Лечение гипо- и гипертиреоза с позиций доказательной медицины

Заместительная терапия тиреоидными гормонами при субклиническом гипотиреозе

Субклиническим гипотиреозом (СГ) называют повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободных тиреоидных гормонов в крови. Распространенность СГ составляет 4-8% в общей популяции и достигает 15-18% среди женщин старше 60 лет. В настоящее время существуют серьезные разногласия относительно клинической значимости СГ и выбора терапевтической стратегии при этом патологическом состоянии. Цель данного систематического обзора – оценить эффективность заместительной терапии тиреоидными гормонами при СГ.

В анализ включали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивали эффективность заместительной терапии тиреоидными гормонами с плацебо или отсутствием лечения у взрослых пациентов с СГ (минимальная продолжительность наблюдения – 1 мес). Поиск исследований проводили в базах данных The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE и LILACS, а также в базах данных продолжающихся на момент выполнения обзора исследований, списках литературы соответствующих тематике публикаций и тезисах конгрессов.

Критериям включения соответствовало 12 РКИ длительностью от 6 до 14 мес (n=350), в 11 из них сравнивали заместительную терапию левотироксином с плацебо, в одном – с отсутствием лечения. Ни в одном из исследований не проводилась оценка сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности. В 7 РКИ оценивали изменение выраженности симптомов, настроения и качества жизни на фоне терапии левотироксином, при этом не было отмечено каких-либо статистически значимых улучшений. В одном исследовании было показано статистически достоверное улучшение когнитивных функций при проведении заместительной терапии. В 6 РКИ по оценке влияния терапии левотироксином на уровень липидов в сыворотке крови была отмечена тенденция к снижению некоторых показателей. Также на фоне заместительной терапии улучшались некоторые эхокардиографические показатели, например, существенно увеличивалось время изоволюмической релаксации левого желудочка и уменьшалась диастолическая дисфункция. Только в 4 РКИ оценивали безопасность терапии, при этом статистически достоверные различия между группами по частоте побочных эффектов не были установлены.

Таким образом, ни в одном из РКИ не было показано повышение выживаемости пациентов с СГ или уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении заместительной терапии левотироксином. Не отмечено также достоверное влияние на качество жизни и выраженность симптомов. Есть некоторые доказательства того, что заместительная терапия левотироксином улучшает ряд показателей липидного профиля крови и функции левого желудочка.

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

Высокие vs низкие дозы левотироксина при инициации заместительной терапии врожденного гипотиреоза

Распространенность врожденного гипотиреоза (ВГ) составляет приблизительно от 1:3000 до 1:4000 среди детей раннего возраста. ВГ является одной из наиболее значимых и в то же время предотвратимых причин трудностей в обучении детей. Оптимальное ведение пациентов с ВГ включает раннюю диагностику заболевания и своевременное начало терапии, что позволяет избежать нарушений развития нервной системы у детей. Одним из ключевых вопросов в лечении ВГ является выбор начальной дозы левотироксина, при применении которой будут получены оптимальные результаты относительно интеллектуального развития ребенка. В настоящее время остается неясным, являются ли более высокие дозы этого тиреоидного гормона при инициации заместительной терапии ВГ более эффективными, чем низкие.

Чтобы ответить на этот вопрос, был проведен систематический обзор исследований, в которых сравнивали эффективность высоких и низких стартовых доз левотироксина для заместительной терапии ВГ. Их поиск проводили в базах данных The Cochrane Library, MEDLINE и EMBASE, а также в списках литературы соответствующих тематике публикаций.

Только одно исследование с участием 47 детей с ВГ полностью соответствовало критериям включения. В этом исследовании эффективность высокой и низкой стартовой дозы левотироксина оценивали по таким показателям, как время до достижения эутиреоидного состояния и влияние на нервно-психическое развитие. Как показали результаты этого клинического испытания, высокая доза более эффективна в отношении достижения целевых уровней тироксина и свободного тироксина в сыворотке крови и обеспечивает более быструю нормализацию уровня ТТГ по сравнению с более низкой дозой. Общий коэффициент умственного развития был также значительно выше у детей, получавших высокие дозы левотироксина. Однако показатели вербального и невербального интеллекта были сопоставимыми в обеих группах. О влиянии на рост детей и о частоте побочных эффектов в этом исследовании не сообщалось.

Авторы обзора сделали вывод, что в настоящее время еще недостаточно доказательств в пользу того, что более высокие стартовые дозы левотироксина более предпочтительны при проведении заместительной терапии ВГ, чем низкие. Необходимо проведение большего количества РКИ для сравнительной оценки эффективности и безопасности высоких и низких стартовых доз левотироксина при проведении заместительной терапии ВГ.

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

Терапевтические вмешательства при манифестном и субклиническом гипотиреозе во время беременности

Лечение манифестного и субклинического гипотиреоза у беременных может уменьшить риск неблагоприятных акушерских исходов, поэтому очень важно определить, какие терапевтические вмешательства у этой категории пациентов являются наиболее безопасными и эффективными. Целью данного обзора было определить методы, которые применяются на практике для лечения манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности, и оценить их влияние на наиболее важные материнские, пре- и неонатальные исходы, а также дальнейшее нервно-психическое развитие детей.

Поиск РКИ, в которых сравнивали эффективность медикаментозной терапии манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности с другими методами лечения или плацебо, проводили в базе данных Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (до ноября 2009 г.). Всего было найдено 3 РКИ с умеренным риском системной ошибки (n=314).

