

Thyroid International

1 | 2012

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Такеда»



Субклинический гипотиреоз: практические рекомендации

Симон Пирс и Салман Разви

Субклинический гипотиреоз: практические рекомендации

Симон Пирс^{1,2} и Салман Разви^{1,3}

1. Институт Генетической медицины, Университет Ньюкасла, Ньюкасл, Великобритания
2. Отделение эндокринологии, Больница Королевы Виктории, Ньюкасл, Великобритания
3. Отделение эндокринологии, Больница Гейтсхеда общественного фонда здравоохранения, Гейтсхед, Великобритания

Адрес для корреспонденции:

Prof. Simon Pearce,
Institute of Genetic Medicine, Newcastle University,
International Centre for Life, Central Parkway,
Newcastle upon Tyne,
NE1 3BZ, UK.
Email: s.h.s.pearce@ncl.ac.uk
Tel. 44-191-241-8674 Fax. 44-191-241-8666

Симон Пирс

(Simon Pearce, MB, BS; MD; FRCP)

Профессор эндокринологии Университета Ньюкасла, Великобритания.

Почетный врач-консультант Больницы Королевы Виктории, Ньюкасл, Великобритания.



Симон Пирс окончил Университет Ньюкасла. После завершения обучения по внутренним болезням прошел последипломное обучение по эндокринологии в Королевской медицинской школе последипломного образования, Хаммерсмит, Лондон (получил MD с отличием); в Женской больнице Бригама, Бостон, США; и в Ньюкасле, Великобритания. В 2001 г. доктор Пирс был назначен старшим преподавателем эндокринологии в Университете Ньюкасла, в 2007 г. стал профессором Института генетической медицины. Научные интересы Симона Пирса лежат в области регенеративных процессов при надпочечниковой недостаточности, генетических аспектах аутоиммунных заболеваний эндокринных желез, длительного ведения пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

Салман Разви

(Salman Razvi, MB,BS; MD; FRCP)

Консультант-эндокринолог больницы Гейтсхеда общественного фонда здравоохранения, Великобритания.

Почетный старший преподаватель Университета Ньюкасла, Великобритания.



В 1996 г. Салман Разви окончил Университет медицинских наук в Индии, затем прошел последипломное обучение в Великобритании. В 2006 г. доктору Разви была присуждена степень MD в Университете Ньюкасла за научную работу, посвященную влиянию L-T4 на сосудистые, эндотелиальные параметры при субклиническом гипотиреозе и затрагивающую оценку качества жизни при субклиническом гипотиреозе. В настоящее время доктор Разви является консультантом-эндокринологом.

Интересы доктора Разви лежат в области заболеваний щитовидной железы, их влияния на сердечно-сосудистую систему, отдаленных последствий этих заболеваний и возрастных изменений функции щитовидной железы.

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Такеда». Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственный за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Gernot Beroset

Обложка: Ангел Севера, Ньюкасл (фото Адриана Лока)

Thyroid international 1 – 2012
Merck KGaA, Darmstadt, Germany –
D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Такеда»
ISSN 0946-5464

Ангел Севера

На пути к Тайнсайду издалека видна монументальная фигура Ангела Севера – ангела с распростертыми крыльями, приветствующая всех въезжающих в Тайнсайд на севере Великобритании. Ангел Севера, включенный в число двенадцати «икон английской культуры», представляет собой 20-метровую скульптуру, превышающую по высоте четыре двухэтажных автобуса, поставленных друг на друга. Размах крыльев фигуры составляет 54 метра, что сопоставимо с длиной крыльев реактивного лайнера.

