

ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ ЗГІДНО ІЗ СУЧАСНИМИ КЛІНІЧНИМИ НАСТАНОВАМИ

Резюме. У статті наведені найбільш важливі аспекти лікування гіпотиреозу згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, розробленими з позицій доказової медицини. Розглянуті підходи до терапії левотироксином у певних категоріях хворих залежно від різних клінічних ситуацій, подані сучасні відомості щодо можливості використання альтернативних методів лікування, зазначені перспективні наукові напрямки для оптимізації надання допомоги пацієнтам із цим захворюванням.

Ключові слова: гіпотиреоз, порушення метаболізму тиреоїдних гормонів, замісна терапія, нові підходи до лікування.

На сьогодні гіпотиреоз є одним з найбільш поширених ендокринних захворювань. Поширеність маніфестного гіпотиреозу, за різними даними, становить 0,2–2 %, субклінічного — до 3 % у чоловіків та до 10 % у жінок, а в осіб старше 70 років сягає 13–14 % [6, 25]. В Україні станом на початок 2016 року на офіційному обліку перебуває понад 98 тисяч осіб з цим захворюванням.

Попри загальне визнання основних принципів лікування гіпотиреозу, окремі аспекти цього питання постійно дискутуються. Зокрема, результати досліджень останніх років розкрили фізіологічне підґрунтя невідомості деяких пацієнтів монотерапією левотироксином (LT₄), що посилює інтерес та викликало дискусію в наукових колах щодо можливих альтернативних методів лікування гіпотиреозу. Аналіз багатьох досліджень у цьому напрямку дозволив науковцям розробити низку клінічних рекомендацій щодо замісної терапії тиреоїдними препаратами. Найбільш ґрунтовні з них подані в підготовленому Американською тиреоїдною асоціацією (ATA) у 2014 році Керівництві щодо лікування гіпотиреозу (ATA, 2014) [13], якому передували видані у 2012 році клінічні рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів і ATA з діагностики та лікування гіпотиреозу в дорослих (AACE, ATA, 2012) [6] і рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (ETA) з використання комбінованої терапії LT₄ + LT₃ у лікуванні гіпотиреозу (ETA, 2012) [15]. Питання лікування гіпотиреозу у вагітних висвітлено у відповідних рекомендаціях ATA (2011) [14] та Ендокринологічного товариства (ES, 2012) [7]. Спробуємо розглянути сучасні підходи до лікування гіпотиреозу з позицій різних експертів, взявши за основу основні, найбільш важливі рекомендації ATA 2014 року.

Терапія левотироксином

Рекомендація. LT₄ рекомендується як препарат вибору для лікування гіпотиреозу завдяки його доведеній ефективності, тривалому досвіду використання, сприятливому профілю в аспекті побічних ефектів, простоті призначення, тривалому періоду напіввиведення, доступній ціні (ATA, 2014). *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Незважаючи на гарячу дискусію в наукових колах, монотерапія LT₄ на сьогодні залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу відповідно до всіх останніх рекомендацій [6, 13, 15]. Обґрунтування її засновано на периферичній конверсії екзогенно введеного прогормону тироксину (T₄) у його активний метаболіт трийодтиронін (T₃), а загальне визнання впродовж багатьох років пояснюється підтвердженою високою ефективністю, доброю абсорбцією (70–80 %) в кишечнику, тривалим (приблизно 7 днів) періодом напіввиведення, що дозволяє зручне дозування лише один раз на день, а також низьким спектром побічних ефектів.

Рекомендація. Замісна терапія LT₄ має три основні завдання. Це, по-перше, забезпечення зменшення прояву симптомів гіпотиреозу, у тому числі біологічних та фізіологічних маркерів захворювання, по-друге, нормалізація сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), і, по-третє, уникнення передозування, особливо в літніх людей. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Адреса для листування з автором:
Пашковська Наталія Вікторівна
E-mail: natpash@mail.ru

© Пашковська Н.В., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Рекомендація. Не слід оцінювати клінічні симптоми гіпотиреозу як самостійні маркери адекватності призначеного лікування, треба розглядати їх з огляду на сироваткові значення ТТГ, наявні супутні захворювання, а також інші можливі причини виникнення. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Ступінь прояву клінічних симптомів гіпотиреозу, таких як сухість та огрубіння шкіри, непереносимість холоду, запори, збільшення маси тіла, набряки, брадикардія, когнітивні порушення, а також зниження та подовження часу ахіллового рефлексу, відрізняється в різних пацієнтів і не завжди відповідає змінам лабораторних параметрів. Крім того, практично всі вони є неспецифічними і трапляються й при інших захворюваннях, отже, не можуть бути надійними самостійними критеріями компенсації гіпотиреозу, а повинні оцінюватися разом із рівнем ТТГ.

Рекомендація. Тканинні біомаркери дії гормонів ЩЗ не рекомендовані для стандартного клінічного застосування, крім наукових досліджень, оскільки не є інформативними, специфічними, легкодоступними та стандартизованими. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. До тканинних біомаркерів тиреоїдних гормонів (ТГ) відносять глобулін, що зв'язує статеві гормони, остеокальцин, N-телопептид, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни (а), креатинкіназу, феритин, міоглобін і такі ферменти, як активатор тканинного плазміногену, інгібітор АПФ і глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа. Зміни цих маркерів при гіпотиреозі нерідко відбуваються в межах референтних значень, характерні для інших захворювань, отже, можуть розглядатися тільки як додаткові критерії для забезпечення оптимізації замісної терапії.

Рекомендація. Рекомендується використання брендового L₄ або генерика як альтернативи. Заміна одного препарату на інший потенційно може призвести до корекції дози, тому слід уникати таких замінів. *Сильна рекомендація, середня якість доказів (для маленьких ді-*

тей); сильна рекомендація, низька якість доказів (для ослаблених пацієнтів, хворих із високим ризиком раку ЩЗ, вагітних); слабка рекомендація, низька якість доказів (для загальної популяції).

Коментар. Ця рекомендація ґрунтується на результатах проспективних рандомізованих досліджень, згідно з якими виявлена різниця в терапевтичній ефективності оригінальних препаратів та генериків, і стосується переважно пацієнтів, для яких коливання вмісту ТТГ з виходом за рівні референтних значень є вкрай небажаними в аспекті декомпенсації гіпотиреозу та/або погіршення перебігу супутнього захворювання (діти, ослаблені пацієнти, хворі із високим ризиком раку ЩЗ, вагітні). Слід зазначити, що оригінальним препаратом L₄, зареєстрованим в Україні, є Еутирокс, представлений в Україні ТОВ «Такеда Україна». Завдяки високій якості та надійності препарат упродовж кількох десятиліть здобув заслужене визнання в понад 70 країнах. Доступність широкого спектра дозувань забезпечує підбір оптимальної готової дози. Оскільки коректний підбір дози L₄ є надзвичайно важливим, особливо у зазначених вище категорій пацієнтів, зручне дозування Еутироксу допомагає здійснити його більш якісно. Усе це покращує комплайнс і дозволяє досягти максимальної компенсації гіпотиреозу.

Рекомендація. Оскільки використання різних препаратів L₄ може бути пов'язане зі зміною рівнів ТТГ у сироватці крові, заміна на ідентичну сполуку L₄ (інша фірма-виробник або генерик) повинна супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ у сироватці крові. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Ця рекомендація, ймовірно, пов'язана з різним засвоєнням препаратів і, відповідно, різним ступенем впливу на показники тиреоїдного гомеостазу, отже, їх заміна потребує додаткового контролю.