В одном исследовании (n=115), в котором применяли тироксин для лечения беременных женщин с эутиреоидным состоянием и наличием антител к тиреоидной пероксидазе, не было показано статистически достоверного уменьшения риска преэклампсии (относительный риск 0,61; 95% доверительный интервал 0,11-3,48), в то время как риск преждевременных родов существенно снижался – на 72% (ОР 0,28; 95% ДИ 0,1-0,8).

В другом РКИ (n=30) с участием беременных с манифестным гипотиреозом сравнивали эффективность разных доз левотироксина, однако в этом исследовании оценивалось влияние терапии только на биохимические показатели.

В еще одном РКИ (n=169) сравнивали эффективность приема селенометионина с плацебо, при этом не было установлено достоверных различий ни в отношении риска развития преэклампсии (ОР 1,44; 95% ДИ 0,25-8,38), ни преждевременных родов (ОР 0,96; 95% ДИ 0,20-4,61).

Ни в одном из трех РКИ не сообщалось о задержке нервно-психического развития детей. Была отмечена тенденция к сокращению частоты выкидышей при применении левотироксина, а также некоторое благоприятное влияние селена на функцию щитовидной железы у женщин в послеродовом периоде и снижение на фоне его приема частоты среднетяжелого и тяжелого послеродового тиреоидита.

Проведенный обзор позволил сделать следующие выводы. Лечение манифестного гипотиреоза во время беременности левотироксином в настоящее время является стандартной практикой, преимущества которой были продемонстрированы в проведенных ранее нерандомизированных исследованиях. В то же время необходимость назначения левотироксина при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе остается пока невыясненной, хотя такое вмешательство может быть полезным, учитывая возможное снижение частоты преждевременных родов и выкидышей. Перспективным направлением в ведении беременных пациенток с наличием антитиреоидных антител является применение селенометионина, особенно в отношении сокращения риска развития послеродового тиреоидита. Предполагается низкая частота неблагоприятных исходов, связанных с приемом левотироксина и селенометионина во время беременности. Однако в настоящее время не хватает доказательств высокого качества, поэтому крайне необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования в этой области. До того времени, пока не будет доказана или опровергнута необходимость проведения универсального скрининга тиреоидной дисфункции у беременных, прицельное определение функции щитовидной железы во время беременности должно проводиться у женщин с повышенным риском заболевания этого эндокринного органа, и при выявлении гипотиреоза должен быть назначен левотироксин.

S.M. Reid et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7; (7): CD007752.

Различные режимы терапии антитиреоидными препаратами при тиреотоксикозе (болезнь Грейвса)

Антитиреоидные препараты широко используются в клинической практике для лечения гипертиреоза. Однако существуют значительные различия в подходах к проведению такой терапии – в дозах препаратов, режиме и продолжительности лечения. Чтобы оценить эффективность различных доз, режимов и длительности терапии антитиреоидными препаратами при болезни Грейвса, был проведен систематический обзор Кокрановского сотрудничества. В анализ включали рандомизированные и псевдорандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности антитиреоидной терапии при тиреотоксикозе.

Всего было найдено 26 РКИ, соответствовавших критериям включения (n=3388). Большинство участников во всех исследованиях были 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 одиннадцати РКИ. В исследованиях, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности высоких (режим «блокада-замещение») и низких доз антитиреоидных препаратов (режим «титрование дозы»), длительность лечения составляла: в двух исследованиях – 6, в четырех – 18, в остальных – 12 месяцев.

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; не проводился фармакоэкономический анализ.

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

В 12 исследованиях сравнивали эффективность и безопасность режима антитиреоидной терапии «блокада-замещение» по сравнению с режимом титрования дозы. Частота рецидивов была сопоставима в обеих группах и составила 51% в группе, где применялся режим «блокада-замещение», и 54% в группе режима титрования дозы (ОР 0,86; 95% ДИ 0,68-1,08), в то время как частота нежелательных реакций (сыпь – 10 vs 6%; досрочное выбывание пациентов из исследования в связи с развитием нежелательных реакций – 16 vs 9%) была достоверно выше в группе режима «блокада-замещение».

В 3 исследованиях оценивалась целесообразность добавления через некоторое время в схему терапии тиреотоксикоза тироксина при продолжении приема низких доз антитиреоидных препаратов. Отмечена значительная гетерогенность между этими исследованиями, но в целом разница между двумя группами не была статистически достоверной (ОР 0,58; 95% ДИ 0,05-6,21).

В 4 исследованиях пациентам основной группы назначали тироксин в виде монотерапии после завершения курса лечения антитиреоидными препаратами. При этом также не было установлено достоверных различий между группами по частоте рецидивов спустя 12 мес наблюдения (ОР 1,15; 95% ДИ 0,79-1,67).

В 2 исследованиях рассматривали возможность включения в схему лечения иммуносупрессивных средств. Их результаты, которые свидетельствовали в пользу такого вмешательства, должны быть подтверждены и в других популяциях больных с тиреотоксикозом.

По результатам проведенного обзора авторы сделали следующие выводы. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что оптимальная продолжительность антитиреоидной терапии в режиме титрования дозы составляет от 12 до 18 мес. При применении режима титрования (низкие дозы антитиреоидных препаратов) отмечается меньшая частота нежелательных реакций, чем при использовании режима «блокада-замещение» (высокие дозы), при этом оба режима характеризуются сопоставимой эффективностью при равной продолжительности терапии. Продолжительное лечение тироксином после начальной терапии антитиреоидными препаратами, по-видимому, не обеспечивает преимуществ в плане сокращения риска рецидива тиреотоксикоза. Эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии при тиреотоксикозе нуждаются в дальнейшей оценке.

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

Подготовила ***Наталья Мищенко***