



Подходы к ведению пациентов с дисфункцией щитовидной железы с позиции доказательной медицины

Необходимость коррекции манифестного гипо- и гипертиреоза давно не вызывает сомнений у врачей. В то же время некоторые другие вопросы, связанные с ведением пациентов с тиреоидной дисфункцией, например целесообразность лечения субклинического гипотиреоза, по-прежнему остаются предметом дискуссий. Не меньший интерес у эндокринологов вызывают такие темы, как ведение беременных с дисфункцией щитовидной железы, а также выбор оптимальной схемы медикаментозной коррекции гипо- и гипертиреоза. В данной статье предлагаем читателям ознакомиться с обзорами Кокрановского сотрудничества, посвященными некоторым актуальным вопросам лечения нарушений функции щитовидной железы.

Терапевтические вмешательства при клиническом и субклиническом гипотиреозе на прегравидарном этапе и во время беременности

Лечение клинического и субклинического гипотиреоза во время беременности и на этапе подготовки к ней может снизить риск неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов, поэтому важно определить наиболее безопасные и эффективные терапевтические вмешательства у этой категории пациенток. Данному вопросу был посвящен настоящий обзор Кокрановского сотрудничества.

Критериям включения соответствовали четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с умеренным риском систематической ошибки и участием в общей сложности 362 пациенток.

В одном исследовании (n=115) при применении тироксина для лечения беременных с эутиреоидным состоянием и наличием антител к тиреоидной пероксидазе не было показано достоверного снижения риска преэклампсии (относительный риск 0,61; 95% доверительный интервал 0,11-3,48), однако риск преждевременных родов снизился на 72% (ОР 0,28; 95% ДИ 0,1-0,8).

В двух РКИ с участием 30 и 48 беременных с манифестным гипотиреозом соответственно сравнивали эффективность разных доз левотироксина, однако в обоих исследованиях оценивалось влияние терапии только на биохимические показатели.

В еще одном РКИ с участием 169 женщин сравнивали эффективность приема селенометионина с плацебо и не обнаружили достоверных различий в отношении риска преэклампсии (ОР 1,44; 95% ДИ 0,25-8,38) и преждевременных родов (ОР 0,96; 95% ДИ 0,2-4,61).

Ни в одном из четырех РКИ не сообщалось о частоте задержки нервно-психического развития детей.

Была отмечена тенденция к сокращению частоты выкидышей при применении левотироксина, а также некоторое благоприятное влияние селена на тиреоидную функцию в послеродовом периоде и снижение на фоне его приема частоты среднетяжелого и тяжелого послеродового тиреоидита.

Таким образом, данный обзор не показал преимуществ применения левотироксина у женщин с антителами к тиреоидной пероксидазе и эутиреозом в отношении снижения риска преэклампсии, но было отмечено существенное сокращение частоты преждевременных родов и тенденция к снижению риска выкидышей на фоне терапии левотироксином. Также не обнаружено преимуществ селена в уменьшении риска преэклампсии и преждевременных родов, но в то же время получены многообещающие результаты по сокращению частоты послеродового тиреоидита. Однако для окончательных выводов недостаточно доказательств высокого качества, поэтому крайне необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования в этой области.

Reid et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; 5: CD007752.

Заместительная терапия тиреоидными гормонами при субклиническом гипотиреозе

Субклинический гипотиреоз – это повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных концентрациях свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Распространенность субклинического гипотиреоза в общей популяции составляет 4-8%, а в подгруппе женщин старше 60 лет достигает 15-18%. До сих пор существуют серьезные разногласия относительно последствий, клинической значимости и целесообразности лечения этого состояния. Целью данного систематического обзора Кокрановского сотрудничества было оценить эффективность заместительной терапии гормонами щитовидной железы при субклиническом гипотиреозе.

В обзор были включены 12 РКИ длительностью от 6 до 14 мес с участием в общей сложности 350 пациенток. В 11 исследованиях сравнивали заместительную терапию левотироксином

с плацебо, в одном – с отсутствием лечения. Ни в одном из исследований не проводилась оценка сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В 7 РКИ оценивали изменение выраженности симптомов, настроения и качества жизни на фоне терапии левотироксином, но при этом не было отмечено каких-либо статистически значимых улучшений.

В одном исследовании было показано достоверное улучшение когнитивных функций при проведении заместительной терапии.

В 6 РКИ, посвященных оценке влияния терапии левотироксином на уровень липидов в сыворотке крови, была отмечена тенденция к снижению ряда показателей.

Кроме того, на фоне заместительной терапии улучшались некоторые эхокардиографические показатели, в частности релаксация миокарда (увеличение времени изоволюмической релаксации), а также уменьшалась диастолическая дисфункция.

Только в 4 РКИ оценивали безопасность терапии и не обнаружили достоверных различий между группами по частоте нежелательных явлений.

В заключение авторы обзора подчеркивают, что в проведенных РКИ не было показано повышение выживаемости и сокращение риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении заместительной терапии левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Не отмечено также достоверного влияния на качество жизни, связанное со здоровьем, и выраженность симптомов. Получены некоторые доказательства того, что заместительная терапия левотироксином улучшает ряд показателей липидного профиля крови и функцию левого желудочка при субклиническом гипотиреозе.

Villar et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18; (3): CD003419.