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании «Такеда» менеджер по препарату С.В. Сырчина

Субклинический гипотиреоз: практические рекомендации

Резюме

Самым распространенным нарушением функции щитовидной железы является субклинический гипотиреоз. Однако единой тактики по ведению таких пациентов до сих пор не существует. В рекомендациях 2004 г., основанных на систематическом обзоре литературы, вопрос о преимуществах терапии L-T4 при субклиническом гипотиреозе остается предметом дискуссии. В различных исследованиях было показано, что влияние терапии L-T4 на клинические симптомы минимально и противоречиво. Несколько больших эпидемиологических исследований показали связь между субклиническим гипотиреозом и сердечно-сосудистым риском. Однако рандомизированных контролируемых исследований

по влиянию L-T4 при субклиническом гипотиреозе на развитие сердечно-сосудистых заболеваний или смертность не проводилось. С другой стороны, ни при исследовании суррогатных сосудистых маркеров, ни по результатам наблюдательных исследований негативных эффектов терапии L-T4 выявлено не было. Так, результаты недавно проведенного исследования свидетельствуют о некоторых преимуществах терапии L-T4 при субклиническом гипотиреозе, особенно у лиц молодого и среднего возраста. В этой статье обсуждаются результаты последних исследований, которые могут помочь с выбором оптимального варианта ведения пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Введение

Для субклинического гипотиреоза (СГ) характерно повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов.¹ Распространенность СГ в общей популяции варьирует от 2 до 10%, прогрессивно увеличиваясь с возрастом.^{2,3} Более чем у ½ лиц с СГ уровень ТТГ находится в пределах 5-10 мЕд/л. Кажется бы, назначение терапии L-T4 при СГ является

вполне логичным, тем не менее лишь у небольшого числа пациентов с СГ имеются симптомы, характерные для гипотиреоза.⁴⁻⁶ В нескольких рандомизированных исследованиях на фоне терапии L-T4 было выявлено значительное снижение чувства усталости и других симптомов гипотиреоза,^{7,8} тогда как в других исследованиях таких результатов получено не было.⁹⁻¹²

Влияние субклинического гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему

Более 40 лет назад впервые исследователи из Великобритании и Бельгии высказали предположение о связи субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).^{13,14} В еще более раннем исследовании была установлена связь между СГ и ИБС, подтвержденная ангиографически.¹⁵ После нескольких лет затишья в области изучения СГ было проведено Роттердамское исследование (Rotterdam Heart study),¹⁶ показавшее, что у женщин с СГ риск развития инфаркта миокарда и атеросклероза в два раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ. Авторы этого исследования делают вывод о том, что субклинический гипотиреоз у женщин является существенным фактором риска инфаркта миокарда, сопоставимым с риском ИМ при сахарном диабете (14%) и при курении (15%). В последующем связь между СГ и ССЗ оценивалась в нескольких одномоментных^{2,17-21} и продольных исследованиях.¹⁶⁻²⁵ Двадцатилетнее наблюдение за 2779 пациентами (Whickham study) не выявило причинно-следственной связи между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ССЗ.²² Однако при повторном анализе результатов Whickham study с использованием уровня ТТГ в качестве критерия диагностики субклинического гипотиреоза, а не как такового наличия аутоиммунного тиреоидита (т.е. повышение уровня антител к ЩЖ при нормальном уровне ТТГ), было выявлено негативное влияние СГ на сердечно-сосудистые события и смертность.²⁶ В ряде исследований также было выявлено увеличение частоты ССЗ, включая наиболее частые заболевания сердца и

ИМ.^{17,18} Rodondi в своем исследовании обнаружил, что распространенность ИБС в группе пожилых пациентов (70 лет) с СГ не отличалась от таковой у лиц без нарушения функции щитовидной железы. Однако при 4-летнем наблюдении за пациентами было установлено, что СГ сопровождался повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности у лиц с уровнем ТТГ выше 7,0 мЕд/л.¹⁹ Другое, 10-летнее исследование с участием 1191 пациента в возрасте старше 60 лет с уровнем ТТГ выше 5,0 мЕд/л не выявило увеличения риска развития ССЗ (Бирмингем, Великобритания).²³ Похожие результаты были получены в исследовании в Северной Америке с участием 3233 пациентов в возрасте старше 65 лет.²¹ Более того, в голландском исследовании у лиц в возрасте 85 лет повышенный уровень ТТГ оказал небольшое протективное воздействие на развитие ССЗ.²⁴

