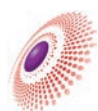


ТЕРАПІЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТИРЕОІДЕКТОМІЇ: ПОТОЧНІ ВИКЛИКИ ТА СУПЕРЕЧНОСТІ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хоча $\approx 5\%$ населення потребує терапії тироксином, корекція дози залишається серйозним клінічним викликом. Пацієнтам, які перенесли тотальну тиреоїдектомію, необхідна довічна замісна терапія левотироксином (ЛТ4) для запобігання післяопераційному дефіциту тиреоїдних гормонів, але патофізіологія пацієнтів після тиреоїдектомії є складною та залежить від багатьох факторів. В огляді наведено оновлені дані з цього питання з акцентом на поточні суперечності та дискусійні аспекти.



ТЕРАПІЯ ЛТ4: ТРУДНОЩІ В ДОСЯГНЕННІ ЦІЛЬОВИХ ПОКАЗНИКІВ

Європейська тиреоїдна асоціація у своїх рекомендаціях радить пристосовувати терапію ЛТ4 до підтримання рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у межах 0,4-4,0 мМО/мл. Американська тиреоїдна асоціація в контексті хірургічного лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ) рекомендує індивідуалізовані цільові рівні пригнічення ТТГ залежно від ризику рецидиву та наявності супутніх захворювань. Зокрема, для пацієнтів високого ризику й осіб з неповною структурною відповіддю на лікування рекомендований рівень ТТГ становить $<0,1$ мМО/л. Для пацієнтів середнього ризику, осіб низького ризику з визначуванним рівнем тиреоглобуліну в сироватці крові чи з неповною біохімічною відповіддю на лікування та пацієнтів високого ризику з відмінною відповіддю на терапію рекомендовано підтримувати рівень ТТГ у межах 0,1-0,5 мМО/л. Натомість у пацієнтів з низьким ризиком і невизначуваним рівнем тиреоглобуліну цільовий рівень ТТГ має становити 0,5-2,0 мМО/л. У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації також підкреслюється, що в пацієнтів з високим ризиком побічних ефектів із боку серцево-судинної системи та кісткової тканини через пригнічення ТТГ переваги такої терапії слід зіставляти з потенційними ризиками.

Жодне значення ТТГ не може універсально свідчити про еутиреоз у всіх тканинах, що вказує на обмеження монотерапії ЛТ4. У значної частки пацієнтів, які отримують терапію ЛТ4, спостерігаються рівні ТТГ поза межами встановленого референтного діапазону: в $\approx 17\%$ виявляється передозування, а в $\approx 10\%$ – недостатнє лікування. У дослідженні

J. la Cour і співавт. (2021) серед пацієнтів з уперше діагностованим гіпотиреозом, які розпочали терапію ЛТ4, було виявлено кумулятивний ризик передозування на рівні 4,7% та застосування недостатніх доз на рівні 7,4% протягом 10 років. Ці дані підкреслюють постійні труднощі у визначенні оптимальної дози ЛТ4.

Крім того, у багатьох пацієнтів продовжують відзначатися симптоми, подібні до проявів дисфункції ЩЗ, попри нормальні рівні ТТГ і вільного тироксину (вТ4). Така невідповідність може зумовлюватися варіабельністю функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, у зв'язку з чим для встановлення оптимального рівня ТТГ у конкретного пацієнта хорошу прогностичну здатність може мати оцінювання індивідуального генетичного профілю. Це стимулювало розроблення математичної моделі Thyroid-SPOT, яка пропонує точну стратегію для індивідуального відновлення еутиреозу й може допомогти лікарям в оптимізації титрування дози ЛТ4 у складних клінічних випадках.

Аналіз основних стратегій дозування ЛТ4 виявив, що жодна з них не забезпечує стабільного досягнення цільових показників у всіх пацієнтів. Додатковою складністю для монотерапії ЛТ4 є те, що у здорових людей $\approx 20\%$ вільного трийодтироніну (вТ3) секретується безпосередньо ЩЗ, тоді як решта 80% утворюється внаслідок периферичного перетворення вТ4. У зв'язку з цим пацієнти після тиреоїдектомії можуть мати відносний дефіцит вТ3 на тлі монотерапії ЛТ4.