Рекомендація. Не доведено переваг препаратів у вигляді гелю або желатинових капсул з розчинним у гліцерині L₄ щодо традиційних форм в аспекті ефективності, водночас питання їх використання може розглядатись в окремих випадках, зокрема в разі алергії до наповнювачів. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Рекомендується приймати L₄ регулярно, або за 60 хв до сніданку, або перед сном (через 3 години або більше після вечірнього прийому їжі) для оптимального, послідовного засвоєння. *Слабка рекомендація. Помірна якість доказів.*

Коментар. Дійсно, існують роботи, якими доведено оптимальне споживання L₄ за 60 хв до сніданку або перед сном після щонайменше 3-годинного голодування [29, 33]. Варто зазначити, що в усіх попередніх рекомендаціях та інструкціях до препаратів дозволявся прийом препарату за 30 хв до сніданку. Виконання нової рекомендації може виявитися проблематичним для багатьох пацієнтів (насамперед для тих, хто навчається або працює), оскільки складно витримати годинний інтервал між пробудженням та прийомом їжі. Не менш проблемою становить забезпечення 3-годинного проміжку між вечерею та сном. Тому слід зазначити, що в разі неможливості дотримання цих рекомендацій

Від редакції

Оригінальний левотироксин Еутирокс виробництва компанії Merck KGaA, Німеччина, представлений ТОВ «Такеда Україна», — єдиний в Україні левотироксин, зареєстрований у шести дозуваннях — 25, 50, 75, 100, 125 та 150 мкг, що спрощує підбір дози пацієнтам з гіпотиреозом залежно від індивідуальної потреби. Доза замісної терапії оригінальним препаратом Еутирокс, згідно з інструкцією для медичного застосування, розраховується індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Оцінка ефективності лікування заснована на визначенні рівня ТТГ, що повинен бути в межах нормальних величин. У більшості випадків лікування починається з призначення повної розрахованої дози левотироксину, за винятком літніх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, для яких безпечним буде поступове (кожні 2 тижні) збільшення дози з 12,5 мкг/добу до підтримуючої під регулярним контролем рівня гормонів щитоподібної залози (інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс).

допускається прийом препарату за 30 хв до сніданку, водночас для підтримки стабільного рівня ТТГ бажано споживати однакову за складом їжу та уникати продуктів, які обмежують поглинання LT_4 . До останніх належать деякі напої, що сприяють секвестрації LT_4 (наприклад, кава) або впливають на кишкові транспортери (цитрусові соки).

Рекомендація. Рекомендується за можливості відокремити прийом LT_4 (щонайменше на 4 години) від інших лікарських препаратів і харчових добавок, що потенційно можуть заважати всмоктуванню (наприклад, карбонат кальцію і сульфат заліза). Прийом інших препаратів, таких як, наприклад, алюмінію гідроксид і сукральфат, може мати аналогічні наслідки, але вони недостатньо вивчені. *Слабка рекомендація. Слабка якість доказів.*

Коментар. До препаратів, що можуть змінити поглинання LT_4 , відносять карбонат кальцію, інгібітори протонної помпи, секвестранти жовчних кислот (холестирамін і колесевелам), фосфатні сполучні речовини, сульфат заліза, алюмінійвмісні антациди, сукральфат та засоби, що нейтралізують кислоту.

Рекомендація. У пацієнтів, у яких адекватна доза LT_4 виявилася значно вищою, ніж очікувалося, слід врахувати наявність шлунково-кишкових розладів, зокрема таких, як асоційований з *Helicobacter pylori* гастрит, атрофічний гастрит або целиакія. Після лікування рекомендується провести повторну оцінку функції ЩЗ і, за необхідності, корекцію дози LT_4 . *Сильна рекомендація. Помірна якість доказів.*

Коментар. За даними низки досліджень, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) значно обмежує можливість компенсації гіпотиреозу або супроводжується потребою в більших дозах LT_4 (наприклад, при гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori*, — 2,05 проти 1,5 мкг/кг/добу в осіб без цього захворювання), а їх ефективне лікування, зокрема ерадикаційна терапія, призводить до зниження рівня сироваткового ТТГ у хворих із нечутливістю до високих доз LT_4 [31]. Крім захворювань ШКТ, на ефективність лікування LT_4 можуть вплинути похилий вік, морбідне ожиріння, шлункове шунтування тощо.

Рекомендація. Призначення або відміна естрогенів та андрогенів повинні супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ у сироватці, оскільки ці препарати можуть змінювати потребу в LT_4 . Необхідно повторно оцінити рівень ТТГ також у пацієнтів, яким призначено інгібітори тирозинкінази (протипухлинні засоби). Також рекомендується моніторинг рівня ТТГ, якщо пацієнт приймає такі препарати, як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, сертралін. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Вплив зазначених препаратів на ефективність лікування LT_4 може бути пов'язаний із дією на дейодиназну активність і, як наслідок, перетворенням T_4 на T_3 , на механізми подальшої деградації гормонів, а також зі зміною концентрації тироксинзв'язуючого глобуліну.

Рекомендація. При призначенні стартової дози LT_4 необхідно врахувати масу тіла пацієнта, м'язову

масу, наявність вагітності, етіологію гіпотиреозу, ступінь підвищення ТТГ, вік, загальний клінічний стан, у тому числі наявність серцево-судинних захворювань. Крім того, слід також з'ясувати цільовий рівень ТТГ відповідно до клінічної ситуації. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Загальноприйнятими вважаються добові дози LT_4 із розрахунку 1,6–1,8 мкг/кг фактичної маси тіла, хоча, за результатами багатьох досліджень, вони можуть бути вищими для окремих груп пацієнтів і становити 2,0–2,1 мкг/кг, а у хворих на рак ЩЗ із метою супресії — 2,1–2,7 мкг/кг [12]. Деякі науковці вважають, що доза LT_4 більше залежить від м'язової маси тіла, тому пропонують обчислювати її на 1 кг «ідеальної» ваги [21, 23]. Виявлене в деяких дослідженнях зменшення адекватної дози LT_4 із віком, а також більшу потребу в чоловіків пов'язують саме з цим фактом та/або зі змінами, спричиненими менопаузою. Також має значення етіологія гіпотиреозу, що визначає залишкову функціональну тканину ЩЗ. Зокрема, у пацієнтів після тиреоїдектомії доза LT_4 зазвичай більше, ніж при гіпотиреозі, що виник на тлі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) [19]. Також дослідження останніх років показали, що адекватна доза LT_4 в окремих індивідуумів залежить від поліморфізму генів дейодиназ, що детермінують різницю в периферичному метаболізмі ТГ [38]. Потреба в дозі LT_4 зростає під час вагітності, що більш детально зазначено в подальших рекомендаціях.

