

УДК 616.441-008.64-07-036

DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136425

Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Клініко-лабораторні особливості застосування замісної тиреоїдної терапії в пацієнтів похилого віку

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):275-278. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136425

Резюме. Клінічний і субклінічний гіпотиреоз — один з найпоширеніших станів у практиці лікаря-ендокринолога після цукрового діабету 2-го типу. Частка пацієнтів, у яких латентний (субклінічний) гіпотиреоз переходить у клінічний, щороку становить до 5 %. Попри відносно виражену симптоматику діагностика гіпотиреозу, особливо в людей похилого віку, становить певні труднощі. Це обумовлено переважанням у цій категорії хворих симптомів із боку певної системи. Розпочинати терапію в таких людей слід із мінімальних доз препаратів тиреоїдних гормонів, а титрування дози необхідно проводити поступово й повільно, з постійним контролем як тиреоїдного гормонального статусу, так і кардіальних показників.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; явний гіпотиреоз; діагностика; похилий вік

Клінічний і субклінічний гіпотиреоз — один з найбільш поширених станів у практиці лікаря-ендокринолога після цукрового діабету 2-го типу. За різними даними [1, 2], частота клінічного гіпотиреозу серед населення сягає 2 %. Але субклінічний (латентний) гіпотиреоз є більш поширеним й діагностується у 5–10 разів частіше за клінічний. Його виявляють у 7–10 % жінок та 2–3 % чоловіків. Щороку до 5 % випадків латентного (субклінічного) гіпотиреозу переходить у клінічний. Згідно з даними досліджень [3, 4], частота вперше діагностованого клінічного гіпотиреозу серед жінок становить 4,1 на 1000 населення на рік, а серед чоловіків — 0,6 на 1000 на рік. Якщо провести епідеміологічний аналіз поширеності гіпотиреозу серед хворих похилого віку, то у віковій групі населення понад 60 років гіпотиреоз виявляється в 6–12 %. Вивчення питання має досить тривалу історію: ще в 1873 році W.W. Gull уперше навів клінічний опис мікседеми, а лише через сто років (у 1973 р.) D. Everd оприлюднив сучасну концепцію гіпотиреозу, згідно з якою однією з найбільш складних груп пацієнтів залишаються хворі геріатричної практики. Перш за все це пов'язано з наявністю й тяжкістю супутньої патології, необхідністю медикаментозної корекції цих станів, а також загальним психосоматичним

статусом хворого.

У хворих похилого віку найчастіше діагностують первинний гіпотиреоз, який здебільшого пов'язують з такими факторами:

- тиреоїдектомія чи субтотальна резекція щитоподібної залози (ЩЗ);
- застосування тиреостатичної терапії в анамнезі;
- лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом;
- променева терапія ділянки шиї при захворюваннях, не пов'язаних із ЩЗ;
- застосування медикаментозних засобів (аміодарон, йодид калію та інше);
- атрофічна форма автоімунного тиреоїдиту (АІТ);
- стан йодного дефіциту;
- паління (активне чи пасивне паління, особливо за наявності підвищеного титру антитіл, викликає більш швидкий розвиток гіпотиреозу за рахунок вмісту у тютюновому диму тиоціанідів, що мають зобогенний ефект, та ін.);
- гіпонатріємія нез'ясованого генезу, підвищений вміст креатинінфосфокінази, лактатдегідрогенази, макроцитоз чи анемія та інше.

В осіб похилого віку клінічне значення гіпотиреозу

реозу визначається такими чинниками:

- повільний розвиток симптоматики, непомітний як для самого хворого, так і для оточуючих;
- багатогранність проявів гіпотиреозу, що пролонгує час діагностичного пошуку, і, як наслідок, більш пізній початок медикаментозної корекції, а також розвиток ускладнень;
- різноманітність симптоматики із втягуванням у процес практично всіх органів і систем організму [5–7].

Попри відносно виражену симптоматику діагностика гіпотиреозу, особливо у хворих похилого віку, становить певні труднощі. Це обумовлено переважанням у цієї категорії хворих симптомів із боку певної системи. Так, у перший рік від початку розвитку патології правильний діагноз був встановлений у 34 % пацієнтів, а в 9 % хворих до початку адекватної терапії минуло понад 10 років, що було обумовлено неправильним трактуванням самим пацієнтом своєї хвороби [8]. У зв'язку з цим при клінічній верифікації гіпотиреозу, особливо у хворих похилого віку, найбільш інформативним методом залишається лабораторне дослідження. Маркером зниженої секреторної функції ЩЗ є підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Зазвичай значення ТТГ і тироксину (T_4) перебувають у логарифмічній залежності (так, навіть при мінімальному зниженні T_4 відзначається багаторазове збільшення рівня ТТГ). При вторинному гіпотиреозі знижуються рівні як ТТГ, так і T_4 , у багатьох випадках для диференціальної діагностики між первинним і вторинним гіпотиреозом проводиться тест із тиреоліберином.