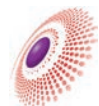
У ретроспективному аналізі M. Ito та співавт. (2022) оцінювали рівні вТ3 і вТ4 у пацієнтів після тиреоїдектомії, які отримували монотерапію ЛТ4. Виявилось, що серед пацієнтів із пригніченим ТТГ рівень вТ4 перевищував референтні межі в 70,5% випадків, тоді як рівень вТ3 залишався в межах норми

в 91,3% випадків. Автори припустили, що пацієнти з помірно пригніченим ТТГ та нормальним рівнем вТЗ були найближчими до еутиреозу за метаболічними й симптоматичними показниками. Ці результати підтверджують припущення, що моніторинг рівня вТЗ, а не лише вТ4, може поліпшити ведення пацієнта. Втім, це питання залишається предметом жвавих дискусій.

Взаємодія між ЛТ4, вТЗ, вТ4 та ТТГ є складною й нелінійною. Хоча корекція дози ЛТ4 впливає на рівні вТ4 і ТТГ у сироватці, її вплив на рівень вТЗ є мінімальним і не обов'язково має клінічно значущий ефект. У проспективному дослідженні J. Jonklaas і співавт. (2008) було показано, що після адекватної корекції дози ЛТ4 рівні вТЗ у пацієнтів після тиреоїдектомії не відрізнялися від доопераційних і нормальні рівні вТЗ досягалися за допомогою стандартної терапії ЛТ4. Це відповідає даним експериментальних досліджень, які свідчать про те, що метаболізм тиреоїдних гормонів відрізняється в гіпоталамо-гіпофізарній осі та в периферичних тканинах. Отже, оптимальний рівень вТЗ, необхідний для досягнення тканинспецифічної гормональної дії, залишається невизначеним.

У 2021 р. V. Brun і співавт. знову звернулися до проблеми оптимізації дози ЛТ4, розробивши комп'ютеризовану систему підбору індивідуального дозування ЛТ4 на підставі серійних вимірювань вТ4 і ТТГ протягом перших 2 тижнів після операції. На думку авторів, використання цієї системи може забезпечити можливість більш ранньої корекції дози (через 2 тижні, а не через звичні 6-8 тижнів), тим самим підвищуючи точність лікування. Пробне використання цієї системи покращило частоту досягнення цільового рівня ТТГ у пацієнтів із зобом або раком ЩЗ, хоча не забезпечило поліпшень у корекції дози в пацієнтів із тиреотоксикозом. Окрім того, було скорочено час досягнення оптимальної дози на 40 днів у хворих на рак ЩЗ та на 58 днів у пацієнтів із зобом, що сприяло зменшенню кількості контрольних візитів і потреби в повторних аналізах крові.

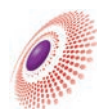
Забезпечення оптимальної терапії ЛТ4 у пацієнтів після тиреоїдектомії можуть ускладнювати й додаткові чинники. Наприклад, у пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ (ДРЩЗ) підвищення рівня вТ4 після терапії радіоактивним йодом є менш вираженим протягом першого місяця після лікування. Це явище може бути пов'язане з ушкодженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту внаслідок терапії радіоактивним йодом, що потенційно впливає на абсорбцію ЛТ4.



НОВІ ФОРМИ ЛТ4

Останніми роками були впроваджені нові лікарські форми ЛТ4, зокрема рідка форма (ЛТ4,

розчинений у гліцерині, очищений воді й етанолі) та м'які желатинові капсули. На відміну від традиційних таблеток, рідка форма не потребує кислого шлункового середовища для абсорбції, тоді як м'які капсули швидко розчиняються в шлунковому соку, забезпечуючи швидше всмоктування порівняно з таблетками. Крім того, рідкий ЛТ4 має переваги для пацієнтів, які мають труднощі з ковтанням твердих лікарських форм, і зменшує варіабельність абсорбції, пов'язану з уживанням їжі та кави. Втім, досліджень альтернативних форм ЛТ4 у пацієнтів після тиреоїдектомії досі недостатньо.



ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЛТ4 НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ТИРЕОІДЕКТОМІЇ

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, має ключове значення для пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на ЩЗ. S. Altuntas і співавт. (2021) оцінили психологічний стан і якість сну пацієнтів із ДРЩЗ на тлі довготривалої терапії ЛТ4 та різних ступенів пригнічення ТТГ. Пацієнтів було стратифіковано на три групи залежно від рівня ТТГ: пригнічений ($<0,1$ мкМО/мл), помірно пригнічений ($0,11$ - $0,49$ мкМО/мл) і низький нормальний ($0,5$ - $2,0$ мкМО/мл). В осіб із пригніченим рівнем ТТГ спостерігалася більша вираженість депресії, тривожних розладів і порушень сну. Відзначалися зворотна кореляція між рівнем ТТГ та вираженістю психологічних і сомнологічних симптомів, а також пряма кореляція з тривалістю терапії ЛТ4. Ці результати підкреслюють важливість уникнення невинного пригнічення ТТГ у веденні пацієнтів із ДРЩЗ.

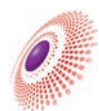
У 2022 р. D. Yaniv і співавт. також оцінили якість життя пацієнтів після тиреоїдектомії в контексті замісної гормональної терапії. Пацієнти, які приймали ЛТ4, повідомляли про значно вищі показники втоми й емоційного дистресу порівняно із тими, хто не потребував замісної терапії.

Попри наявні дослідження, ця тема залишається предметом дискусій і низка аспектів потребує подальшого уточнення. Нещодавно M. Monzani та співавт. (2023) дослідили вплив різних фаз терапії ЛТ4 (відміна, повне або помірне пригнічення ТТГ чи замісна терапія) на якість життя пацієнтів із ДРЩЗ. Найгірша якість життя була виявлена в пацієнтів з гіпотиреозом, які припинили приймання ЛТ4 перед терапією радіоактивним йодом. Такий результат може мати як біологічні, так і психологічні пояснення, зокрема психологічний дискомфорт, пов'язаний із нещодавнім установленням онкологічного діагнозу та тривогою щодо свого стану здоров'я. Натомість пацієнти, які отримували супресивну терапію ЛТ4, повідомляли про кращі показники якості життя

порівняно з тими, хто отримував стандартну замісну терапію. Такий результат може свідчити про те, що в деяких пацієнтів нормалізації рівня ТТГ може бути недостатньо для досягнення хорошої якості життя. Водночас призначення супрафізіологічних доз ЛТ4 у пацієнтів із ДРЩЗ потребує ґрунтовного підходу, оскільки надмірна терапія пов'язана із потенційними ризиками для здоров'я.

Пацієнти, в яких було видалено лише частку ЩЗ, зазвичай мають кращу якість життя після операції, ніж ті, хто переніс тотальну тиреоїдектомію, принаймні в короткостроковій перспективі. Втім, певне зниження якості життя може спостерігатися навіть після менш об'ємних утручань. У проспективному дослідженні J. Lee та співавт. (2024) за участю 669 пацієнтів з ДРЩЗ після видалення частки ЩЗ було встановлено, що пацієнти з високим рівнем ТТГ мали значно вищі показники фізичного домену якості життя через 3 місяці після операції, ніж пацієнти з низьким рівнем ТТГ. Однак загальний показник якості життя в різних групах не відрізнявся.

Окрему увагу варто приділити впливу функції ЩЗ на когнітивні властивості. Нещодавній огляд показав: попри зростання інтересу до потенційної ролі тиреоїдної дисфункції як модифікованого чинника ризику когнітивного зниження в похилому віці, наявні докази залишаються непереконливими й наразі неможливо сформулювати остаточні клінічні рекомендації.



ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЛТ4 НА СЕРЦЕВИЙ РИТМ ПІСЛЯ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ

Зв'язок порушень серцевого ритму з гіпертиреозом добре задокументований. Згідно зі стандартними рекомендаціями лікування ДРЩЗ може включати повне або часткове пригнічення ТТГ у післяопераційний період для зниження ризику рецидиву. Однак такий підхід призводить до стану екзогенного субклінічного гіпертиреозу, що, своєю чергою, може підвищувати ризик аритмій. Це особливо актуально для пацієнтів похилого віку, які часто мають додаткові серцево-судинні чинники ризику.