Рекомендація. Терапія гормонами ЩЗ може бути розпочата як у повній замісній дозі, так і в частковій із поступовим титруванням у бік збільшення під контролем сироваткового рівня ТТГ. Корекція дози LT_4 повинна проводитись у випадку значних коливань маси тіла, у зв'язку із старінням, вагітністю з подальшою оцінкою рівня ТТГ через 4–6 тижнів після будь-якої зміни дози. *Сильна рекомендація. Помірна якість доказів.*

Коментар. Існує декілька підходів до ініціювання терапії LT_4 . Згідно з одним з них, препарат призначається в повній замісній дозі (приблизно 1,6 мкг/кг маси тіла), якщо сироватковий рівень ТТГ помітно підвищений, і в більш низькій дозі (25–50 мкг) — якщо помірно ($TTH \leq 10$ мОд/л) [13]. Інші фактори, які слід врахувати при ініціюванні терапії LT_4 , включають вік пацієнта та наявність супутніх захворювань, а також прийом низки лікарських препаратів, про що йшлося вище. Повна добова доза препарату може одразу призначатися особам молодого й середнього віку без супутніх захворювань, у той час як пацієнтам похилого віку та особам із серцево-судинними захворюваннями терапію розпочинають з низьких доз із повільним підвищенням з метою запобігання виникненню серцево-судинних подій. Як початкова доза в осіб старше 50–60 років без ішемічної хвороби серця (ІХС) рекомендується призначення 50 мкг LT_4 [6]. У пацієнтів із ІХС лікування завжди повинно починатися з низьких доз LT_4 (12,5–25 мкг/добу), з поступовим збільшенням з урахуванням клінічних симптомів і рівня сироваткового ТТГ. За винятком пацієнтів із вторинним (центральним) гіпотиреозом, рідкісних випадків резистентності

до ТГ, цільовим параметром компенсації гіпотиреозу є досягнення рівня ТТГ від 0,45 до 4,12 мОд/л [6]. Корекція дози LT_4 здійснюється через 4–6 тижнів (змінюється на 12,5–25 мкг/добу в той чи інший бік залежно від рівня ТТГ до досягнення еутиреозу). Після цього ТТГ слід вимірювати через 4–6 місяців, а потім щорічно для контролю компенсації. Потреба в дозі LT_4 зростає із прогресуванням гіпотиреозу й вагітності, зменшується в процесі старіння та при втраті маси тіла, а також за наявності інших чинників, таких як вживання інших препаратів, порушення всмоктування в кишечнику тощо.

Рекомендація. Передозування LT_4 небезпечно розвитком фібриляції передсердь та остеопенією. У зв'язку із цим рекомендується уникати надлишку гормонів ЩЗ і субнормальних значень ТТГ сироватки крові (нижче від 0,1 мОд/л), особливо в літніх людей і в жінок у постменопаузальному періоді. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Окремими дослідженнями показано, що лікування препаратами LT_4 із досягненням субнормальних рівнів сироваткового ТТГ асоціюється з триразовим збільшенням ризику розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів старше від 65 років, зниженням щільності кісткової тканини і збільшенням частоти переломів у жінок в постменопаузі та зростанням смертності від серцево-судинних захворювань [16, 28], отже, необхідно помірковано підходити до замісної терапії LT_4 у цієї категорії пацієнтів, уникаючи передозування.

Рекомендація. Дози LT_4 повинні бути адекватними для максимальної нормалізації рівня ТТГ, оскільки недостатня компенсація гіпотиреозу небезпечна через негативний вплив на ліпідний профіль крові та прогресування серцево-судинних захворювань. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. У разі субклінічного гіпотиреозу нормалізація рівня ТТГ є надзвичайно важливою під час вагітності в аспекті зниження ризику серцево-судинних ускладнень у хворих віком 40–70 років, водночас в осіб, старших за 70 років, вона не має жодних переваг [24]. Тому цільовий рівень ТТГ у літніх людей може бути вищим, ніж у молодих людей.

Рекомендація. При алергії або непереносимості LT_4 можна змінити дозу або замінити препарат, а також, у разі наявності супутньої залізодефіцитної анемії, здійснити відповідне лікування. В окремих випадках доцільна консультація алерголога. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. У переважній більшості пацієнтів немає побічних ефектів від застосування препаратів LT_4 , оскільки вони ідентичні молекулі, що виробляється організмом. Симптоми, що деякі пацієнти сприймають як побічну реакцію (головний біль, прискорене серцебиття, занепокоєння тощо), можуть виникати у відповідь на збільшення рівня ТГ в крові. У таких випадках рекомендується зменшити дозу LT_4 і в подальшому титрувати її повільніше. Іноді погане перенесення може бути пов'язане з дефіцитом заліза в організмі, що потребує адекватного лікування [3]. Алергію на окре-

мі наповнювачі (лактозу, камедь акації, глютен), що трапляється дуже рідко, автори керівництва вважають «анекдотичною» [13]. У фармацевтичній промисловості лактоза широко використовується і формує основу більше ніж 20 % рецептурних і близько 65 % безрецептурних препаратів, оскільки дозволяє збільшити стабільність, розчинність, ефективність і безпеку активної речовини. Водночас у разі небажаних явищ рекомендують спробувати перейти на розчинні в гліцерині препарати LT_4 , що не містять наповнювачів. У будь-якому випадку, якщо алергічні реакції зберігаються, потрібна консультація алерголога, щоб виключити інші алергени.

Рекомендація. Рекомендується враховувати супутні захворювання пацієнтів (наприклад, ІХС), а саме встановити реалістичну мету лікування задля запобігання погіршенню їх перебігу.

Коментар. Терапія LT_4 , зважаючи на його інотропні і хронотропні ефекти на серце, є потенційною причиною стенокардії у хворих з тяжкою ІХС. За цієї причини терапію гіпотиреозу в таких осіб починають з низьких доз препарату із повільним підвищенням. Одночасне використання бета-адреноблокаторів може полегшити процес титрування. У разі нефротичного синдрому, що супроводжується значною втратою транспортних білків (тироксинзв'язувального глобуліну, транстиретину і альбуміну), потреба у дозі LT_4 може зростати. Як вже зазначалося, на дозу також можуть вплинути деякі захворювання ШКТ.

Рекомендація. Мета лікування гіпотиреозу для пацієнтів з поведінковими та психічними розладами є такою ж, як і для інших хворих. Потрібно враховувати психічний стан пацієнта, якщо тяжкість симптомів не відповідає ступеню прояву лабораторно підтвердженої тиреоїдної дисфункції або іншого захворювання або якщо стан психічного здоров'я заважає ефективній замісній терапії LT_4 . *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Проблеми з психічним здоров'ям, такі як депресія, розлади особистості тощо, можуть ускладнити лікування гіпотиреозу внаслідок зниження комплаєнтності пацієнтів. З іншого боку, вони можуть бути причиною соматизації, симуляції або індукованого тиреотоксикозу внаслідок передозування препарату. Такі пацієнти потребують нагляду з боку психіатра (психолога), водночас повинні бути виключені всі інші чинники, які могли б стати причиною подібної симптоматики.

Рекомендація. У літніх людей з гіпотиреозом прийом LT_4 слід починати з малих доз із подальшим повільним титруванням під контролем рівня ТТГ у сироватці крові. Нормальні діапазони сироваткового ТТГ у цих осіб є вищими, і тому цільовий рівень також має бути відповідним. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Результати досліджень свідчать про те, що рівень ТТГ у сироватці крові збільшується з віком. Зокрема, встановлено, що в здорових осіб похилого віку без тиреоїдної патології він становить 7,5 мОд/л [30]. Крім того, існують дані, згідно з якими збільшен-

ня рівня ТТГ у літніх осіб вище від традиційного діапазону асоціюється із зниженням показників смертності та покращанням якості життя. Натомість більш високі концентрації вільного T_4 пов'язані із зростанням показників смертності [25]. На основі наявних відомостей доцільно підняти цільовий рівень ТТГ в сироватці крові до 4–6 мОд/л для осіб старше від 70–80 років [13].