Таким образом, данные о развитии ССЗ при СГ достаточно противоречивы. Вполне вероятно, что эти различия обусловлены разнородностью групп, включенных в исследования, а также используемыми критериями диагностики ИБС, продолжительностью наблюдения и исключением из исследований лиц, получающих терапию L-T4. С целью ответа на вопрос о возможном негативном влиянии СГ на сердечно-сосудистую систему было проведено несколько мета-анализов,²⁷⁻³² результаты которых все же указывают на наличие связи между СГ и ССЗ (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты мета-анализов исследований о связи субклинического гипотиреоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью

Автор	Число включенных пациентов	Сердечно-сосудистые события*	Летальные исходы по причине сердечно-сосудистых событий	Все причины летальных исходов
Singh 2008 ²⁷	13 267	1,53 (1,31-1,79)	1,28 (1,02-1,60)	1,12 (0,99-1,26)
Ochs 2008 ²⁸	14 449	1,20 (0,97-1,49)	1,18 (0,98-1,42)	1,12 (0,99-1,26)
Haentjens 2008 ²⁹	14 619	NI	NI	1,22 (0,95-1,57)
Razvi 2008 ³⁰	29 022	1,23 (1,02-1,48)	1,09 (0,84-1,41)	NI
Rodondi 2010 ³¹	55 287	1,18 (0,99-1,42)	1,14 (0,99-1,32)	1,09 (0,96-1,24)
Thvilum 2012 ³²	35 740	NI	NI	1,17 (1,00-1,37)

Статистически значимые результаты выделены жирно

* Для каждого мета-анализа указан относительный риск с 5-95% доверительным интервалом. NI= не исследовалось.

В двух исследованиях было установлено, что в группе субклинического гипотиреоза гораздо чаще встречалась ИБС или связанные с ней события. В двух других исследованиях были получены схожие результаты. Тем не менее в недавно проведенном крупном мета-анализе с использованием большой базы данных была установлена лишь слабая связь между СГ и увеличением сердечно-сосудистой смертности и/или смертности от всех причин³² в отличие от предыдущих исследований (таблица 1). Кроме того, проведенные мета-анализы дают важную информацию в отношении демографических характеристик пациентов, которых можно отнести к группе высокого риска. Так, Razvi с соавторами провели исследование, в котором оценивали влияние возраста на увеличение сосудистого риска при СГ.³⁰ В этом исследовании, в котором приняли участие пациенты старше 65 лет, увеличение частоты сердечно-сосудистых событий или смертности от них в группе СГ по сравнению с пациентами без СГ

выявлено не было ($p=0,83$ vs $0,44$ соответственно). Однако в группе молодых пациентов с СГ частота этих осложнений была гораздо выше, чем в группе без СГ ($p=0,0003$ vs $0,02$ соответственно).³⁰ В другом мета-анализе было подтверждено, что у пожилых людей негативное влияние СГ на сердечно-сосудистую систему выражено достаточно слабо.³¹ Более того, в этом же исследовании подтверждена прямая связь между частотой сердечно-сосудистых событий и уровнем ТТГ. У пациентов с уровнем ТТГ, равным 4,5–6,9 мЕд/л, увеличение сердечно-сосудистой смертности выявлено не было (относительный риск (ОР) 1,09 [0,91–1,30]), в то время как у пациентов с ТТГ более 7,0 мЕд/л сердечно-сосудистая смертность возрастала (ОР 1,42 [1,03–1,95]).³¹ Таким образом, возраст и уровень ТТГ, возможно, являются теми предикторами, которые определяют больший риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СГ. Однако до сих пор неясно, есть ли польза от заместительной терапии при СГ в молодом возрасте.

