

Клиническое эссе

**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПОТИРЕОЗА:
НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИЛИ ПРЕДРАССУДКИ ПРОШЛОГО**

В.В. Фадеев

ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития”, Москва

Заместительная терапия гипотиреоза была и остается краеугольной проблемой тиреологии. Так или иначе, от нее зависят подходы к лечению большинства заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), при этом не только самого гипотиреоза, но и многих других, таких как болезнь Грейвса (БГ), рак ЩЖ (РЩЖ) и т. д. 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 того периода, справедливые для своего времени, продолжили свою жизнь и сейчас, в совершенно другой технологической эпохе, к сожалению, превратившись в предрассудки. Если говорить о реально существующих и активно обсуждаемых в литературе проблемах заместительной терапии гипотиреоза, я бы выделил пять основных:

1. Заместительная терапия субклинического гипотиреоза.

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

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 низконормальный уровень ТТГ (0,4–2,0 мЕд/л), в соответствии с чем возникает вопрос, есть ли основания считать такой уровень ТТГ более оптимальным и на фоне заместительной терапии гипотиреоза.

3. Лечение гипотиреоза во время беременности.

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

4. Качество жизни больных гипотиреозом.

По имеющимся данным качество жизни пациентов с гипотиреозом даже на фоне адекватной заместительной терапии (при нормальном ТТГ) ока-

зывается несколько ниже, чем в общей популяции здоровых людей. Другими словами, часть пациентов (около 5–10%), несмотря на поддержание нормального ТТГ, продолжают предъявлять те или иные жалобы и в целом не удовлетворены своим состоянием. Гипотез, пытающихся объяснить это явление, достаточно много, одну из них я бы вынес в отдельную проблему ниже.

5. Место комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃.

Ряд работ последнего десятилетия вновь возродил интерес к этой проблеме. Возможно, комбинированная терапия является ответом на предыдущий вопрос, поскольку часть пациентов вследствие индивидуальных особенностей экспрессии периферических дейодиназ может испытывать на фоне монотерапии L-T₄ некий локальный (тканевой) дефицит T₃. В общей группе пациентов с гипотиреозом комбинированная терапия не выявила каких-либо преимуществ, а отдельные исследования группы “недовольных” пациентов до сих пор не проводились.

Этим проблемам посвящены многие конгрессы и симпозиумы, многие выступления и материалы, в том числе публиковавшиеся в КЭТ. 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 автора вдохновили многочисленные конференции в различных регионах нашей страны, на которых зачастую поднимались и продолжают подниматься все те же вопросы. Именно им и хотелось бы уделить внимание.

В соответствии со словарем В. Даля – “*предра суждение или предра ссудок – предубеждение, твердое понятие, мнение, убеждение о деле, которое не довольно знаешь; мнение превратное или одностороннее, ложное, поверье, суеверие*”. В общем, понятно: “пред” – это значит “до”, рассудок – это логика, попытка понять причину и т. д. Т. е. предра ссудок – это то, о чем не рассуждают, а просто почему-то в это верят. Например, старейший тиреологический

предрассудок: “При “щитовидке” нельзя активное воздействие солнечного света и всякого рода физиопроцедуры”. Как-то не очень хочется об этом писать, поскольку за многие годы это уже набило оскомину. Тем не менее это положение продолжает жить и здравствовать и ничуть не сдает позиций в отечественной медицине. Откуда оно появилось? Чем перед солнцем провинилась именно ЩЖ? Почему не молочная, не предстательная или еще что-нибудь? Этот вопрос не задается, а те, кто высказывает такого рода мнение, видимо, просто верят в это. Что ж, 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.

1. Есть ли у препаратов левотироксина побочные эффекты?

Возможно, кому-то такая постановка вопрос покажется странной. И тем не менее побочные эффекты – это эффекты (как правило, неблагоприятные), которые не относятся к прямым, т. е. 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 пациен-

тов 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, т. е. недопущение прямых эффектов избыточной гормонотерапии и недостаточности этих прямых эффектов, которые, по сути, означают гипотиреоз.

2. L-T₄ вызывает побочные эффекты даже при нормальном ТТГ.

Это представление очень распространено, причем не только среди пациентов и врачей других специальностей, но и среди 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 ТТГ, но об этом речь пойдет ниже. Есть куда более экстравагантные теории, например, о том, что при приеме L-T₄ развивается остеопороз, или чаще это формулируется как “происходит вымывание кальция”. 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, при этом я бы выделил две основные группы объяснений их возникновения.