Рекомендація. Вагітні з явним гіпотиреозом повинні отримати замісну терапію LT_4 до досягнення три-мєстр-специфічних значень рівнів ТТГ. Останній слід оцінювати кожні 4 тижні протягом першої половини вагітності для своєчасної корекції дози LT_4 та перевірити у другій половині вагітності. Для жінок, які вже приймають LT_4 , у разі підтвердження вагітності слід додати дві додаткові добові дози LT_4 на тиждень з інтервалом у декілька днів. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж терміну гестації, для вагітних жінок не можна застосовувати загальноприйняті норми рівнів T_3 , T_4 , ТТГ. Референтні діапазони рівнів ТТГ становлять для першого триместру вагітності 0,1–2,5 мОд/л, другого — 0,2–3,0 мОд/л, третього — 0,3–3,0 мОд/л відповідно. Враховуючи це, рекомендаціями ES (2012) [7] зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності. Зокрема, пропонується визначення рівня загальних T_4 і T_3 , але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референтних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Також зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину. Хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно досягти рівня ТТГ у межах $\leq 2,5$ мОд/л. При настанні вагітності потрібно одразу збільшити дозу на 25–30 % (за деякими рекомендаціями — до 50 %) [14]. Існують пропозиції, згідно з якими хворим на гіпотиреоз при настанні вагітності потрібно збільшити поточну дозу на дві додаткові добові дози на тиждень (тобто двічі на тиждень з інтервалом у декілька днів пацієнтка повинна приймати подвійну добову дозу) [32]. При вперше діагностованому гіпотиреозі рекомендується одразу призначати повну замісну дозу LT_4 . Жінкам, які були на замісній терапії LT_4 до настання вагітності, рівень ТТГ необхідно оцінювати кожні 4 тижні впродовж перших 20 тижнів гестації і принаймні один раз протягом другої половини вагітності (між 26-м і 32-м тижнями). Якщо не було досягнуто компенсації захворювання, визначення ТТГ проводять частіше. Одразу після пологів дозу LT_4 повертають до такої, яка була до вагітності. Дослідження функціонального стану ЩЗ слід проводити приблизно через 6 тижнів після пологів [14].

Рекомендація. У новонароджених замісна терапія LT_4 в дозі 10–15 мг/кг/добу повинна розпочатися одразу після отримання результатів позитивного скринінгу. При тяжкому гіпотиреозі дози можуть бути більшими. Метою терапії є підтримка сироваткового рівня T_4 в межах середніх-вищих, а ТТГ — середніх-нижчих ві-

кових референтних значень. Важливою є нормалізація T_4 у сироватці крові приблизно через 2–4 тижні від початку терапії. Після досягнення цільових рівнів визначення ТТГ і T_4 повинно проводитись кожні 1–2 місяці протягом першого року життя із зниженням частоти в міру дорослішання дитини. Усі діти з явним гіпотиреозом повинні отримувати замісну терапію LT_4 до нормалізації біохімічних параметрів та усунення симптомів гіпотиреозу. *Сильна рекомендація. Висока якість доказів.*

Коментар. Розрахунок дози LT_4 змінюється в міру дорослішання дитини [18], і для дітей від одного до трьох років доза становить 4–6 мкг/кг/добу, від трьох до 15 років — 2–4 мкг/кг/добу з переходом до середніх доз для дорослих (1,6 мкг/кг/добу) після завершення статевого дозрівання.

Рекомендація. У дітей з субклінічним гіпотиреозом доцільно розпочати замісну терапію LT_4 у зв'язку з низькою ймовірністю її ускладнень та з метою запобігання можливим потенційним ризикам, пов'язаним із негативним впливом на ріст і розвиток. Лікування, як правило, не рекомендується, якщо ТТГ становить 5–10 мОд/л. Для пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом, у яких рівень ТТГ > 10 мОд/л, наявні ознаки захворювань ЩЗ та/або чинники ризику їх прогресування, замісна терапія LT_4 може бути обґрунтованою. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Дана рекомендація ґрунтується на відсутності вірогідних даних, які б довели коротко- або довгострокові негативні наслідки нелікованого субклінічного гіпотиреозу в педіатричній популяції, у тому числі вплив на лінійний ріст, ризик розвитку серцево-судинних захворювань, поведінкових та когнітивних розладів [9].

Рекомендація. Особам, яким не вдається дотримуватися режиму щоденного прийому LT_4 , що обмежує можливість нормалізації ТТГ, допускається призначення повної тижневої дози однократно раз на тиждень. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Якщо пацієнти щодня приймають однакові дози LT_4 , їх сироваткові рівні ТТГ повинні залишатися в досить вузькому діапазоні. У разі несподіваних коливань або постійно підвищених концентрацій ТТГ, незважаючи на великі дози LT_4 , потрібно з'ясувати можливі чинники, що впливають на поглинання і метаболізм LT_4 . Також слід мати на увазі, що препарати втрачають свою ефективність після завершення терміну придатності або при порушенні вимог до зберігання. Якщо в силу певних обставин не вдається дотримуватися режиму регулярного щоденного споживання LT_4 , пропонується варіант із зменшенням частоти прийому LT_4 — два рази на тиждень або щотижня, починаючи з дози, яка дорівнює семиразовій добовій дозі з розрахунку на 1 кг маси тіла [35]. Водночас, незважаючи на результати досліджень, що підтверджують адекватність такої терапії, всі вони не були довгостроковими, отже, немає обґрунтованих даних щодо її віддалених наслідків.

Рекомендація. Не відома значущість коливань рівня T_3 у межах нормальних референтних значень або зниження цього показника менше від норми.

Коментар. Традиційно адекватність компенсації гіпотиреозу визначають за рівнем ТТГ, при цьому сироватковий рівень T_3 , як правило, не контролюється. Як відомо, від 60 до 80 % загальної кількості ТГ, що виробляються ЩЗ, надходить у кров у формі T_4 , який є відносно малоактивним ТГ («прогормоном»). При цьому значна частина T_4 безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму — T_3 . Зокрема, 80–90 % T_3 продукується на периферії шляхом дейодування T_4 за допомогою селеновмісних ензимів — дейодиназ. Вважається, що плазмовий T_3 є основним і, можливо, єдиним джерелом T_3 для тканин, у яких потенційно може бути знижена дейодиназна активність і, як наслідок, буде розвиватися тканинний гіпотиреоз. Проте на сьогодні не вистачає прямих доказів того, що незначні зниження в плазмі T_3 мають клінічно важливі наслідки. Це питання потребує додаткового вивчення.

Рекомендація. Пацієнти з гіпотиреозом, у яких на тлі прийому LT_4 досягнуті нормальні значення ТТГ у сироватці крові, можуть мати низьконормальні або знижені рівні T_3 . Клінічна значущість цього явища невідома.

Коментар. Існує думка, що виявлені рядом авторів низькі рівні T_3 у циркуляторному руслі або в тканинах при нормальних значеннях ТТГ [22, 36] можуть бути причиною неможливості усунення симптомів гіпотиреозу. Більше того, було показано, що для досягнення нормальних значень T_3 рівні ТТГ повинні бути нижчими за референтні [37]. Водночас при проведенні досліджень у цьому напрямку не було враховано всі можливі чинники впливу на рівень T_3 , а також ряд біохімічних аспектів, не доведений зв'язок задоволення пацієнтів від лікування з нормалізацією цього показника. Слід також враховувати, що із віком не тільки зростають значення ТТГ, а й зменшуються рівні T_3 , що значно обмежує можливість досягнення нормальних значень останніх без ризику розвитку гіпертиреозу в літніх осіб [25].