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний при СГ

До сих пор не проводилось рандомизированных исследований по оценке влияния L-T4 на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее в некоторых исследованиях оценивалось влияние терапии L-T4 у пациентов с СГ на их суррогатные маркеры. Во многих из них у пациентов с СГ было выявлено положительное влияние терапии L-T4 на сердечную деятельность (включая систолическую и диастолическую функцию).^{33–38, 39} В нескольких исследованиях также был установлен факт положительного влияния L-T4 на эндотелиальную дисфункцию.^{7,40} Для некоторых пациентов с СГ характерно снижение уровня циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК), клеток, которые участвуют в репарации эндотелия, а также в неоваскуляризации ишемизированных тканей.⁴¹ Терапия L-T4 у таких пациентов приводила к восстановлению нормального уровня ПЭК.⁴¹

Мета-анализ нескольких когортных исследований показал, что у пациентов с СГ систолическое артериальное давление в среднем на 2 мм рт. ст., а диастолическое на 0,75 мм рт. ст. выше, чем у лиц без СГ.⁴² Однако на фоне терапии L-T4 уровень АД не изменился.⁷ Влияние L-T4 на уровень липидов вариабельно.^{43,44} Так, в одном из мета-анализов зафиксировано снижение уровня общего холестерина на 0,2–0,4 ммоль/л и ЛПНП на 0,26 ммоль/л,⁴⁴ уровни же ЛПВП и триглицеридов не изменились. В ряде исследований у пациентов с СГ выявлено снижение фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда, при этом на фоне терапии L-T4 их уровень нормализовался.⁴⁵ Таким образом, у пациентов с СГ увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний может происходить за счет факторов, действующих как по отдельности, так и в комбинации друг с другом.

Результаты исследований в реальной клинической практике

До сих пор не закончено рандомизированное клиническое исследование (5-летнее исследование «TRUST») по изучению влияния L-T4 у пациентов с СГ на сердечно-сосудистые исходы.⁴⁶ Таким образом, в настоящее время у нас

нет доказательных данных относительно отдаленных результатов терапии L-T4 у пациентов с СГ. Одним из достаточно часто обсуждаемых вопросов в отношении лечения СГ является тот факт, что примерно у 50% пациентов с СГ,

получающих терапию L-T4, определяется повышенный или пониженный ТТГ.^{4,47,48} В случае передозировки, то есть при субклиническом тиреотоксикозе, появляется риск развития фибрилляции предсердий, сердечно-сосудистых осложнений и остеопороза.

Нами было проведено исследование с использованием базы данных 320 000 человек, принявших участие в UK General Practice Research в 2001 г. У всех участников проводилось исследование уровня ТТГ.⁴⁹ Согласно базе данных, у 4735 человек в возрасте старше 40 лет уровень ТТГ находился в пределах 5-10 мЕд/л. Наблюдение за этими пациентами проводилось до 2008 г., медиана периода наблюдения составила 7,6 года. Участники были разделены по возрасту на 2 группы: 1 группа – 40-70 лет, 2 группа – старше 70 лет. В исследование не включались лица, принимающие препараты, влияющие на функцию щитовидной железы, или с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В обеих группах на протяжении всего периода наблюдения около 50% участников получали терапию L-T4. Наиболее часто лечение L-T4 в обеих группах получали женщины и лица с высоким уровнем ТТГ и низким уровнем св. Т4.⁴⁹ По результатам многофакторного анализа за весь период наблюдения у участников младшей возрастной группы, получающих терапию L-T4, частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий была на

40% ниже, чем в группе пациентов с СГ, не получающих терапию (рис. 1). Однако в группе пациентов старше 70 лет похожих результатов получено не было. Кроме того, у пациентов в возрасте 40-70 лет, получающих терапию L-T4, смертность от всех причин была меньше, чем у пациентов без лечения, тогда как в группе пациентов старше 70 лет таких данных получено не было. Необходимо отметить, что в группе, получающей L-T4, включая лиц пожилого возраста, увеличения частоты развития фибрилляций предсердия выявлено не было.⁴⁹ Несмотря на тщательный анализ факторов, которые могли бы повлиять на окончательные результаты исследования, включая социально-экономический статус, частоту посещения клиники, прием других препаратов, мы не выявили каких-либо погрешностей. Более того, результаты исследования остались прежними и после использования многофакторного анализа, в том числе с исключением из исследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые развились в ближайшее время после начала наблюдения. Таким образом, данные клинической практики в сочетании с нашими знаниями о патофизиологических изменениях при СГ показывают, что у пациентов моложе 70 лет терапия L-T4 безопасна. Кроме того, полученные данные указывают на некоторое положительное влияние терапии L-T4 на сердечно-сосудистые исходы у молодых пациентов с СГ в отличие от пожилых.⁴⁹