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 назначений. Эндокринология – наука достаточно молодая и, так получилось, что все, что связано с “гормонами”, многим представляется чем-то таинственным, магическим и непостижимым, хотя сложно представить себе более четко структурированную область медицины, чем тиреоидология. 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, которые даже отдаленно сходны с таковыми при медикаментозном тиреотоксикозе, зачастую воспри-

нимаются именно как передозировка, вопреки тому, что у пациента нормальный уровень ТТГ. Т. е. по данным определения уровня ТТГ у пациента нет передозировки, но “побочные эффекты” все равно есть. Проблема эта намного 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, что существенная часть 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 ТТГ предъявляет жалобы на нервозность и раздражительность. Возникает вопрос, хорошим ли средством для лечения нервозности, присущей очень многим, является субклинический гипотиреоз, в который мы вводим пациента, а также его нервную систему и клетки эндотелия. 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, т. е. 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 много субъективных моментов, которые в идеале встраиваются в понятие клинического мышления. Тем не менее мы вооружены и объективной информацией, к которой относится уровень ТТГ, позволяющий куда более точно оценить принимаемую пациентом дозу L-T₄, чем анализ его самоощущений.

3. Заместительную терапию обязательно начинать с малых доз всем пациентам.

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, что 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 достаточно неспецифические жалобы. Тем не менее эта концепция “ти-

ше едешь — дальше будешь” вошла во все руководства, правда, в последнее время с одной оговоркой: “Она реально 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, и в целом она возникает достаточно редко. 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 больного была удалена **вся(!) ЩЖ** по поводу БГ или РЩЖ и перед операцией он 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 обусловит возникновение гипотиреоза, поэтому в этом нет никакой необходимости. Тут не работает теория сенсibilизации миокарда, поскольку у пациента не было до тиреоидэктомии сколь-нибудь длительного эпизода гипотиреоза. В случае, если в этой ситуации будет назначена полная заместительная доза L-T₄, пациент останется в эутиреоидном состоянии, в котором и был до операции, а тонкий подбор дозы осуществится спустя несколько месяцев в соответствии с уровнем ТТГ.

Назначение L-T₄ с малых доз всем пациентам, для подавляющего большинства которых в этом нет особой необходимости, казалось бы, безобидно. Куда в этой ситуации спешить? При выявлении гипотиреоза у беременной, спешить, очевидно, есть куда. Поэтому необходимость назначения сразу полной заместительной дозы L-T₄ в этом случае не вызывает особых возражений. Но куда спешить во всех остальных ситуациях? Ну, достигнет пациент эутиреоидного состояния на несколько месяцев позже! Жизнь ведь длинная, и L-T₄ все равно необходимо будет принимать постоянно. Но некоторые возражения против этого 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 малых доз, поскольку если поспешить, неотвратимо разовьются некие тяжелейшие побочные эффекты, пациент настораживается, его начинает интересовать, какие именно побочные эффекты может выз-

вать L-T₄, он начинает скрупулезно вчитываться в инструкцию. В итоге у определенной, 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”, 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 отсюда появляются пациенты, у которых, 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.

4. Доза L-тироксина должна быть как можно меньшей.

С этим сложно поспорить, но если только добавить, что 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 менее 2,5 мЕд/л. При этом последний, так называемый низконормальный уровень 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 12,5–25,0 мкг; в реальной клинической практике с учетом имеющихся у нас препаратов – 25 мкг, что в подавляющем большинстве случаев оказывается вполне достаточно для подбора адекватной дозы L-T₄.

Если проанализировать данные фармацевтических компаний об излюбленных дозировках L-T₄, 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 какой ситуации, по моим представлениям, может быть рационально назначение L-T₄ в такой дозе? Попытаюсь это представить, поскольку делаю это очень редко, предпочитая назначение L-T₄ в другом диапазоне доз. Во-первых, это начало заместительной терапии гипотиреоза у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей сердечной патологией. Во-вторых, маленькие дети (правда, у них гипотиреоз встречается очень редко). В-третьих, с достаточно большой, на мой взгляд, натяжкой, – терапия L-T₄

в рамках схемы “блокируй и замещай” при лечении БГ. В-четвертых, может быть, отдельные пациенты с субклиническим гипотиреозом с небольшой массой тела. В реальной клинической практике, на мой взгляд, 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 очень редко, такая популярность L-T₄ в дозе 25 мкг остается не вполне понятной.

5. Что такое “большая” доза L-T₄?

Очень часто приходится слышать эту фразу: “Пациент получает большие дозы L-T₄” или “...слишком большие” дозы. Однажды мне сказали на конференции: “Вы ведь сторонник назначения больших доз L-T₄!”... Меня это даже смутило. 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, то 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, сразу после того, как узнаем, что беременность наступила, и она будет получать 175 мкг. Все перечисленные выше дозы многие почему-то воспринимают как “большие”, а меня, когда я говорю о них, 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 в 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? Таких будет немного: представим мужчину весом 130 кг, которому необходимо назначить супрессивную терапию с целью лечения высокодифференцированного РЩЖ. Когда при таком большом весе нужно добиться поддержания уровня ТТГ ниже 0,1 мЕд/л, может понадобиться именно такая доза L-T₄.