Рекомендація. Є специфічні приклади, коли виявляється дисбаланс між рівнем ТТГ та тиреоїдним статусом інших тканин, що підтверджується різними біомаркерами. Клінічне значення цього явища невідоме.

Коментар. Незважаючи на загальнознаність концепції, що нормальний рівень ТТГ вказує на наявність еутиреозу в усіх тканинах, є деякі дані, які її заперечують. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що різні тканини можуть мати різні концентрації T_3 , у тому числі й за рахунок різної дейодиназної активності, тобто існує своєрідний тканинспецифічний тиреоїдний статус. Крім того, нормалізація рівня ТТГ не забезпечує однакових рівнів T_3 у різних тканинах [27].

Рекомендація. Недостатньо доказів для того, щоб рекомендувати лікування LT_4 , орієнтоване на досягнення низьконормальних значень ТТГ або висококонормальних значень T_3 у пацієнтів з гіпотиреозом, які мають надлишкову масу тіла, депресію, дисліпідемію або відсутність ЩЗ. *Сильна рекомендація. Помірна якість доказів.*

Коментар. Дотримання висококонормальних рівнів T_3 або низьконормальних значень ТТГ теоретично може мати сенс для хворих, у яких після досягнення

еутиреозу залишаються такі прояви, як дисліпідемія, ожиріння, депресія або невдоволеність від терапії. Цього можна досягти шляхом підвищення дози LT_4 або, як альтернатива, використанням комбінованої терапії з ліотиронином (LT_3). Водночас обґрунтованих доказів для цього на сьогодні недостатньо, отже, такий підхід не рекомендований [13].

Рекомендація. У хворих із вторинним гіпотиреозом метою лікування є підтримання сироваткового рівня T_4 у верхній половині референтних значень. Водночас у пацієнтів похилого віку або із супутніми захворюваннями, які мають значний ризик ускладнень через передозування, цільове значення T_4 може бути нижчим. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Вторинний (центральний) гіпотиреоз характеризується недостатнім виробленням гіпофізом ТТГ, і, отже, рівень останнього не може бути маркером компенсації захворювання, а оцінка здійснюється за рівнем вільного T_4 .

Рекомендація. Хоча оцінка клінічних параметрів у пацієнтів, що отримують замісну терапію з приводу вторинного гіпотиреозу, є важливою, вони не мають достатньої чутливості та специфічності. *Слабка рекомендація. Середня якість доказів.*

Рекомендація. У хворих на вторинний гіпотиреоз тканинні маркери дії гормонів ЩЗ можуть бути використані тільки як додатковий засіб оцінки адекватності замісної терапії LT_4 . *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Недостатньо даних стосовно чутливості та специфічності існуючих на даний час методів оцінки симптомів гіпотиреозу та його впливу на якість життя в повсякденній клінічній практиці для того, щоб рекомендувати їх стандартне клінічне застосування. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Проблема полягає в тому, що клінічні симптоми гіпотиреозу не є специфічними й трапляються при інших захворюваннях. Отже, існуючі анкети щодо оцінки стану здоров'я та якості життя при захворюваннях ЩЗ коректно використовувати тільки при проведенні наукових досліджень.

Рекомендація. Менша частина пацієнтів із гіпотиреозом, але нормальними значеннями ТТГ може сприймати своє самопочуття як субоптимальний стан нез'ясованої етіології. У таких випадках рекомендуються підтвердження симптомів і оцінка можливих альтернативних причин їх виникнення. Слід заохочувати подальші дослідження щодо існування конкретних підгруп хворих на гіпотиреоз, у яких може мати переваги комбінована терапія. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. За різними даними, частина пацієнтів з гіпотиреозом (5–10 %) виявляє невдоволення від лікування навіть за умов нормалізації рівня ТТГ [4, 17]. При цьому збільшення дози LT_4 не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії. Висловлюється думка, що симптоми, які вказують на наявність гіпотиреозу, насправді не пов'язані із гіпотиреоїдизмом, а є проявами супутніх патологіч-

них станів. Водночас, на думку багатьох авторів, збереження симптомів гіпотиреозу може бути наслідком порушень тканинспецифічної дії ТГ, що здійснюється за рахунок складних механізмів, до яких належать, крім секреції гормонів ЩЗ, їх плазмове перенесення, трансмембранний транспорт, процеси активації/інактивації та взаємодії з ізоформами ядерних рецепторів та їх корегуляторів [5]. Зниження дейодиназної активності супроводжується тяжким клітинним гіпотиреозом, адже в той час як сироватковий рівень T_3 знижується до 30–40 %, але все ще залишається в межах нормальних референтних значень, зменшення рівня T_3 в тканинах становить понад 70–80 % [34]. У таких випадках терапія виключно препаратами LT_4 , ймовірно, буде недостатньо ефективною, оскільки обмежений процес утворення активного T_3 на тканинному рівні. Тому в деяких пацієнтів зберігається симптоматика гіпотиреозу навіть за умов нормалізації лабораторних показників, що може вказувати на необхідність застосування комбінованої терапії препаратами T_3 та T_4 . Водночас даних щодо можливої ролі низьких рівнів T_3 при нормальних значеннях ТТГ у невдоволенні хворих від лікування на сьогодні недостатньо для того, щоб рекомендувати комбіновану замісну терапію цим пацієнтам, також висловлюються рекомендації, що це питання можна розглядати в індивідуальному порядку [13].

Рекомендація. Не рекомендується використання LT_4 у пацієнтів з неспецифічними симптомами та нормальними біохімічними показниками функції ЩЗ, оскільки не існує жодного підґрунтя щодо використання LT_4 у такій ситуації. *Сильна рекомендація. Високоякісні фактичні дані.*

Рекомендація. Не рекомендується застосування LT_4 для лікування еутиреодних осіб, які страждають від депресії, через недостатню доказову базу щодо ефективності лікування в цій ситуації.

Рекомендація. Не рекомендується призначати LT_4 для лікування пацієнтів з ожирінням через недостатню ефективність. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Незважаючи на те, що ТГ посилюють основний обмін, проведений ґрунтовний метааналіз показав, що LT_4 є неефективним засобом лікування ожиріння [20], водночас може завдати негативного впливу на серцево-судинну систему та кісткову тканину.

Рекомендація. Не рекомендується використовувати LT_4 для лікування пацієнтів з кропив'янкою через недостатню ефективність лікування цього захворювання. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Хронічна кропив'янка часто спостерігається в пацієнтів з АГП, у близько 25 % хворих із хронічною ідіопатичною кропив'янкою підвищені титри антитіл до тиреоїдної пероксидази, що окремих науковців навело на думку про можливу ефективність застосування LT_4 в еутиреодних осіб із кропив'янкою. Проте на сьогодні не встановлено жодних переваг від такого лікування [26].

Рекомендація. Для лікування артіфіціального тиреотоксикозу слід припинити прийом екзогенного

гормону ЩЗ з навчанням та/або психіатричною консультацією пацієнта залежно від обставин. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Мається на увазі thyrotoxicosis factitia, що визначається як синдром, при якому пацієнти необґрунтовано приймають ТГ або на власний розсуд, свідомо (при психічних захворюваннях, заради зменшення маси тіла тощо), або помилково, ненавмисно.