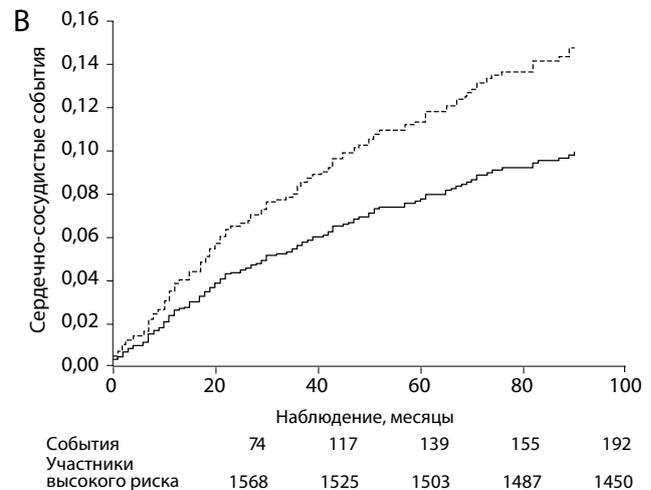
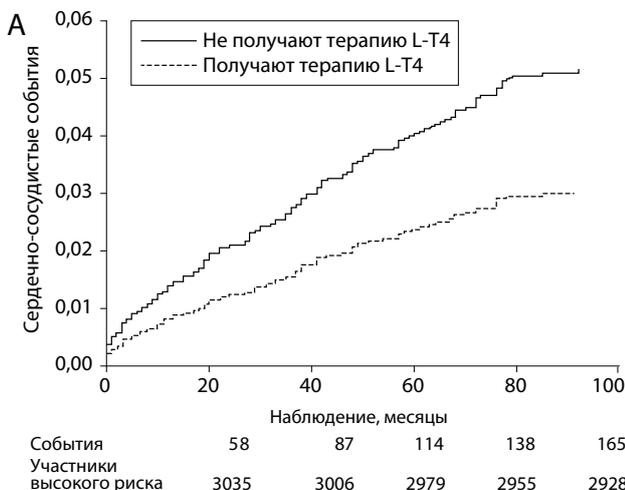


Рисунок 1.

Многофакторный анализ сердечно-сосудистых событий в группах пациентов с субклиническим гипотиреозом, получающих и не получающих терапию L-T4.

А – молодые пациенты ($p = 0,02$). В, пожилые пациенты ($p = 0,56$). Многофакторный анализ скорректирован по возрасту, полу, индексу массы тела, шкале социально-экономических ограничений, уровню общего холестерина, индексу ТТГ, курению, систолическому и диастолическому АД, сахарному диабету и приему L-T4.⁴⁹

Мнение экспертов

На 14-ом Международном конгрессе тиреологов (Париж, 13/09/2010) проводился опрос участников с целью выявления факторов, на которые они опираются при принятии решения о лечении пациентов с субклиническим гипотиреозом. Опрос 380 участников (60% жители Европы) проводился в электронном виде. Вопросы были представлены в виде клинического случая⁵⁰: женщина 53 лет с жалобами на трудность в снижении массы тела, выраженное чувство усталости, снижение памяти. При обследовании было выявлено повышение уровня ТТГ до 6,8 мЕд/л при нормальном уровне св. Т4. При опросе более половины участников назначили бы в этом случае L-T4 (рис. 2). В случае дислипидемии (ЛПНП 6,5 ммоль/л) количество участников, назначивших бы L-T4, увеличилось до 75%. Следует отметить, что в случае пожилого пациента (возраст 84 года) при том же