По-другому выглядит ситуация, когда пациент получает **неадекватно** высокую дозу, т. е. ту дозу, которая многократно отличается от расчетной. Уже обсуждался вопрос о ситуации, когда пациенту среднего телосложения назначается 300–400 мкг и более L-T₄, поскольку ни эти, ни тем более меньшие дозы

никак не могут привести в норму уровень ТТГ. Для этого, на самом деле, расчетная доза и существует, т. е. для того, чтобы примерно сориентироваться в отношении адекватности реально принимаемой дозы L-T₄.

Таким образом, “большие” и “малые” дозы L-T₄, как и “большие” и “малые” узлы в ЩЖ скорее относятся к медицинскому сленгу. Доза L-T₄ может быть расчетной, заместительной, супрессивной, адекватной, а также неадекватно низкой или неадекватно высокой.

6. “Стандартные” дозировки.

Стандартными принято считать дозу L-T₄ в 50 и 100 мкг. Почему? Потому что на протяжении многих 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 ведь именно женщины чаще всего гипотиреозом и болеют. Сложно судить о том, какая часть продаваемого в стране L-T₄ тогда уходила на собственно гипотиреоз, а какая – на все остальное. Под “все остальным” имеются в виду излюбленные показания к назначению L-T₄ тех лет в виде аутоиммунного тиреоидита (“для снижения антител”) и узлового зоба (“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 будет всегда не только индивидуальна, но и ответственна конкретной ситуации. Таким образом, всех пациентов, принимающих L-T₄, невозможно причислить под “гребенку” всего двух дозировок – их значительно больше. Более того, препарат уже есть на рынке в многочисленных дозировках в одной таблетке (50, 75, 100, 125 и 150 мкг), а именно это обеспечивает его наиболее точное дозирование. Во многих западных странах L-T₄ представлен на рынке 12 дозировками (дополнительно (88, 112, 137, 175 и 300 мкг в одной таблетке)). Удобство множественных дозировок сложно переоценить – это существенно облегчает жизнь и пациенту, для которого нет необходимости в делении таблеток, и для врача, который может точно и индивидуально подобрать заместительную те-

рапию. 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 за счет приема 1,5 таблетки в 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 7 дней в неделю работает одинаково), оно представляет собой почти неразрешимую задачу для пациента, который, едва проснувшись, должен решить, что именно ему принимать сегодня, а что он принимал вчера. Таким образом, добро пожаловать к разным дозировкам L-T₄, которые доступны на нашем фармацевтическом рынке!

7. 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 (ИМ). Пациент получал 125 мкг L-T₄ протяжении 8 лет, и на этой дозе у него был стабильно нормальный уровень ТТГ. Не трудно догадаться, как в большинстве случаев поступят с дозой L-T₄ (либо даже с самим L-T₄), когда пациент поступит в отделение реанимации, при этом сделает это зачастую приглашенный по такому случаю эндокринолог. Доза, конечно, в подавляющем большинстве случаев будет снижена либо препарат вообще будет временно отменен. Есть ли в этом логика? Основной аргумент – T₄ повышает потребление миокардом кислорода, поэтому его нужно отменить при ИМ. Первое, что приходит в голову в качестве контраргумента: а если ИМ 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? 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 будет бороться. Если открыть инструкцию к L-T₄ – там, в разделе противопоказания, можно почитать “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 препарата по поводу гипотиреоза!

Инструкции к препаратам, редко бывают абсолютно безгрешны, и редкий клиницист всегда в полной мере 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 ИМ — противопоказанием, на что в этой ситуации ориентироваться? Может быть, имелось в виду, что если гипотиреоз впервые диагностирован у пациента с ИМ, ему не нужно назначать L-T₄ в остром периоде? Но в этом случае тоже есть некая неувязка: представим пациента с тяжелым гипотиреозом (совсем низкий T₄) и ИМ. Как поступать в этой ситуации? А если представить ситуацию, что ИМ произошел у пациента в микседематозной коме? Лечить кому или ждать, когда стабилизируется миокард? Кроме того, следует заметить, что согласно большинству рекомендаций в острых состояниях, таких как ИМ, проведение оценки функции ЩЖ вообще не рекомендуется, поскольку высока вероятность ошибочной трактовки полученных данных в связи с развитием синдрома эутиреоидной патологии.