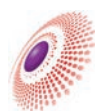
I. Gong і співавт. (2021) провели велике популяційне дослідження, ідентифікувавши дорослих віком >66 років без попереднього анамнезу фібриляції передсердь (ФП), які отримали щонайменше один рецепт на ЛТ4 у період 2007-2016 рр., а згодом у них розвинулася ФП. Ці випадки були зіставлені з контрольною групою, в якій протягом того самого періоду ФП не розвивалася. Дослідження виявило статистично значущий зв'язок між застосуванням високих і помірних доз ЛТ4 та ризиком розвитку ФП. Зокрема, дози ЛТ4 >0,075 мг/добу були пов'язані

з вищою частотою виникнення ФП порівняно з меншими дозами. Варто зазначити, що підвищений ризик ФП, пов'язаний з вищими дозами ЛТ4, є особливо актуальним для пацієнтів після тиреоїдектомії з приводу ДРЩЗ, які зазвичай потребують повної замісної терапії та, відповідно, отримують більші добові дози препарату.

Пароксизмальна, персистивна чи постійна форма ФП становить суттєве клінічне навантаження й негативно впливає на якість життя пацієнтів. ФП є найпоширенішим серцевим ускладненням за гіпертиреозу та тиреотоксикозу, індукованого терапією ЛТ4, і трапляється в ≈15% пацієнтів із гіпертиреозом проти 4% у загальній популяції. Крім того, пригнічення ТТГ супроводжується підвищенням симпатичної активності та зниженням вагусного тону порівняно з еутиреїдними пацієнтами, що призводить до більшої варіабельності часу реполяризації шлуночків. В іншому дослідженні було відзначено тенденцію до збільшення дисперсії інтервалу QT зі зростанням ступеня пригнічення ТТГ.

Утім, вплив супресії ТТГ на серцевий ритм залишається предметом дискусій. K. Kaziród-Wolski та співавт. (2021) провели проспективне дослідження за участю 73 жінок із ДРЩЗ, які отримували терапію ЛТ4 у супресивних дозах, а також 25 здорових жінок контрольної групи. Дослідження не виявило суттєвих відмінностей між групами щодо частоти серцевих скорочень і частоти виникнення аритмій. Автори дійшли висновку, що підтримання рівня вТЗ у межах норми запобігає клінічно значущим змінам серцевого ритму в пацієнтів, які отримують супресивну терапію ЛТ4 після тиреоїдектомії з приводу ДРЩЗ. Водночас ЛТ4 слід з обережністю призначати пацієнтам з уже наявними серцево-судинними хворобами.

Хоча ФП є найчастішою аритмією, пов'язаною з тиреотоксикозом, шлуночкові аритмії також можуть бути потенційним побічним ефектом супресивної терапії ЛТ4. У 2021 р. S. Hepsen і співавт. дослідили електрокардіографічні предиктори шлуночкових аритмій у пацієнтів із ДРЩЗ, які отримували супресивну терапію ЛТ4, порівнявши результати з показниками здорових осіб. Проаналізовані предиктори значно частіше виявлялися в пацієнтів, які отримували супресивну терапію. Ці результати свідчать про необхідність пильності лікарів щодо потенційних серцевих ризиків, пов'язаних із супресивною терапією ЛТ4.



ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЛТ4 НА КІСТКОВУ ТКАНИНУ ПІСЛЯ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ

З огляду на сприятливий прогноз раку ЩЗ, надзвичайно важливо ретельно оцінювати співвідношення користі та ризику й побічні ефекти терапії

з пригніченням ТТГ. Супрафізіологічні дози ЛТ4 можуть мати негативний вплив на стан кісткової тканини. Хоча відомо, що ендогенний гіпертиреоз підвищує ризик остеопорозу й остеопоротичних переломів, вплив пригнічення ТТГ внаслідок терапії ЛТ4 залишається предметом дискусій. Раніше проведені дослідження вказували на можливий зв'язок між хронічним пригніченням ТТГ і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у жінок у постменопаузі з ДРЩЗ, тоді як у жінок у пременопаузі або в чоловіків такий зв'язок не простежувався.

