

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

**ПЕРСОНІФІКОВАНА СТРАТЕГІЯ ТЕРАПІЇ
ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ***

Кравчун Н. О.^{1,3} Дунаєва І. П.², Козаков О. О.³

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна;

³ Багатопрофільний медичний центр «Life Park», м. Харків, Україна
vladimirovana59@gmail.com

На теперішній час, коли людство перебуває в умовах пандемії COVID-19 констатується зростання патології щитоподібної залози (ЩЗ). Коронавірусна інфекція доволі часто стає причиною розвитку захворювань ЩЗ як запального, так і аутоімунного характеру. Збільшення ураження ЩЗ не є рідкістю і після інших інфекцій: грипу, краснухи, аденовірусної інфекції та інших.

У випадках COVID-19 патологічні стани ЩЗ частіше можуть мати аутоімунну природу. В пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, в будь-якому віці, наслідки можуть бути дуже серйозними і вражати не тільки ЩЗ, а й інші органи і системи [1, 2]. Розповсюдженість патологій ЩЗ в сучасних умовах диктує необхідність своєчасної оцінки функціонального стану цього органу з метою запобігання серйозних ендокринних зсувів.

Аналізуючи більш детально можливий розвиток патологічних станів з боку ЩЗ слід звернути увагу на наступне. До етіологічних факторів розвитку гіпотиреозу,

у тому числі і субклінічних його форм відносяться аутоімунні процеси, перенесені оперативні втручання на цьому органі, лікування радіоактивним йодом, нестача надходження йоду та ін. [3].

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) можна охарактеризувати як синдром, при якому має місце підвищення концентрації тиротропного гормону (ТТГ) в сироватці крові при нормальних значеннях вільного тироксину (vT_4) та вільного трийодтироніну (vT_3). Також важливо наголосити, що між рівнями ТТГ і vT_4 існує логарифмічна залежність, у зв'язку з чим навіть невелике зниження концентрації vT_4 трансформується в значно більше підвищення рівня ТТГ [3].

Слід зауважити, що СГ — це початкова стадія розвитку маніфестного гіпотиреозу при якій ще відсутні виразні клінічні ознаки, однак, в популяції СГ зустрічається значно частіше за виразні форми гіпофункції ЩЗ.

Запідозрити захворювання ЩЗ можливо у жінок старше 35 років та чоловіків

* Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 9.06.2021.

старше 65 років, у пацієнтів, що вже мають аутоімунні захворювання, в першу чергу цукровий діабет 1 типу. Також до групи ризику розвитку патології ЩЗ слід віднести осіб із фібриляцією передсердь, новоутвореннями, депресивними станами. Кількість випадків субклінічних форм гіпофункції ЩЗ збільшується з віком. Оскільки на тепер має місце глобальне старіння населення, ця проблема стає ще актуальнішою. На розвиток субклінічного гіпотиреозу впливають атрофічні і фіброзні процеси в ЩЗ, збільшення аутоімунної агресії — підвищення рівня антитиреоїдних антитіл, неопластичні процеси, нестача надходження мікроелементів, в першу чергу, йоду, селену внаслідок дієтичних обмежень у зв'язку з різними коморбідними патологіями [3].

До ознак гіпотиреозу слід віднести набір ваги, набряки, зниження розумової активності, підвищену сонливість, сухість шкірних покривів, брадикардію, кардіоміопатію, закрепи, м'язові судоми, парастезії. Оскільки СГ є асимптоматичним за визначенням, у 25–50 % пацієнтів спостерігаються повільні, але характерні ознаки гіпотиреозу, що проявляються порушеннями з боку багатьох органів і систем. На жаль, в більшості випадків такі клінічні прояви оцінюються ретроспективно після виявлення характерних гормональних змін [2, 3].

Привертаємо увагу лікарів до інтерпретації рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в сучасних умовах (рис. 1) [4].

Доцільність лікування гіпотиреозу, особливо у літніх людей визначається індивідуально в залежності від рівня ТТГ та наявності супутньої патології — ішемічної хвороби серця, наявності факторів кардіоваскулярного ризику, серцевої недостатності [4, 5].

Схема лікування первинного гіпотиреозу наведена на рис. 2.

Рекомендації ЄТА, 2013

щодо ведення пацієнтів із СГ:

Рекомендація 1.

Слід виділяти дві стадії СГ у відповідності до рівня ТТГ: легке підвищення ТТГ (4,0–10,0 мОд/л) і більш значне підвищення ТТГ (більше 10,0 мОд/л).

Терапія первинного гіпотиреозу: Заява Виконавчого комітету Британської тиреоїдних Асоціації.

Синтетичний L-T4 залишається препаратом вибору при гіпотиреозі; метою терапії служить відновлення фізичного та психологічного благополуччя і підтримка рівня ТТГ в межах референтних значень (1/0 ++). Після призначення замісної терапії контроль рівня ТТГ необхідний через 6–8 тижнів із подальшим коригуванням дози L-T4 до досягнення стабільного рівня ТТГ, в подальшому можливий контроль ТТГ через 4-6 місяців і далі щорічно (1/ + 00).