До сегодняшнего дня не проводились исследования, которые бы сравнивали прогноз пациентов с ИМ 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.

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

Инфаркт миокарда — ситуация ургентная, угрожающая жизни, и когда она возникает, порой, забываются не только L-T₄, но и многие другие препараты. В конце концов, если нашему пациенту и снизят дозу L-T₄, это хотя и не имеет достаточных оснований, вряд ли навредит ему серьезным образом, поскольку со временем доза вновь будет увеличена. Куда чаще и значительно вреднее для пациента могут быть 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? Есть ли основания для того, чтобы такие пациенты пребывали в состоянии некомпенсированного гипотиреоза? Следует напомнить, что даже субклинический гипотиреоз как минимум у части пациентов сопровождается дислипидемией и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), 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, давайте не будем 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.

8. 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 одна молодая эндокринолог, которая никак не могла заставить эпоху тиреоидина и подбора его дозы по пульсу. Поразительно, что предания, передаваемые из уст в уста, столь устойчивы и их не останавливает тот факт, что такого рода рекомендации невозможно найти ни в одном руководстве по эндокринологии последних 20 лет.

Совершенно очевидно, что эта история могла иметь право на существование в эпоху тиреоидина, когда не было возможности определять ТТГ. Очень интересное наблюдение: программа Word, в которой я печатаю эту статью, воспринимает слово “тиреоидин” как знакомое, в то время как слово “субклинический” подчеркивается красным как незнакомое. Словарь в программе установлен явно не новый. С программой Word я впервые столкнулся в начале 90-х годов, тиреоидин, признаться, никогда не назначал — только отменял, переводя пациентов на L-T₄. Родился же я в том же году, когда в *British Medical Journal* был впервые описан субклинический гипотиреоз.

Легенда о том, что летом от L-T₄ пациент плохо переносит жару, а зимой лучше переносит холод, ес-

ли дозу увеличить, приобрела ряд очень 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, что 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, наконец, 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, основанием для изменения дозы L-T₄ является отклонение уровня ТТГ либо такое физиологическое состояния, 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 одинаковое количество гормона. Такой подход имеет хорошее теоретическое обоснование и, что не менее важно, очень удобен для пациента.

9. Гипотиреоз сложно компенсировать?

Закончить хотелось бы именно этим вопросом, поскольку, как указывалось, именно это представление продолжает определять многие подходы к патологии ЩЖ. Начать хотелось бы немного издалека, 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 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 решить 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 моему мнению, в подавляющем большинстве случаев, это сделать не сложно, т. е. подбор дозы L-T₄ относительно прост. Сложности 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 же в этом случае 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 в норме, чаще – повышен. Как показывают проведенные нами исследования, речь скорее всего идет о пациентах, имеющих непримиримо стойкий “свой взгляд” на проблему, когда любые попытки переубеждения остаются безрезультатны.

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, ничего не беспокоит. Сразу хотелось бы заметить, что сама постановка вопроса о том, что в современном мире человека в том возрасте, в котором чаще всего встречается гипотиреоз, может ничего не беспокоить со стороны здоровья, уже кажется абсурдной. Как известно, более 15% взрослых с нормальной функцией ЩЖ предъявляют те или иные неспецифические жалобы, которые схожи с таковыми при гипотиреозе. Что говорить о пациентах, которые уже получают заместительную терапию L-T₄ и осознают себя больными? Но это только одно из объяснений, которого, однако, уже хватило бы, чтобы понять причину неудовлетворенности своим самочувствием примерно 10% пациентов с гипотиреозом, вопреки нормальному ТТГ. Ряд других возможных объяснений приведены в начале этой статьи.

Отсюда логично вытекает вопрос о том, насколько правомерно считать послеоперационный (или после терапии ¹³¹I) гипотиреоз оптимальным исходом лечения БГ, многоузлового токсического зоба и РЩЖ. Эта проблема на протяжении многих лет обсуждалась в публикациях журнала “Клиническая и экспериментальная тиреология” и других

отечественных и зарубежных изданиях. 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 ТТГ, мы предложить пациенту не можем.

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, позволяющих осуществить контроль компенсации заболеваний, зачастую рушит многие выработывавшиеся десятилетиями позиции, казавшиеся до этого

незыблемыми. В тиреологии основными событиями, которые произошли во второй половине и конце XX в. и кардинально изменили наше отношение ко многим заболеваниям ЩЖ, явились разработка современных методов гормонального анализа с внедрением в практику высокочувствительных тестов для определения 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 основного контрольного параметра – уровня ТТГ в норме, надежно обеспечивает безопасность пациента в плане развития осложнений как передозировки (медикаментозный тиреотоксикоз), так и недостаточности дозы L-T₄ (декомпенсация гипотиреоза).