уровне ТТГ и тиреоидных гормонов только 8% опрошенных назначили бы L-T4.⁵⁰ Результаты опроса представлены на рисунке 2. Они указывают на отсутствие единого подхода даже среди опытных специалистов. Более того, результаты этого опроса противоречат результатам опроса членов Американской Тиреологической Ассоциации (ATA), проведенного в 2001 г. По результатам опроса, пациенту 26 лет с ТТГ, равным 8,2 мЕд/л, терапию L-T4 назначили бы 95% опрошенных, тогда как пациенту 71 года с таким же уровнем ТТГ – только 92% опрошенных⁵¹. Такие результаты опросов могут быть объяснены различием использованных клинических случаев, появившейся за последние 10 лет новой информацией о рисках и преимуществах терапии L-T4 и различием подходов в клинической практике, обусловленных особенностями лекарственного обеспечения в разных странах.

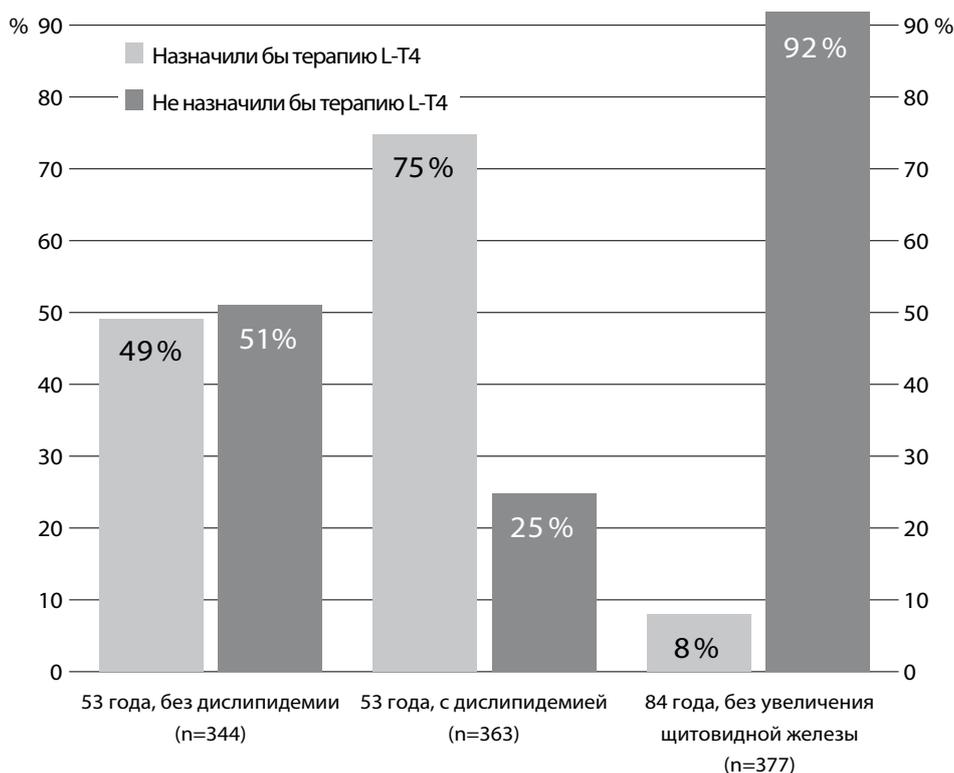


Рисунок 2. Пациентки 53-х и 84-х лет с уровнем ТТГ 6,8 мЕд/л

Практически рекомендации по наблюдению пациентов с субклиническим гипотиреозом

Что же предпринять, когда к Вам приходит пациент с повышенным уровнем ТТГ? В-первых, необходимо провести повторное исследование ТТГ, дополнив его исследованием св. Т4 и АТ-ТПО. В 50% случаев при повторном исследовании происходит спонтанная нормализация уровня ТТГ.⁵² В большинстве случаев СГ протекает бессимптомно, однако нередко можно обнаружить неспецифические симптомы гипотиреоза. Так, пациенты с СГ могут предъявлять жалобы на усталость, снижение памяти и концентрации внимания. Перед принятием решения о терапии L-T4 необходимо провести обследование сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы, поскольку увеличение щитовидной железы является фактором, который может пере-весить чашу весов в сторону терапии L-T4. Беременность или планирование беременности в ближайшее время являются абсолютными показаниями для назначения L-T4^{53,54} (таблица 2). При обнаружении у пациента ТТГ выше 10,0 мЕд/л также необходимо назначить терапию L-T4. Маловероятно, что терапия L-T4 пациентам старше 70 лет с ТТГ 5-10 мЕд/л повлияет на отдаленный прогноз,^{24,25,49} поэтому в этом случае проводится только