Інші види терапії, окрім монотерапії левотироксином

Рекомендація. Рекомендується розглядати застосування LT_4 як стандартне лікування пацієнтів з первинним гіпотиреозом, якому надається перевага перед використанням екстрактів ЩЗ. Науково обґрунтованих даних щодо переваг від застосування останніх недостатньо. Крім того, існують потенційні проблеми безпеки, пов'язані з використанням екстрактів ЩЗ, такі як створення супрафізіологічних рівнів сироваткового T_3 та недостатність довгострокових даних про результати безпеки. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Використання висушених тиреоїдних екстрактів для лікування гіпотиреозу ґрунтується на гіпотезі про те, що, крім T_3 і T_4 , в ЩЗ є інші молекули (зокрема, 3,5-дийодтиронін), які можуть бути важливими для людського організму. Водночас сучасні дані свідчать про те, що T_3 і T_4 є єдиними біологічно важливими агентами, що секретуються ЩЗ. Для жодної альтернативної сигнальної молекули не підтверджено фізіологічну значущість. Крім того, відношення T_4 до T_3 у висушених тиреоїдних препаратах становить 4,2 : 1, тобто є значно нижчим, ніж фізіологічне (14 : 1), що може призвести до створення супрафізіологічних рівнів T_3 і становить ризик розвитку гіпертиреозу. Тваринні екстракти також потенційно небезпечні в аспекті пріонних захворювань.

Рекомендація. Недостатньо даних, щоб зробити висновки про те, чи існує клінічно вагомий вплив поліморфізму дейодиназ або транспортерів на тканинні рівні тиреоїдних гормонів.

Коментар. У багатьох досліджень було доведено зв'язок між поліморфізмом генів дейодиназ та відмінностями в рівнях ТГ у циркулюючій крові [1, 38]. Водночас, незважаючи на вірогідні зміни, рівні ТГ переважно не виходили за межі референтних значень, отже, вплив поліморфізму не був клінічно значущим.

Рекомендація. Немає вірогідних доказів переваги комбінованої терапії над монотерапією LT_4 . Тому не рекомендується стандартне застосування комбінованої терапії LT_4 і LT_3 з метою замісної терапії первинного гіпотиреозу. *Слабка рекомендація. Середня якість доказів.*

Рекомендація. В даний час недостатньо доказів для стандартного використання комбінації LT_4 та LT_3 у пацієнтів з первинним гіпотиреозом, які відчувають себе погано на монотерапії LT_4 (за умов відсутності алергії до компонентів LT_4 або субнормального рівня ТТГ), поза умовами клінічних досліджень через не-

визначеність у довгостроковій перспективі співвідношення ризиків і користі від такого лікування. Необхідне проведення додаткових досліджень, метою яких було б обстеження осіб з відносно низьким рівнем T_3 , але нормальним рівнем ТТГ на тлі монотерапії LT_4 для встановлення категорії пацієнтів, для яких комбінована терапія могла би бути потенційно більш ефективною. *Недостатньо доказів.*

Коментар. Як вже зазначалося, невдоволення частини хворих монотерапією LT_4 може бути пов'язане з недостатньою конверсією T_4 у T_3 за рахунок зниження дейодиназної активності. Водночас на сьогодні немає можливості безпосереднього визначення активності дейодинази, і, отже, проблематично об'єктивно визначити таку категорію пацієнтів. До того ж недостатньо кінцевих доказових даних про те, що комбінована терапія $LT_4 + LT_3$ має певні переваги над монотерапією LT_4 . З іншого боку, у разі адекватного підбору дози LT_4 близько 90 % компенсованих пацієнтів не відчувають серйозних життєвих обмежень та істотних змін самопочуття. Слід зауважити, що з приводу цього питання у 2012 році ЕТА були видані окремі рекомендації щодо використання комбінованої терапії $LT_4 + LT_3$ у лікуванні гіпотиреозу [2, 15], у яких зазначено, що такий лікувальний підхід може бути рекомендований експериментально, з подальшою оцінкою ефективності впродовж трьох місяців пацієнтам із гіпотиреозом, у яких на тлі прийому LT_4 зберігаються скарги попри нормалізацію ТТГ та за умови виключення інших супутніх захворювань. Терапія $LT_4 + LT_3$ не рекомендована під час вагітності та за наявності аритмій. Згідно з цими настановами, комбіновану терапію рекомендується починати, виходячи зі співвідношення $LT_4 : LT_3$ між 13 : 1 і 20 : 1, що є найбільш фізіологічним. При цьому рекомендується використовувати окремі таблетки LT_4 і LT_3 у комбінації, з урахуванням короткого періоду напіввиведення дозу LT_3 рекомендується поділити на 2 прийоми. Оцінка адекватності комбінованої терапії $LT_4 + LT_3$ повинна здійснюватися на підставі визначення рівня ТТГ, вільних T_4 , T_3 та їх співвідношень у крові, взятій до прийому препаратів. Зрозуміло, що виконання цих рекомендацій є вкрай проблематичним, оскільки надзвичайно складно здійснити комбінацію LT_4 і LT_3 у зазначених співвідношеннях (для прикладу, на 100 мкг LT_4 повинно припадати від 5 до 7,5 мкг LT_3 , які ще потрібно поділити на 2 прийоми, що технічно практично неможливо), а для українського пацієнта така терапія, зважаючи на відсутність на нашому фармацевтичному ринку LT_3 -вмісних препаратів, на сьогодні є взагалі недоступною. У будь-якому випадку зазначене питання потребує подальших ґрунтовних досліджень, на чому наголошується у рекомендаціях як ЕТА (2012) [15], так і АТА (2014) [13]. Перспективними вважаються дослідження, спрямовані на створення пролонгованих препаратів T_3 з подальшим вивченням їх ефективності.

Рекомендація. На даний час генетичне тестування для визначення поліморфізму дейодинази 2-го типу не рекомендується як керівництво для вибору терапії.

Хоча є дані, які свідчать, що специфічний поліморфізм гена дейодинази 2-го типу може бути пов'язаний з терапевтичною відповіддю на прийом комбінації синтетичних LT_4 і LT_3 , для підтвердження цього необхідні контрольовані дослідження. Також слід зазначити, що на сьогодні генетичне тестування цих специфічних поліморфізмів дейодинази є доступним тільки за умов наукових досліджень. Крім того, встановлено незначний ефект варіантів гена дейодинази 2-го типу, які впливають на рівні гормонів ЩЗ. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Рекомендація. Незважаючи на те що результати короткострокових досліджень лікування пацієнтів з гіпотиреозом показали, що прийом LT_3 позитивно позначається на таких параметрах, як маса тіла та ліпідний профіль, перш ніж рекомендувати його для стандартного клінічного застосування, необхідно провести тривалі контрольовані клінічні дослідження, у яких би використовувався LT_3 тривалої дії. *Сильна рекомендація. Середня якість доказів.*

Коментар. Оскільки ідея замісної терапії LT_4 ґрунтується на процесі дейодинації, що забезпечує адекватні рівні в сироватці й тканинах T_3 , дефект у цій метаболічній ланці призведе до недостатнього утворення активної гормональної форми. Пряма терапія LT_3 у цьому аспекті має переваги, оскільки дозволяє уникнути стадії дейодування. LT_3 -монотерапія є більш сприятливою для пацієнтів, які страждають від дисліпідемії й ожиріння, але в даний час немає достатніх доказів того, що вона має переваги над стандартною LT_4 -терапією, зокрема, через ризик надмірної або недостатньої компенсації, а також серцевої та скелетної токсичності. Крім того, внаслідок короткого періоду напіврозпаду LT_3 потрібний багаторазовий добовий прийом цього препарату. Також слід зазначити, що для нормалізації ТТГ виключно за допомогою LT_3 рівні T_3 в сироватці крові повинні бути значно вищими (приблизно вдвічі), ніж ті, які досягаються при монотерапії LT_4 , що становить небезпеку гіпертиреозу.