При клінічному обстеженні хворих важливе значення має ультразвукове дослідження ЩЗ. Важливі змінами для діагностики гіпотиреозу й вибору лікувальної тактики є:

- аплазія чи гіпоплазія ЩЗ;
- ехографічні ознаки АІТ;
- дифузні чи вузлові зміни та інше.

Численні дослідження довели, що оптимальним методом лікування гіпотиреозу залишається застосування левотироксину (LT_4) в індивідуально підібраних адекватних дозах. Згідно з рекомендаціями Американської тиреодної асоціації (АТА) [9], навіть межові значення ТТГ від 2,01 до 5,0 мМО/л (за наявності антитиреодних антитіл) є показанням для застосування препаратів LT_4 , хоча рівень ТТГ, що перевищує 5,0 мМО/л, без сумніву, є прямим показанням для такого виду терапії.

Для адекватного моніторингу тиреодного статусу хворих лікарям будь-якої спеціальності слід ретельно аналізувати кожен показник лабораторних даних.

ТТГ — глікопротеїд, що продукується передньою часткою гіпофіза і є основним регулятором функції ЩЗ. ТТГ впливає на велику кількість метаболічних процесів у ЩЗ (активує АТФазний цикл), що приводить до збільшення синтезу трийодтироніну (T_3), T_4 . Основна клінічна мета визначення ТТГ — оцінка функціонального стану ЩЗ. Знати

рівень ТТГ необхідно для виключення гіпо- й гіпертиреозу, моніторингу замісної терапії первинного гіпотиреозу чи пригнічення функції ЩЗ при лікуванні тиреотоксикозу, контролю супресивної терапії при раку ЩЗ.

Референтні межі ТТГ для дорослих: 21–54 роки — 0,4–4,2 мМО/л; 55–87 років — 0,5–8,9 мМО/л. Взяття матеріалу проводять у першій половині дня (бажано до 11-ї години ранку), пацієнт має бути в спокійному стані. Перед дослідженням слід виключити жирну їжу, алкоголь, паління й фізичні навантаження. Інтерференцію з підвищенням рівня ТТГ може провокувати аміодарон, бензеразид, галоперидол, літій, анальгін, метоклопрамід, морфін, фенотіазин. Інтерференція зі зниженням рівня ТТГ спостерігається при введенні бромкриптину, карбамазепіну, кортикостероїдів, допаміну, гепарину (внутрішньовенне введення), леводопи, фентоламіну, соматостатину, трийодтироніну, йодидів, за наявності аутоантитіл до ТТГ.

Вільна фракція T_3 забезпечує весь спектр метаболічної активності. Вільний T_3 є продуктом метаболічного перетворення T_4 поза ЩЗ. Процес дейодування T_4 з утворенням T_3 відбувається більш інтенсивно в передній частці гіпофіза, ніж у периферичних тканинах. Тому визначення рівня вільного T_3 у сироватці має більше значення в оцінці стану регуляції секреції ТТГ за принципом зворотного зв'язку. Забір матеріалу проводять у першій половині дня (бажано до 11-ї години ранку). За 3 дні до дослідження слід виключити прийом йодовмісних препаратів. За добу до дослідження рекомендують виключити жирну їжу, фізичне й емоційне навантаження. Інтерференцію зі зниженням рівня вільного T_3 можуть провокувати пропранолол, вальпроєва кислота, гепарин. Знижує чи підвищує рівень вільного T_3 залежно від дози прийом аміодарону.

Рівень активності ЩЗ корелює з концентрацією вільного T_4 , не пов'язаного з білками крові. Вільний T_4 становить 0,03–0,05 % від загального T_4 . Незалежність рівня вільного T_4 від вмісту тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ) дозволяє застосовувати його як надійний діагностичний параметр при всіх станах, що супроводжуються змінами концентрації ТЗГ. Взяття матеріалу проводять у першій половині дня (бажано до 11-ї години ранку) з аналогічними вимогами. Інтерференцію з підвищенням рівня вільного T_4 може провокувати аміодарон, пропранолол, фуросемід, амфетаміни, гепарин. Інтерференцію зі зниженням рівня вільного T_4 можуть провокувати фенобарбітал, глюкокортикоїди, дофамін, сульфамілами, антиконвульсанти, метадон, рифампіцин.

Багатьма дослідженнями доведено, що замісна гормональна терапія LT_4 запобігає переходу субклінічного гіпотиреозу в клінічний. Терапія гіпотиреозу в пацієнтів похилого віку пов'язана з певними труднощами:

- організм людини похилого віку більш чутливий до впливу тиреодних гормонів;
- з віком частіше й швидше проявляються озна-

ки передозування препаратів тиреоїдних гормонів, що супроводжується в тому числі й порушеннями з боку діяльності серцево-судинної системи;

— наявність супутніх патологій, що потребують постійного чи курсового прийому препаратів та інше.

Отже, хворі старшої вікової групи потребують менших доз, ніж молоді, приблизно на 20–40 %, що в середньому становить 0,9 мкг/кг маси тіла. Але в осіб з ожирінням розрахунок необхідної терапевтичної дози необхідно проводити на 1 кг ідеальної маси.

