

ЛІКУВАТИ ГІПОТИРЕОЗ НЕ ЗАВЖДИ ЛЕГКО: КОЛИ ЛІКУВАТИ СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ, ЯКИЙ ЦІЛЬОВИЙ РІВЕНЬ ТТГ У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ І АЛЬТЕРНАТИВИ МОНОТЕРАПІЇ ЛЕВОТИРОКСИНОМ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Тетяна Можина



Протягом останніх семи десятиліть стандарти лікування гіпотиреозу залишаються майже незмінними.

Американська тиреоїдна асоціація (АТА) та Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) рекомендують корегувати гіпотиреоз за допомогою левотироксину. Вважається, що прийом левотироксину здатний нівелювати фізіологічні зміни та клінічні ознаки, зумовлені дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Сучасні пацієнти, які активно користуються соціальними мережами й інтернетом, перевіряють онлайн можливі симптоми захворювання, порівнюють свій досвід з іншими пацієнтами, відстежують динаміку змін рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Деякі з них залишаються незадоволеними призначеним лікуванням, вони звертаються до інших лікарів і починають шукати альтернативи монотерапії левотироксином. Інколи появу такого невдоволення ненавмисно спричиняють лікарі, які з ентузіазмом призначають левотироксин навіть за мінімальних явищ гіпотиреозу, обіцяючи, що ця терапія повністю усуне симптоми. На жаль, згідно з літературними даними тривалий прийом левотироксину асоціюється з розвитком субклінічного гіпотиреозу (СКГ), тоді як призначення агресивної терапії хворим похилого віку може навіть завдати шкоди.

У цьому огляді розглядаються відповіді на декілька простих запитань: коли потрібно розпочати лікування? Який цільовий рівень ТТГ під час лікування? Коли слід розглянути альтернативу монотерапії левотироксином?



Фізіологія

Функція щитоподібної залози (ЩЗ) контролюється гіпофізом, при цьому левотироксин (Т4) синтезується виключно в ЩЗ, тоді як лише 15% трийодтироніну (Т3) вивільняється з ЩЗ [5]. Більшість Т3 у сироватці утворюється внаслідок перетворення Т4 на Т3 у таких периферичних органах, як м'язи, печінка та нирки. За умови зниження рівня гормонів ЩЗ гіпофіз вивільняє ТТГ із метою підсилення продукції та вивільнення гормонів ЩЗ. Взаємозв'язок між ТТГ і вільним Т4 характеризується як зворотний лінійний прямопропорційний, тому невеликі зміни вмісту Т4 пов'язані зі значними змінами рівня ТТГ. Ось чому дефіцит або надлишок функції ЩЗ оцінюють за рівнем найчутливішого показника — ТТГ. Висловлюється думка, що рівень ТТГ може не повністю відображати функціональний статус ЩЗ. Крім того, рецептори Т3 мають значну кількість ізоформ і в кожній тканині організму розташована своя ізоформа Т3-рецепторів (рис. 1).