Рекомендація. Даних щодо успішного використання LT_3 в еутиреоїдних пацієнтів, які страждають від депресії, недостатньо. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Не рекомендується використання препаратів LT_3 при лікуванні еутиреоїдних пацієнтів з ожирінням у зв'язку з відсутністю обґрунтованих даних, що підтверджують ефективність такого лікування. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Не рекомендується використання харчових добавок, БАДів та безрецептурних препаратів для лікування осіб з гіпотиреозом або еутиреоїдних осіб. Зокрема, висловлюється застереження проти використання фармакологічних доз йоду через ризик тиреотоксикозу й гіпотиреозу навіть при нормальній функції ЩЗ. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Йдеться насамперед про йодовмісні та тирозиновмісні речовини. Ефективність їх не доведена, а необґрунтоване призначення, зокрема фарма-

кологічних доз йоду, може мати серйозні клінічні наслідки, а саме спровокувати дисфункцію ЩЗ, особливо в пацієнтів із автономією ЩЗ, АІТ або багатовузловим зобом. Слід зазначити, що йодовмісні харчові добавки заборонено використовувати для йодної профілактики під час вагітності [6].

Рекомендація. Не існує вірогідних наукових даних, які б підтверджували існування «температурного синдрому Вілсона», отже, не рекомендується використання підвищених доз T_3 з цього приводу через відсутність перевірених даних щодо користі та безпеки відносно ризику розвитку тиреотоксикозу. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Теорія так званого «температурного синдрому Вілсона» ґрунтується на тому, що в багатьох осіб з нормальною функцією ЩЗ внаслідок порушення конверсії T_4 у T_3 виникають явища гіпотиреозу (низька температура тіла, сухість шкіри, депресія тощо) навіть при нормальному або зниженому ТТГ. Вона названа на честь автора, який пропонує лікувати цей синдром великими дозами LT_3 . В офіційних наукових колах наявність синдрому не визнається, теорія вважається необґрунтованою й псевдонауковою, а запропоноване лікування — потенційно небезпечним. Водночас експертами вказується на доцільність проведення правильно спланованих клінічних випробувань із приводу цього питання.

Госпіталізовані пацієнти

Рекомендація. У госпіталізованих пацієнтів з попередньо встановленим гіпотиреозом та підвищеним рівнем ТТГ необхідно розглянути питання можливої необхідності в корекції дози та способу призначення LT_4 . *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Терапевтичною метою замісної терапії LT_4 пацієнтів у некритичному стані є тривала нормалізація в сироватці крові ТТГ. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Для госпіталізованих хворих у некритичному стані рекомендується пероральне лікування LT_4 . Проте якщо даний шлях є неможливим, можуть використовуватись інші ентеральні шляхи або внутрішньовенне введення. При призначенні LT_4 внутрішньовенно еквівалентна внутрішньовенна доза становить приблизно 75 %. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Для госпіталізованих у некритичному стані пацієнтів, яким планується призначення LT_4 , слід враховувати можливу наявність надниркової недостатності задля забезпечення своєчасного лікування. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. При мікседематозній комі замісна терапія повинна проводитись за допомогою внутрішньовенного введення LT_4 . Може бути призначена ударна доза препарату (200–400 мкг, менші дози — пацієнтам з невеликою вагою, літнім хворим з ІХС або аритмією в анамнезі). Щоденна замісна доза повинна становити 1,6 мкг/кг маси тіла при пероральному призначенні

(75 % від неї — при внутрішньовенному). Після клінічного покращання можна перейти на пероральне або інше ентеральне лікування. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. При початковій терапії мікседематозної коми до введення LT_4 рекомендується внутрішньовенне призначення глюкокортикоїдів у дозах, що відповідають стресовому стану. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Беручи до уваги те, що конверсія T_4 у T_3 у хворих з мікседематозною комою може бути зменшена, можливе додаткове внутрішньовенне призначення LT_3 як доповнення до LT_4 з уникненням великих доз (5–20 мкг з подальшим зниженням на 2,5–10 мкг через кожні 8 годин; для пацієнтів з невеликою масою тіла, літніх хворих з ІХС та аритмією в анамнезі дози повинні бути меншими). Терапія може тривати до відновлення свідомості та клінічного покращання. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Терапевтичними кінцевими точками при лікуванні мікседематозної коми є відновлення свідомості, серцевої й легеневої функцій. Доцільним є визначення гормонів ЩЗ кожні 1–2 дні з адекватною корекцією доз. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Рекомендація. Не рекомендується використання LT_4 як однієї з форм терапії для госпіталізованих пацієнтів у критичному стані із синдромом нетиреїдної патології.

Коментар. Будь-які гострі й хронічні захворювання, що залучають до патологічного процесу весь організм, можуть викликати порушення обміну ТГ на тлі відсутності супутньої патології ЩЗ, гіпофіза та/або гіпоталамуса. Такі порушення називають синдромом нетиреїдної патології, для якого характерні лабораторні зміни обміну ТГ із зниженням у сироватці T_3 , зростанням зворотного T_3 , нормальним або підвищеним T_4 на тлі нормального рівня ТТГ [11].

Рекомендація. Не рекомендується використання LT_3 як терапії для госпіталізованих пацієнтів, які мають критичний стан та із синдромом нетиреїдної патології. *Слабка рекомендація. Середня якість доказів.*

Рекомендація. Не рекомендується стандартне застосування LT_3 для госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю й низькою концентрацією в сироватці крові T_3 через недостатню доказову базу. *Слабка рекомендація. Середня якість доказів.*

Використання аналогів гормонів щитоподібної залози

Рекомендація. Незважаючи на те що результати доклінічних досліджень вказують на перспективність використання тироміметиків для лікування не пов'язаних із гіпотиреозом медичних станів, не рекомендується їх призначення через ризик виникнення побічних ефектів. *Сильна рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Варто додати, що тироміметики (аналоги тиреїдних гормонів) також не повинні використовуватись для лікування первинного та центрального гіпотиреозу з огляду на побічні ефекти препарату [6].

Рекомендація. Терапевтичними цілями лікування синдромів резистентності до ТГ є зменшення симптомів, спричинених надмірною сигналізацією TR α при зведенні до мінімуму проявів внаслідок дефіциту сигналізації TR β . *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

Коментар. Синдром резистентності до тиреоїдних гормонів є спадковим захворюванням, що характеризується зниженою чутливістю тканин-мішеней до гормонів ЩЗ. Захворювання проявляється підвищеними рівнями ТГ на тлі нормальної концентрації ТТГ в сироватці крові. Метою лікування є нормалізація показників тиреоїдного гомеостазу. Для цього використовується аналог гормону ЩЗ — трийодтирооцтова кислота (TRIAС). Механізм дії TRIAC полягає в тому, що вона має більшу афінність до рецепторів TR β , ніж до TR α , а також метаболізується швидше, ніж Т₃. У зв'язку з цим TRIAC чинить мінімальний вплив на міокард, де переважно експресується TR α .

