *Siegmund W., Spieker K., Weihe A.I.* 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. V. 60. P. 750–757.
57. *Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E.* et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004. V. 126. P. 429S–456S.
58. *Singh S., Duggal J., Molnar J.* et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis // *Intern. J. Cardiol.* 2008. V. 125. P. 41–48.
59. *Smit J.W., Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P.* et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 6041–6047.
60. *Smith R.N., Taylor S.A., Massey J.C.* Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism // *Br. Med. J.* 1970. V. 4.P. 145–148.

61. *Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H.* et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management // *J. Am. Med. Assoc.* 2004. V. 291. P. 228–238.
62. *Tenerz A., Forberg R., Jansson R.* Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* 1999. V. 228. P. 229–233.
63. *Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R.* et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1977. V. 7. P. 495–508.
64. *Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M.* et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community // *Thyroid*. 1996. V. 6. P. 155–160.
65. *Völzke H., Schwahn C., Wallaschofski H.* et al. Review: the association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. 2421–2429.
66. *Walsh J.P., Shiels L., Lim E.M.* 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. V. 88. P. 4543–4550.
67. *Yazici M., Gorgulu S., Sertbas Y.* et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function // *Intern. J. Cardiol.* 2004. V. 95. P. 135–143.
68. *Zile M.R., Brutsaert D.L.* New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: causal mechanisms and treatment // *Circulat.* 2002. V. 105. P. 1503–1508.
69. *Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P.* Excess coronary artery bypass graft mortality among women with hypothyroidism // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. V. 74. P. 2121–2125.