наблюдение. У более молодых пациентов, с клинической картиной гипотиреоза при нормальном объеме щитовидной железы и не планирующей беременность, возможно назначение терапии L-T4. Особенно это актуально для лиц с уровнем ТТГ 7 мЕд/л и выше. В этом случае имеет смысл начать пробное лечение L-T4 в течение 3-4 месяцев в дозе близкой к

полной заместительной (75 или 100 мкг ежедневно) с оценкой симптомов по окончании этого периода.⁵⁵ Если симптомы исчезли, то оптимально продолжить терапию, поддерживая уровень ТТГ в нижней половине референсного интервала.⁵⁵ Если же симптомы остались прежними, то в этом случае необходим регулярный контроль ТТГ в зависимости от уровня АТ-ТПО. Интервал между визитами при СГ определяется наличием носительства антител и отражает риск прогрессирования до явного гипотиреоза или повышения ТТГ выше 10 мЕд/л. Вероятность развития явного гипотиреоза у лиц с повышенным уровнем АТ-ТПО составляет 4,5% в год, поэтому необходимо ежегодное исследование уровня ТТГ.⁵⁶ У лиц без АТ-ТПО риск составляет около 2% в год, поэтому контроля ТТГ 1 раз в 2-3 года будет достаточно.⁵⁶

Таблица 2.
Показания к терапии субклинического гипотиреоза L-T4

Начинать лечение необходимо у пациентов любого возраста, если:

- ТТГ >10,0 мЕд/л
- беременность или планирование беременности в ближайшее время

Возможна терапия L-T4, если:

- есть симптомы или признаки гипотиреоза
- возраст менее 70 лет
- ТТГ >7,0 мЕд/л
- увеличение щитовидной железы
- высокий сердечно-сосудистый риск, включая:
ИБС
диабет
дислипидемию

Заключение

Несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы и результатов рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению заместительной терапии L-T4 при субклиническом гипотиреозе, за последние 4 года мы получили данные о его возможной связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Более того, установлено влияние возраста и уровня ТТГ на сердечно-сосудистый риск, подтверждена безопасность терапии L-T4, выявленная на большой когорте пациентов. Новые данные позволяют нам определить ту целевую группу пациентов с СГ, которым терапия L-T4 показана и принесет пользу.