Рекомендація. Незважаючи на те що попередні дані вказують на перспективність використання TRIAC у хворих з генетичними синдромами резистентності до ТГ, для рекомендації щодо їх стандартного використання потрібні подальші дослідження. *Слабка рекомендація. Низька якість доказів.*

У підсумку хотілося б зазначити, що, незважаючи на те що основні принципи лікування гіпотиреозу залишаються непохитними, останніми рекомендаціями піднімається багато дискусійних та невизначених питань, вирішення яких у перспективі може суттєво вплинути на стратегічні підходи до терапії цього захворювання. Серед перспективних наукових напрямків варто відзначити розробку та впровадження більш інформативних і коректних методик для визначення рівня ТГ, а також пошук нових біомаркерів компенсації захворювання, вивчення впливу поліморфізму генів дейодинази на показники тиреоїдного гомеостазу та ефективності замісної терапії, встановлення оптимального співвідношення LT₄ і LT₃, розробку препаратів LT₃ пролонгованої дії з подальшим їх випробуванням у комплексі з LT₄, пошук нових аналогів ТГ з високим профілем безпеки, а також можливість використання стовбурової терапії в лікуванні цього захворювання.

Список літератури

1. Абрамова Н.О. Особенности обмена тиреоидных гормонов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO 1 у пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения // Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковська // Журн. Гродненского гос. мед. университета. — 2013. — № 4(44). — С. 29-31.
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии LT₄ + LT₃ в лечении гипотиреоза // В.В. Фадеев // Клин. и эксперим. тиреолог. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 14-18.
3. Anemia: a cause of intolerance to thyroxine sodium / K.M. Shakir, D. Turton, B.S. Aprill [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2000. — Vol. 75. — P. 189-192.
4. Associations of thyroidstimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly

adults / S.I. Eskelinen, T.J. Vahlberg, R.E. Isoaho [et al.] // Endocr. Pract. — 2007. — Vol. 13. — P. 451-457.

5. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action / G.A. Brent // J. Clin. Invest. — 2012. — 122. — P. 3035-3043.

6. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J.R. Garber, R.H. Cobin, H. Gharib [et al.] // Endocr. Pract. — 2012 — Vol. 11. — P. 1-207.

7. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 2543-2565.

8. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management / W.E. Visser, A.A. van Mullem, T.J. Visser [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2013. — Vol. 79. — P. 595-605.

9. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review / A. Monzani, F. Prodam, A. Rapa [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2013. — Vol. 168. — P. R1-R11.

10. European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children / John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Daumerie // A. Hubalewska-Dydejczyk, R. Negro, B. Vaidya [et al.] // Eur. Thyroid J. — 2014. — Vol. 3. — P. 76-94.

11. Farwell A.P. Nonthyroidal illness syndrome / A.P. Farwell // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2013. — Vol. 20, № 5. — P. 478-484.

12. Gordon M.B. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism / M.B. Gordon, M.S. Gordon // Endocr. Pract. — 1999. — Vol. 5. — P. 233-238.

13. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement / J. Jonklaas, A.C. Bianco, A.J. Bauer [et al.] // Thyroid. — 2014. — Vol. 24, № 12. — P. 1670-1751.

14. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander [et al.] // Thyroid. — 2011. — Vol. 21, № 10. — P. 1081-1125.

15. Guidelines: the use of L-T₄ + L-T₃ in the treatment of hypothyroidism / W.M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyev [et al.] // Eur. Thyroid J. — 2012. — Vol. 1. — P. 55-71.

16. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over / L.L. Somwaru, A.M. Arnold, N. Joshi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 4. — P. 1342-1345.

17. Is there a relationship between fatigue perception and the serum levels of thyrotropin and free thyroxine in euthyroid subjects? / A.C. van de Ven, R.T. Netea-Maier, F. de Vegt [et al.] // Thyroid. — 2012. — Vol. 22. — P. 1236-1243.

18. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement / J. Jonklaas // Endocr. Pract. — 2010. — Vol. 16. — P. 71-79.

19. Kabadi U.M. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism: a reliable and accurate predictor of optimal daily levothyroxine dose / U.M. Kabadi, M.M. Kabadi // Endocr. Pract. — 2001. — Vol. 7. — P. 16-18.

20. Kaptein E.M. Thyroid hormone therapy for obesity and non-thyroidal illnesses: a systematic review / E.M. Kaptein, E. Beale, L.S. Chan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 3663-3675.
21. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases / F. Santini, A. Pinchera, A. Marsili [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 90. — P. 124-127.
22. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca [et al.] // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6(8). — Режим доступа до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148220/>
23. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age / M. Devdhar, R. Drooger, M. Pehlivanova [et al.] // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 821-827.
24. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / S. Razvi, J.U. Weaver, T.J. Butler [et al.] // *Arch. Intern Med.* — 2012. — Vol. 172. — P. 811-817.
25. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study / A.C. Waring, A.M. Arnold, A.B. Newman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 3944-3950.
26. Magen E. The effect of L-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis / E. Magen, J. Mishal // *Int. J. Dermatol.* — 2012. — Vol. 51. — P. 94-97.
27. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats / H.F. Escobar-Morreale, M.J. Obregon, F. Escobar del Rey // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 2828-2838.
28. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone / D.C. Bauer, B. Ettinger, M.C. Nevitt [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 561-568.
29. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast / C.L. Perez, F.S. Araki, H. Graf [et al.] // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 779-784.
30. Surks M.I. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism / M.I. Surks, J.G. Hollowell // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 575-4582.
31. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis / M. Centanni, L. Gargano, G. Canettieri [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1787-1795.
32. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism / E.K. Alexander, E. Marqusee, J. Lawrence [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — Vol. 351. — P. 241-249.
33. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration / T.G. Bach-Huyh, B. Nayak, J. Loh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 3905-3912.
34. Tissue thyroid hormone levels in critical illness / R.P. Peeters, S.V. Geysen, P.J. Wouters [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — № 12. — P. 6498-6507.
35. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine / S.K. Grebe, R.R. Cooke, H.C. Ford [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 870-875.
36. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy / M. Alevizaki, E. Mantzou, A.T. Cimpaneriu [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2005. — Vol. 117. — P. 636-640.
37. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy / M. Ito, A. Miyauchi, S. Morita [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 373-378.
38. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomy / M. Torlontano, C. Durante, I. Torrente [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93(3). — P. 910-913.

Отримано 29.08.16
UA/XMP/0816/0171 ■

Пашковская Н.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА В СООТВЕТСТВИИ С СОВРЕМЕННЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

Резюме. В статье приведены наиболее важные аспекты лечения гипотиреоза согласно последним международным рекомендациям, разработанным с позиций доказательной медицины. Рассмотрены подходы к терапии левотироксином у определенных категорий больных в зависимости от различных клинических ситуаций, приведены современные сведения о возможности

использования альтернативных методов лечения, представлены перспективные научные направления для оптимизации оказания помощи пациентам с этим заболеванием.

Ключевые слова: гипотиреоз, нарушение метаболизма тиреоидных гормонов, заместительная терапия, новые подходы к лечению.

Pashkovska N.V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM ACCORDING TO MODERN CLINICAL GUIDELINES

Summary. The most important aspects of hypothyroidism treatment in accordance with the latest international guidelines developed from evidence-based medicine are given in the article. Approaches to levothyroxine therapy in certain categories of patients according to different clinical situations, modern data about the

possibility of alternative therapies use, perspective scientific areas to optimize the medical care for patients with this disease are reviewed.

Key words: hypothyroidism, violation of thyroid hormones metabolism, replacement therapy, new therapeutic approaches.