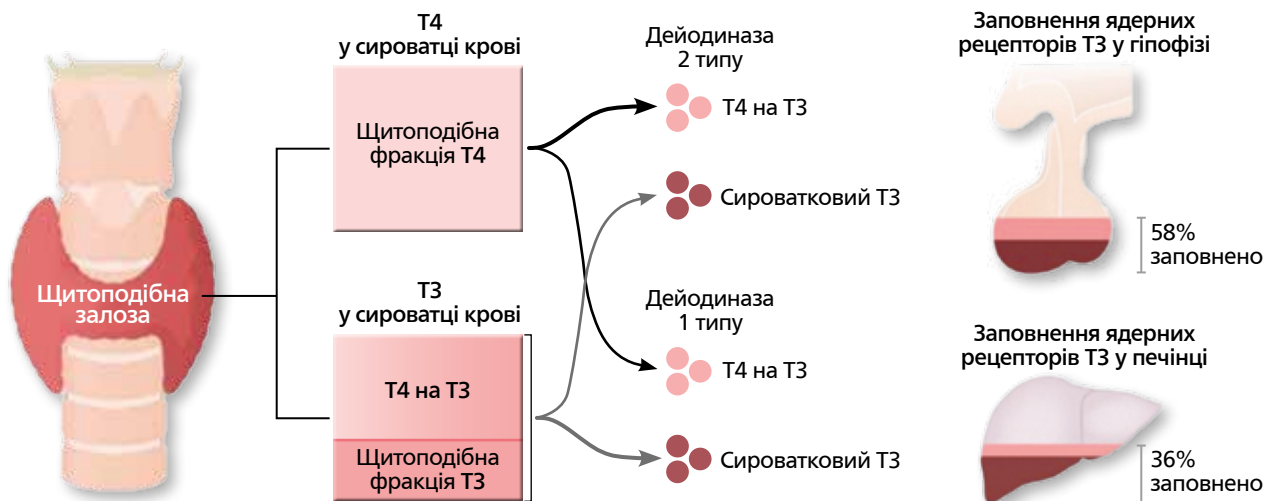


Рис. 1. Фізіологічні особливості утворення гормонів ЩЗ

Примітки: весь тироксин (T4) надходить у кров із ЩЗ, тоді як більшість T3 утворюється внаслідок перетворення T4 на T3 у периферичних тканинах. Дейодиназа 2 типу в гіпофізі перетворює більшість T4 на T3, тоді як дейодиназа 1 типу працює в печінці та нирках. Кількість рецепторів T3 у гіпофізі більша, ніж в інших органах.



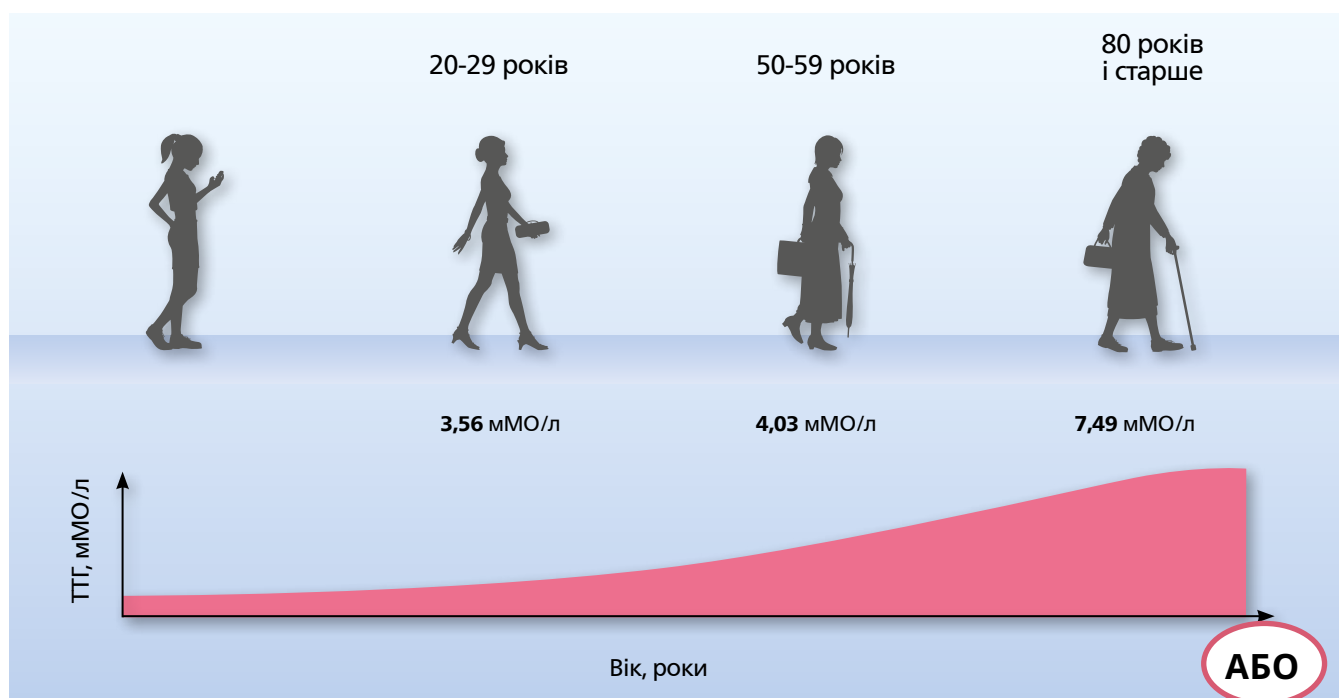
Діагностика субклінічного гіпотиреозу

Явний гіпотиреоз діагностують на підставі зростання вмісту ТТГ і зниження рівня вільного T4, СКГ — у разі підвищення ТТГ і незміненого вмісту вільного T4. Більшість клініцистів і дослідників також використовують значення ТТГ 10 мМО/л як порогову точку для визначення СКГ.