Початкова доза LT_4 у хворих похилого віку не повинна перевищувати 25 мкг на добу, що обумовлено мінімізацією ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. У той же час повна доза замісної гормональної терапії може становити всього 50 мкг/добу. Як правило, початкова доза призначається на 4–6 тижнів (іноді тривалість збільшують до 2–4 місяців), у подальшому відбувається дослідження рівня ТТГ у динаміці. Якщо рівень ТТГ не досягає нормальних значень, доза препарату збільшується. Контроль значення ТТГ проводиться кожні 3 місяці після початку терапії, а після досягнення еутиреозу — кожні 6 місяців.

Певні труднощі мають пацієнти з поєднаною патологією: гіпотиреозом і стенокардією. Так, при замісній терапії LT_4 пацієнтів зі стенокардією напруження в анамнезі у 17 % пацієнтів відзначено погіршення перебігу кардіальної патології, у 38 % — зникнення клінічних проявів (кардіалгії), у 45 % — не спостерігалось змін у стані. Беручи до уваги вищевикладене, доцільно при лікуванні пацієнтів з поєднанням стенокардії (незалежно від класу й типу) і гіпотиреозу дотримуватись таких принципів [10–12]:

— розпочинати терапію необхідно з мінімальних доз препаратів тиреоїдних гормонів, а титрування дози повинне бути повільним й поступовим, з постійним контролем як тиреоїдного гормонального статусу, так і кардіальних показників (оцінюються зміни рівнів артеріального тиску й частоти серцевих скорочень, ЕКГ у динаміці);

— сумісність з іншими препаратами, що особливо важливо для пацієнтів геріатричної практики;

— при розвитку інфаркту міокарда необхідна відміна препарату, в подальшому доза LT_4 повинна бути меншою, а контроль гормонального статусу — більш частим.

В осіб похилого віку необхідно щонайменше раз на квартал визначати рівень ТТГ, вільного T_4 , вільного T_3 і здійснювати поступову корекцію (у разі необхідності) замісної терапії препаратами LT_4 .

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, Bantwal G, John M, Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):647-652. doi: 10.4103/2230-8210.113755.
2. Dhanwal DK, Bajaj S, Rajput R, et al. Prevalence of hypothyroidism in pregnancy: An epidemiological study from 11 cities in 9 states of India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):387-90. doi: 10.4103/2230-8210.179992.
3. Mandal RC, Bhar D, Das A, Basunia SR, Kundu SB, Mahapatra C. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: An emerging problem in Southern West Bengal: A cross-sectional study. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7(1):80-4. doi: 10.4103/0976-9668.175080.
4. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55. doi: 10.1210/er.2009-0041.
5. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 Feb;29(1):76-131. doi: 10.1210/er.2006-0043.
6. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010 Sep 22;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
7. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T_4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 May;70(5):788-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03390.x.
8. Zepf FD, Vloet TD, Polier GG, et al. No association between affective and behavioral dysregulation and parameters of thyroid function in youths. *J Affect Disord.* 2011 Nov;134(1-3):478-82. doi: 10.1016/j.jad.2011.05.040.
9. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
10. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1962-9. doi: 10.1210/jc.2011-3047.
11. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1554-62. doi: 10.1210/jc.2011-3020.
12. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011 Mar;164(3):317-23. doi: 10.1530/EJE-10-1021.

Отримано 10.04.2018 ■

Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Клинико-лабораторные особенности применения заместительной тиреоидной терапии у пациентов пожилого возраста

Резюме. Клинический и субклинический гипотиреоз является одним из наиболее распространенных состояний в практике врача-эндокринолога после сахарного диабета 2-го типа. Доля пациентов, у которых латентный (субклинический) гипотиреоз переходит в клинический, ежегодно составляет до 5 %. Несмотря на относительно выраженную симптоматику, диагностика гипотиреоза, особенно в лиц пожилого возраста, представляет определенные трудности. Это обусловлено превалированием

у данной категории больных симптомов со стороны определенной системы. Начинать терапию у пожилых людей необходимо с минимальных доз тиреоидных препаратов, а титрование дозы необходимо проводить постепенно и медленно, с постоянным контролем как тиреоидного гормонального статуса, так и кардиальных показателей.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз; явный гипотиреоз; диагностика; пожилой возраст

A.M. Kvacheniuk, D.A. Kvacheniuk

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical and laboratory features of thyroid hormone replacement therapy in patients of the advanced age

Abstract. Clinical and subclinical hypothyroidism are the one of the most common pathologies in the practice of endocrinologist after type 2 diabetes mellitus. Each year, in up to 5 % of patients, latent (subclinical) hypothyroidism changes to clinical. Despite relatively acute symptoms, the diagnosis of hypothyroidism, especially in the elderly, has certain difficulties. This is explained by the large number of symptoms from

a particular body system in this category of patients. Therapy in such people should be started from the minimum doses of thyroid hormones, and the titration of the dose should be done gradually and slowly, with continuous monitoring of both thyroid hormonal status and cardiac functions.

Keywords: subclinical hypothyroidism; overt hypothyroidism; diagnosis; old age