Метааналіз D. Kwak і співавт. (2021), який охоплював 1127 пацієнток (426 жінок у постменопаузі з ДРЩЗ, які отримували супресивну терапію ЛТ4, і 701 учасницю контрольної групи), засвідчив, що жорстке пригнічення ТТГ ($<0,10$ мМО/л), на відміну від помірного ($0,10$ - $0,49$ мМО/л), асоціюється зі зниженням післяопераційної МЩКТ поперекового відділу хребта. Проте значущого зв'язку між пригніченням ТТГ і МЩКТ шийки стегнової кістки в жінок у постменопаузі виявлено не було. Ці розбіжності можуть пояснюватися різницею у складі кісткової тканини: поперековий відділ (найпоширеніша локалізація остеопоротичних переломів) складається переважно з трабекулярної кістки, що є вразливішою до остеопоротичних змін, тоді як шийка стегна переважно складається з кортикальної кістки, в якій втрата мінералів відбувається повільніше. Крім того, на МЩКТ поперекового відділу особливо впливає менопауза, тоді як щільність шийки стегна знижується поступово протягом життя.

B. Sousa та співавт. (2021) провели проспективне дослідження для оцінювання трабекулярного кісткового індексу (ТКІ) в жінок із ДРЩЗ, які тривалий час отримували терапію ЛТ4. ТКІ являє собою показник, що опосередковано відображає мікроархітектуру кісткової тканини та здатний прогнозувати ризик великих остеопоротичних переломів. Пацієнток розподілили на дві групи залежно від режиму терапії – супресивного або замісного. Хоча статистично значущих відмінностей між групами не було виявлено, в $>50\%$ жінок у постменопаузі, які отримували терапію ЛТ4, спостерігалось зниження ТКІ. Це свідчить про те, що навіть низькі нормальні рівні ТТГ, а не лише пригнічені, можуть спричиняти порушення мікроархітектури кісткової тканини в жінок у постменопаузі. Аналогічно H. Jia та співавт. (2023) повідомили про зниження Т-критерію МЩКТ на $0,27$ і підвищений ризик переломів

у пацієнтів, які отримували супресивну терапію після тиреоїдектомії.

Проте взаємозв'язок між супресією ТТГ і кістковим метаболізмом залишається незрозумілим, а результати попередніх досліджень є суперечливими. Нещодавнє проспективне контрольоване дослідження показало, що один рік післяопераційної ТТГ-супресивної терапії не мав значущого впливу на МЩКТ у чоловіків, жінок у пременопаузі та жінок у постменопаузі з ДРЩЗ. Аналогічно інший авторський колектив повідомив, що в пацієнтів із ДРЩЗ, які отримували тривалу супресивну терапію ЛТ4, не спостерігалось підвищення ризику зниження МЩКТ чи переломів хребта, особливо за умови використання відносно низьких доз препарату.

Варто зазначити, що вплив супресивної терапії на кісткову тканину традиційно пояснювався підвищенням рівня циркулювальних тиреоїдних гормонів. Проте виявлення рецепторів до ТТГ на остеобластах і остеокластах у мишей указує на можливу безпосередню роль самого ТТГ у регуляції кісткового метаболізму незалежно від рівня тиреоїдних гормонів.



ВИСНОВКИ

Терапія ЛТ4 у пацієнтів після тиреоїдектомії залишається темою активних дискусій і потребує ретельного індивідуалізованого підходу з урахуванням багатьох факторів. Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів у периферичних тканинах не повністю відтворюються при застосуванні екзогенного ЛТ4 через фармакокінетичні та фармакодинамічні обмеження, а також індивідуальні варіації в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній осі, які можуть не відображатися в стандартних аналізах функції ЩЗ.

Терапія ЛТ4 має бути ретельно адаптована до основного патологічного стану ЩЗ (доброякісна чи злоякісна хвороба) та супутніх захворювань пацієнта, особливо з урахуванням впливу на кісткову тканину, серцевий ритм і якість життя пацієнтів. У цьому контексті остання настанова Американської тиреоїдної асоціації, з огляду на сприятливий прогноз пацієнтів із ДРЩЗ та тенденцію до деескалації лікування (застосування менш об'ємних оперативних утручань або навіть активного спостереження, а також зменшення використання терапії радіоактивним йодом), рекомендує зважувати потенційні переваги супресивної терапії ЛТ4 та можливі ризики. Через усі ці складнощі дискусія щодо оптимального терапевтичного підходу в пацієнтів після тиреоїдектомії залишається відкритою.

Література

Rossi L., Paternoster M., Cammarata M., Bakkar S., Miccoli P. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients: ongoing challenges and controversies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1582734. doi: 10.3389/fendo.2025.1582734.