Перед початком лікування СКГ потрібно з'ясувати, чи має місце стійкий гіпотиреоз, чи зазначені явища є мінущими. Транзиторне підвищення ТТГ спостерігають при одужанні від різноманітних

соматичних захворювань, а транзиторний гіпотиреоз притаманний деструктивному тиреоїдиту (післяпологовому, безгранульозному та медикаментозно-індукованому). Вивільнення ТТГ здійснюється хвилями, максимум його синтезу припадає на вечірні години; вміст ТТГ, визначений у цей час, також може бути підвищеним, особливо в осіб, у яких вихідний рівень ТТГ перебуває на верхній межі норми. Крім цього, середній вміст ТТГ зростає з віком (рис. 2).

Саме тому рекомендації ЕТА щодо лікування СКГ передбачають дворазове вимірювання ТТГ із 2–3-місячним інтервалом.



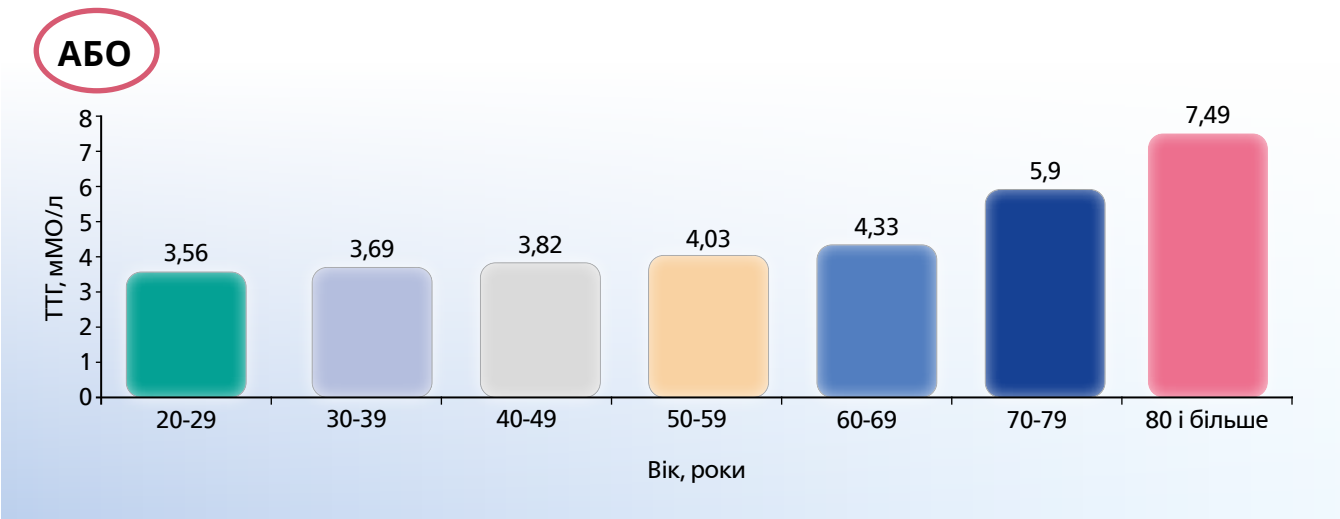


Рис. 2. Вікові особливості верхніх граничних значень ТТГ



Лікування СКГ

Пацієнтам із СКГ потрібно призначати лікування: результати епідеміологічних досліджень свідчать, що СКГ асоціюється з підвищенням рівня кардіоваскулярної смертності, зростанням умісту ліпідів, збільшенням розміру епікардіально-жирової тканини та товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, прогресуванням ендотеліальної дисфункції, що проявляється зменшенням потік-опосередкованої дилатації та дилатації, яка спричинена гліцеролтриніратом.

Таблиця. Коли потрібно лікувати СКГ?