Сравнение высоких и низких доз левотироксина на старте заместительной терапии врожденного гипотиреоза

Распространенность врожденного гипотиреоза составляет примерно от 1:3000 до 1:4000 среди младенцев. Это одна из наиболее частых предвратимых причин задержки умственного развития детей. Оптимальное ведение пациентов с врожденным гипотиреозом подразумевает раннее выявление заболевания и своевременное начало адекватного лечения, что позволяет избежать нарушений развития нервной системы у детей. Одним из ключевых вопросов в лечении врожденного гипотиреоза является выбор стартовой дозы левотироксина, применение которой позволит обеспечить оптимальные результаты относительно интеллектуального развития ребенка. Пока что остается неясным, являются ли более высокие дозы левотироксина более эффективными, чем низкие, при инициации заместительной терапии врожденного гипотиреоза. Изучению этого вопроса был посвящен данный систематический обзор.

Только одно исследование с участием 47 детей с врожденным гипотиреозом соответствовало критериям включения. Эффективность высокой и низкой стартовой дозы левотироксина оценивали по таким показателям, как время до достижения эутиреоидного состояния и влияние на нервно-психическое развитие ребенка. Высокая доза оказалась более эффективной в отношении достижения целевых уровней тироксина и свободного тироксина в сыворотке крови и более быстрой нормализации уровня ТТГ по сравнению с более низкой дозой. Кроме того, общий коэффициент умственного развития был значительно выше у детей, получавших высокие дозы левотироксина, хотя показатели вербального интеллекта и исполнительных функций были сопоставимыми в обеих группах. О влиянии на рост детей и о частоте побочных эффектов в этом исследовании не сообщалось.

Авторы обзора пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно доказательств в пользу того, что более высокие стартовые дозы левотироксина более предпочтительны при проведении заместительной терапии врожденного гипотиреоза, чем низкие. Необходимы дальнейшие исследования для сравнительной

оценки эффективности и безопасности высоких и низких стартовых доз левотироксина при проведении заместительной терапии врожденного гипотиреоза.

Ng et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21; (1): CD006972.

Различные режимы антигипертиреоидной терапии при гипертиреозе

Антигипертиреоидные препараты широко используются для лечения гипертиреоза, но существуют значительные различия в подходах к проведению такой терапии (дозах препаратов, режиме и продолжительности лечения). Оценке эффективности разных доз, режимов и длительности терапии антигипертиреоидными препаратами был посвящен систематический обзор Кокрановского сотрудничества.

Критериям включения соответствовали 26 РКИ с участием в общей сложности 3388 пациенток. Большинство участников во всех исследованиях составляли женщины (83% в исследованиях, в которых сообщалось о распределении участников по полу). Средний возраст составил 40 лет. Длительность наблюдения варьировала от двух до пяти лет в 11 РКИ. В исследованиях, в которых сравнивали эффективность и безопасность высоких (режим «блокирующий и замещающий») и низких доз антигипертиреоидных препаратов (режим титрования), длительность лечения составляла: в двух исследованиях – 6, в четырех – 18, в остальных – 12 мес. В целом качество исследований, включенных в анализ, было невысоким. Ни в одном из исследований не оценивали риск развития гипотиреоза, влияние терапии на массу тела, качество жизни, связанное со здоровьем, и прогрессирование офтальмопатии. Кроме того, не проводился фармакоэкономический анализ.

В 4 исследованиях изучали частоту рецидивов гипертиреоза в зависимости от длительности антигипертиреоидной терапии. Была отмечена более высокая эффективность лечения при использовании режима титрования в течение 12 мес по сравнению с 6-месячным курсом терапии, хотя при увеличении длительности терапии до 18 мес ее эффективность больше не повышалась.

В 12 исследованиях сравнивали эффективность и безопасность режима антигипертиреоидной терапии «блокирующий и замещающий» по сравнению с режимом титрования дозы. Частота рецидивов была сопоставима в обеих группах – 51% в группе режима «блокирующий и замещающий» и 54% в группе режима титрования (ОР 0,86; 95% ДИ 0,68-1,08). Однако при этом частота нежелательных реакций была достоверно выше в группе режима блокирования-замещения по сравнению с режимом титрования (сыпь – 10 vs 6%; досрочное выведение пациентов из исследования в связи с развитием нежелательных реакций – 16 vs 9%).

В 3 исследованиях оценивали целесообразность добавления левотироксина в схему лечения тиреотоксикоза при продолжении приема низких доз антигипертиреоидных препаратов. Отмечена значительная гетерогенность между этими исследованиями, но в целом разница между двумя группами не была статистически значимой (ОР 0,58; 95% ДИ 0,05-6,21).

В 4 исследованиях пациентам основной группы назначали левотироксин в виде монотерапии после завершения курса лечения антигипертиреоидными препаратами. Не было установлено достоверных преимуществ такого подхода в отношении частоты рецидивов спустя 12 мес наблюдения (ОР 1,15; 95% ДИ 0,79-1,67).

В 2 исследованиях изучали целесообразность включения в схему лечения гипертиреоза иммуносупрессивных средств. Полученные результаты свидетельствовали в пользу такого вмешательства, но должны быть подтверждены в других популяциях больных с тиреотоксикозом.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что оптимальная продолжительность антигипертиреоидной терапии в режиме титрования дозы составляет от 12 до 18 мес. При применении режима титрования отмечается меньшая частота нежелательных явлений по сравнению с режимом «блокирующий и замещающий», но оба режима характеризуются сопоставимой эффективностью при равной продолжительности терапии. По-видимому, продолжительное лечение тироксином после стартовой терапии антигипертиреоидными препаратами не обеспечивает преимуществ в отношении сокращения риска рецидива тиреотоксикоза. Эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии при тиреотоксикозе нуждаются в дальнейшем изучении.

Abraham et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD003420.

Подготовила Наталья Мищенко