Литература

- Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of Hypothyroidism. *Br Med J* 1973; 5854: 657-662.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
- Hollowell JG, Stachling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:713-7.
- Reuters VS, Teixeira Pde F, Vigário PS, Almeida CP, Buescu A, Ferreira MM, de Castro CL, Gold J, Vaisman M. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *Am J Med Sci* 2009; 338:259-63.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU 2007 The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in sub-clinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1715-1723
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Müller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-6.
- Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
- Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuro-psychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 145-153.
- Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29: 63-75.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD003419.
- Fowler PBS, Swale J, Andrews H. Hypercholesterolaemia in borderline hypothyroidism: Stage of premyxoedema. *Lancet* 1970; 2(7671): 488-491.
- Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease. *Lancet* 1971; 1(7692):203-4.
- Dean JW, Fowler PBS. Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290: 1555-61.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman, JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
- Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467-2472.
- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff, E, de Rekencire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460-2466.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033-41.
- Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13:595-600.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. 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; 6:155-60.
- Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-865.
- Gussekloo J, van Exel E, Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.
- Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 404-410.
- Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SHS. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: re-analysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1734-40.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125: 41-8.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-45.
- Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. 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; 159:329-41.
- Razvi S, Shakoor A, Weaver JU, Vanderpump M, Pearce SH. The influence of age on ischaemic heart disease and mortality in subclinical hypothyroidism – a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2998-3007
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304:1365-74.
- Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2012 doi: 10.1038/nrendo.2012.29 [Epub ahead of print]
- Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985; 57:857-65.
- Földes J, Istvánfy M, Halmágyi M, Váradi A, Gara A, Pártos O. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung* 1987; 44: 337-47.
- Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996; 6: 397-402.
- Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bonè F, Lombardi G, Saccà L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.
- Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferranini E. Effect of L-thyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1110-1115
- Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95:135-43.
- Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:665-79.

40. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti D, Ferranini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of L-thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3731-3737.
41. Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingoe LE, Campbell SC, Sibal L, Shaw J, Home PD, Razvi S, Weaver JU. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 319-22.
42. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 2011; 34: 1098-105.
43. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, Buescu A, Costa AJ, Vaisman M. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* 2008; 40: 50-5.
44. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2993-3001.
45. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of L-thyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:355-61.
46. TRUST study website. www.trustthyroidtrial.com
47. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43:107-9.
48. Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM* 2011; 104: 395-401.
49. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch Intern Med* 2012 [Epub ahead of print] PMID: 22529180
50. Pearce SH, Vaisman M, Wemeau JL. Management of subclinical hypothyroidism: The thyroidologists' view. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 45-50.
51. McDermott MT, Haugen BR, Lezotte DC, Seggelke S, Ridgway EC. Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients. *Thyroid* 2001; 11:757-64.
52. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1533-8.
53. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E44-8.
54. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081- 125.
55. Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008;337: 284-89.
56. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68

Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 4 – 2011** Диагностика и лечение болезни Грейвса у детей и подростков: трудности и противоречия (Розалинд Браун)
- N 3 – 2011** Сахарный диабет и щитовидная железа (Габриела Брента)
- N 2 – 2011** Тиреостатические препараты (Луиджи Барталена)
- N 1 – 2011** Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (Махмуд Хариб, Хоссейн Хариб)
- N 4 – 2010** Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы (Люси Энн Бехаң, Амар Ага)
- N 3 – 2010** Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (Невена Симик, Жоан Ровет)
- N 2 – 2010** 3-йодотиронамин (Т₃АМ): новый гормон щитовидной железы? (Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан)
- N 1 – 2010** Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2009** Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреоидной Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза (Марк Вандерпамп)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го Международного Тиреологического Конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калеби́ро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2 – 2001** Материалы 12-го Международного тиреологического конгресса 22–27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков «*Thyroid International*» на английском языке вы можете найти в интернете:

<http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов «*Thyroid International*», а также другую информацию по тиреологии вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Просто дозировать – легко компенсировать



ЭУТИРОКС: БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
Впервые в России 9 дозировок левотироксина

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • **88 мкг** • 100 мкг • **112 мкг** • 125 мкг • **137 мкг** • 150 мкг

Сокращенная информация по медицинскому применению. Регистрационный номер П: №015039/01 от 21.11.2008 ЛП-000910 от 18.10.2011. **Торговое название:** Эутирокс®. **Международное непатентованное название:** левотироксин натрия. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг, 150 мкг. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипопитарная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. **С осторожностью** следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем

гипотиреозе, синдроме мальабсорбции. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. Эутирокс® принимают внутрь. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **Побочное действие:** при повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Полная информация содержится в инструкции по применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048 Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.thyronet.ru, www.nycomed.ru



Дата выпуска рекламы: июль 2013