ТТГ	Вік <65–70 років	Вік >65–70 років
<7,0 ммоль/л	Рекомендовано моніторинг. Розглянути доцільність терапії за наявності значних клінічних ознак	Не лікувати відповідно до віку
7,0–10,0 ммоль/л	Лікувати	Розглянути доцільність терапії за наявності значних клінічних ознак
>10,0 ммоль/л	Лікувати	Лікувати

Доведено, що корекція СКГ супроводжується покращенням рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Результати одного метааналізу свідчать, що прийом левотироксину сприяє зменшенню вмісту загального холестерину на 0,29 ммоль/л, а холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 0,22 ммоль/л.

Наведені дані переконливо доводять потребу призначення лікування пацієнтам із СКГ, якщо їхній рівень ТТГ перевищує 7–10 ммоль/л. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД),

медикаментозна корекція СКГ за нижчих рівнів ТТГ не супроводжується вірогідною перевагою.

ЧИ БЕЗПЕЧНО ПРИЗНАЧАТИ ЛЕВОТИРОКСИН ХВОРИМ НА СКГ ПОХИЛОГО ВІКУ?

У дослідженні Leiden 85 зафіксовано зниження рівня смертності в осіб 85–89 років за умови підвищення вмісту ТТГ (відносний ризик (ВР) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,63–0,94 для відхилення ТТГ на 1 стандартну змінну, що еквівалентно збільшенню на 2,7 ммоль/л). Опубліковано також інші докази, які підтримують той факт, що вищий рівень ТТГ корисний для людей похилого віку. В одному дослідженні, в якому взяли участь хворі 70–79 років, значення ТТГ у межах 4,5–7 ммоль/л асоційовані з покращенням рухливості та серцево-судинної працездатності.

Метааналіз семи РКД (n=21 055) довів, що лікування гормонами ЩЗ пов'язано зі зменшенням кардіоваскулярної смертності в пацієнтів 65–70 років (ВР 0,54; 95% ДІ 0,37–0,80; p=0,002), але у хворих старшого віку подібні зміни були відсутні (ВР 1,05). Результати одного РКД (n=3092) свідчать, що кардіоваскулярні події в молодих пацієнтів, які приймали левотироксин або не отримували його, розвилися, відповідно, в 4,2 та 6,6% осіб (вірогідна різниця), тоді як у когорті доросліших хворих кардіоваскулярні події відзначалися у 12,7 та 10,7% пацієнтів (невірогідна різниця).

Хоча наведені докази далекі від ідеальних, вони переконливо підтверджують той факт, що корекція СКГ у молодих хворих сприяє покращенню загального стану серцево-судинної системи, тоді як у пацієнтів похилого віку може не принести користі або навіть заподіяти шкоду. Призначення

левотироксину літнім пацієнтам може бути небезпечним через можливий ризик надмірного лікування. В одному дослідженні протягом 7 років спостерігали за пацієнтами ($n=1852$), які отримували левотироксин і мали вихідні значення ТТГ 4–10 мМО/л. Учені аналізували функціональну активність ЩЗ кожні 6 місяців і встановили наявність епізодів еутиреозу, гіпо- та гіпертиреозу протягом періоду спостереження. Порівняно з періодами еутиреозу ВР смерті у хворих, які мали епізоди гіпотиреозу протягом 6 місяців, становив 1,05 ($p=0,0009$), ВР смерті в осіб із гіпертиреозом дорівнював 1,18 ($p<0,0001$). Тому вважається, що агресивне лікування СКГ у пацієнтів літнього віку зі вмістом ТТГ <10 мМО/л може бути шкідливішим, аніж відсутність лікування.

ЦІЛЬОВИЙ РІВЕНЬ ТТГ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗАМІСНУ ТЕРАПІЮ ГОРМОНАМИ ЩЗ

Метою лікування пацієнтів, які отримують замісну терапію гормонами ЩЗ, є нормальний рівень ТТГ, але будь-якому лікарю, котрий лікує гіпотиреоз, відомі пацієнти, в яких рівень ТТГ може бути підтриманий <1 мМО/л або в яких з'являються симптоми, зумовлені дефіцитом гормонів ЩЗ. На думку пацієнтів, які брали участь у несліпих дослідженнях, дози левотироксину, які сприяють м'якому зниженню рівня ТТГ, забезпечують оптимальний контроль симптомів гіпотиреозу.

Отже, метою лікування пацієнтів, які отримують левотироксин, є досягнення нормального рівня ТТГ. Слід використовувати нормативні значення ТТГ, скореговані за віком, щоб уникнути можливих ускладнень надмірного лікування пацієнтів літнього віку (рис. 2).

ПРИЙОМ ЛЕВОТИРОКСИНУ Є НЕДОСТАНИМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ?

Відомо, що період напіввиведення левотироксину становить тиждень, а час напіввиведення Т3 — менше доби; тому після прийому 10 мкг Т3 спостерігається підвищення концентрації Т3 у сироватці на 40%, вона на 30% перевищує верхню межу норми Т3 у сироватці крові, що характерно для пацієнтів із неушкодженою ЩЗ.

Доведено, що добовий ритм концентрації Т3 у сироватці крові має ранковий пік (приблизно о 4-й годині), який перевищує денний мінімум майже на 20%. Саме тому, призначаючи Т3, рекомендують імітувати фізіологічну секрецію гормону

та розподіляти добову дозу Т3 на ранкову та вечірню. У деяких випадках корекція СКГ може передбачати комбіноване призначення левотироксину та Т3.

ФАРМАКОЛОГІЯ: СУПРАФІЗІОЛОГІЧНІ ДОЗИ Т3

Досліджуються ефективність і безпечність прийому дуже високих (супрафізіологічних) доз Т3. Встановлено, що одночасний прийом супрафізіологічних доз Т3 й антидепресантів сприяє підвищенню настрою.

В інтернет-опитуванні пацієнтів, незадоволених монотерапією Т4, було констатовано, що висушений екстракт ЩЗ є добрим засобом для корекції рівня тиреоїдних гормонів. Екстракт ЩЗ зазвичай отримують із щитоподібної залози свиней; 60–65 мг екстракту містить 38 мкг Т4 та 9 мкг Т3, співвідношення Т4:Т3 становить 4:1, що значно нижче, ніж співвідношення цих гормонів у плазмі людини (14:1).

Метою лікування пацієнтів, які отримують комбіновану терапію Т4 та Т3, є спроба максимально точно імітувати нормальну фізіологічну роботу ЩЗ; застосування екстракту ЩЗ не здатне повністю відновити природну фізіологію тиреоїдних гормонів.

ЧИ Є ШКОДА ВІД ПРИЙОМУ СУПРАФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОЗ Т3?

Існує занепокоєння, що високі рівні Т3 можуть спровокувати виникнення серцевої аритмії у хворих літнього віку або мати несприятливі наслідки для скелета. За даними ретроспективного дослідження, в якому стан пацієнтів ($n=400$), що отримували препарат Т3, порівнювали із самопочуттям хворих, які протягом 17 років приймали препарат Т4 ($n=33\ 955$), не зафіксували вірогідної міжгрупової різниці щодо серцево-судинних захворювань, фібриляції передсердь, переломів, використання бісфосфонатів або статинів.



Висновки

Невдоволення хворих на гіпотиреоз, які отримують левотироксин, не є рідкістю. Надлишкове лікування симптоматичних пацієнтів із мінімальним СКГ, імовірно, спричиняє зростання кількості незадоволених пацієнтів. Надзвичайно низький цільовий рівень сироваткового ТТГ може бути шкідливим для пацієнтів літнього віку. Незважаючи на те, що монотерапія левотироксином є основним методом лікування СКГ, вона не здатна повністю імітувати нормальну фізіологію, тому комбіноване

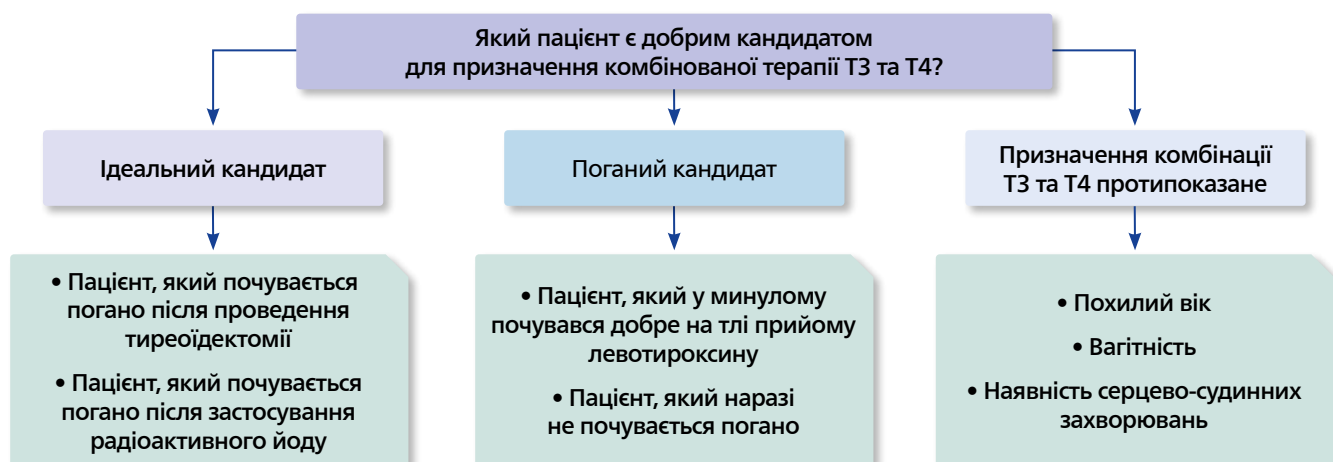


Рис. 3. Відбір хворих для проведення комбінованої терапії Т3 та Т4

застосування Т4 та Т3 стає дедалі популярнішим серед практичних лікарів.

У рекомендаціях АТА міститься таке положення: «Нині недостатньо доказів для підтримання рутинного призначення комбінованої терапії пацієнтам із первинним гіпотиреозом, які погано почуваються на тлі прийому левотироксину». Експерти ЕТА стверджують: «Вважається, що комбінована терапія Т4 та Т3 може розглядатись як експериментальний підхід у лікуванні пацієнтів, які отримують Т4 і мають постійні скарги». Жодна

з наведених настанов не містить рекомендацій щодо використання екстракту ЩЗ.

Ідеальним пацієнтом для призначення комбінованої терапії є хворий, який ніколи не почувався здоровим після тотальної тиреоїдектомії або радіоїодної абляції залози (рис. 3). Пацієнти, які раніше почувалися добре на монотерапії левотироксином, а тепер мають симптоми, навряд чи отримають користь від комбінованої терапії. Вагітним та особам похилого віку не варто призначати супрафізіологічні дози Т3.

Література

Ross D. S. Treating hypothyroidism is not always easy: when to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. *J. Intern. Med.* 2022; 291: 128–140.



Юлія Валеріївна БУЛДИГІНА

старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук

Актуальність даних, викладених у статті, зумовлена, з одного боку, зростанням кількості автоімунних захворювань щитоподібної залози, на тлі яких розвивається явний, субклінічний і транзиторний гіпотиреоз, а з іншого — низкою невирішених питань діагностики та лікування нетиреоїдної патології, яка може спричиняти субклінічний гіпотиреоз. Особливо важливими є адекватна діагностика та визначення стратегії лікування субклінічного гіпотиреозу в літніх людей, хворих на остеопороз і жінок у менопаузі. Мабуть, стратегія очікування в лікуванні субклінічного гіпотиреозу в багатьох випадках може бути виправданою. Правильною є теза щодо «використання нормативних значень ТТГ, скорегованих за віком, щоб уникнути можливих ускладнень надмірного лікування пацієнтів літнього віку», адже за стану екзогенного субклінічного гіпертиреозу, який може бути спричинений передозуванням препаратів левотироксину, значно зростає ризик розвитку незворотних серцево-судинних ускладнень. Окреме питання — це можливість використання комбінованих препаратів T4 + T3. Треба наголосити, що вже кілька років зазначена тема є актуальною, оскільки частина пацієнтів скаржиться на погане самопочуття, незважаючи на компенсацію гіпотиреозу. Наразі не отримано переконливих аргументів щодо переваг такого лікування над монотерапією левотироксином, але питання не знімається, й невдовзі ми можемо побачити низку клінічних досліджень комбінованих препаратів і їх порівняння з левотироксином. Найімовірніше, будуть розроблені показання для певних категорій пацієнтів, кому така терапія рекомендуватиметься. Поки що фахівці ЕТА не мають достатньої кількості доказів на користь комбінованої терапії, проте вже створена окрема робоча група експертів із Великої Британії, США й Австралії, які вивчатимуть це питання.