Загальноприйнятою стартовою дозою L-T4 для дорослих пацієнтів згідно рекомендацій АТА вважаються добові дози

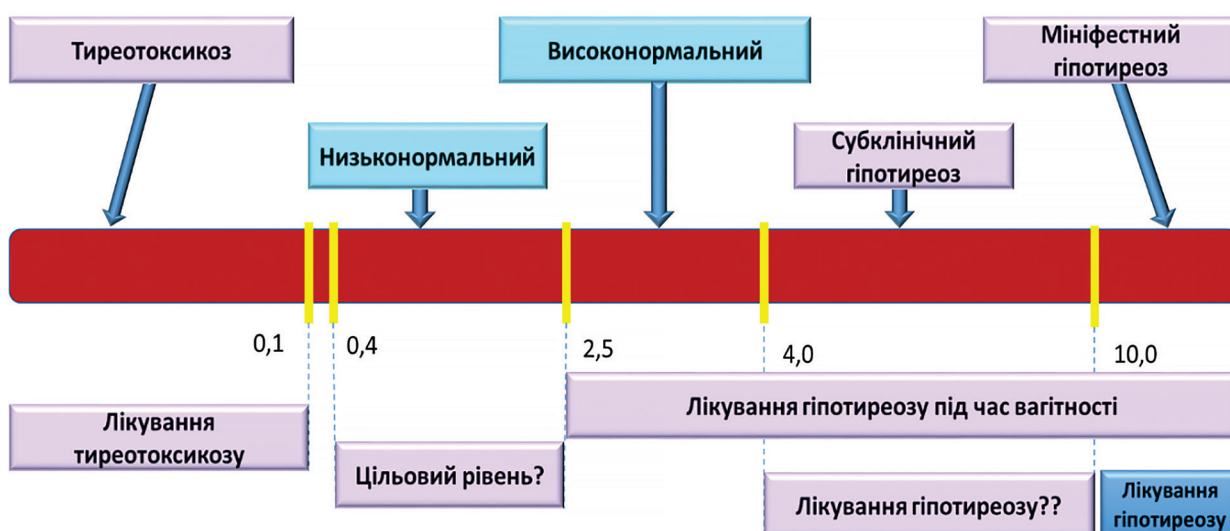


Рис. 1. Інтерпретація рівня ТТГ.

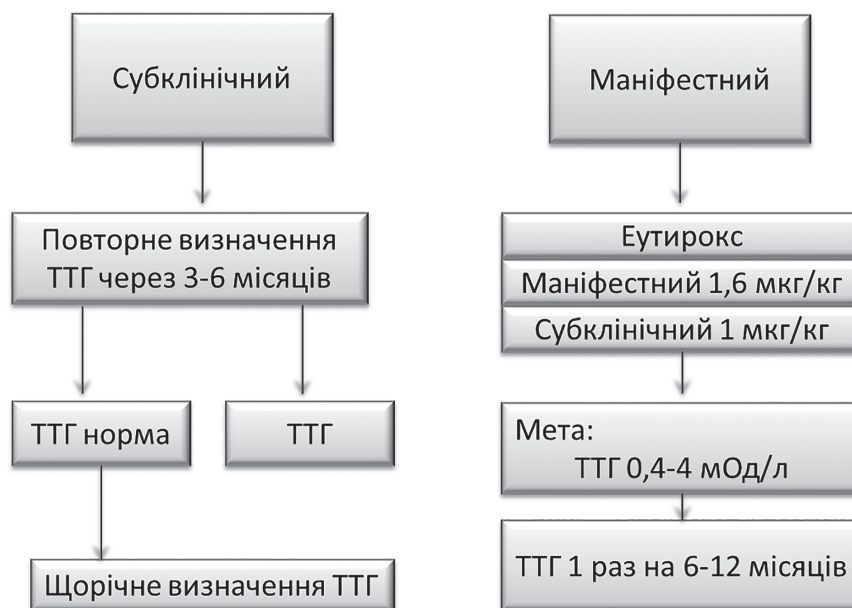


Рис. 2. Лікування первинного гіпотиреозу.

Таблиця 1

Стартова доза L-T4

Маса тіла пацієнта, кг	Добова доза левотироксину, мкг	Таблетки
50	80-90	75 мкг + 12,5 мкг
60	96-108	100 мкг
70	112-126	100 мкг + 12,5 мкг / 125 мкг
80	128-144	125 мкг / 125 мкг + 12,5 мкг

із розрахунку 1,6-1,8 мкг/кг фактичної маси (табл. 1) [6].

Рекомендація 4

У осіб молодого віку (молодше за 65 років, ТТГ < 10,0 мОд/л) із симптомами, які ймовірно пов'язані із гіпотиреозом, може бути призначена пробна терапія L-T4 (рис. 3).

Відповідно до рекомендацій щодо лікування гіпотиреозу у літніх пацієнтів (ЄТА, 2019), слід розглядати можливість медикаментозного лікування при рівні ТТГ 7,0–9,9 мОд/л, а при концентраціях > 10 мОд/л препарат L-T4 призначається обов'язково [7].

При СГ варто проводити визначення антитіл до тиреоїдної пероксидази у дорослих із рівнями ТТГ, вищими за референтні значення.

При вирішенні питання про необхідність початку терапії у разі СГ варто враховувати особливості загального стану здоров'я пацієнта, який залежить від проявів тиреоїдної патології, зокрема клініч-

ні симптоми гіпотиреозу, попереднє лікування ізотопами радіоактивного йоду чи оперативне втручання, підвищений рівень аутоантитіл до тканини ЩЗ (табл. 2).

При лікуванні СГ у разі збереженої клінічної симптоматики (рис. 4).

І саме важливе питання — чим лікувати? Левотироксин є препаратом першого вибору для лікування гіпотиреозу внаслідок ефективного усунення симптомів, тривалого досвіду та простоти використання, гарної абсорбції в кишковому тракті, тривалого періоду напіввиведення та низької вартості [8–11].

Натепер у лікарів нашої країни з'явилась можливість використання препарату Еутирокс з оновленим складом, який повною мірою забезпечує збалансовану роботу ЩЗ.

Хочемо нагадати, що Еутирокс має унікальну лінійку із 6 дозровок з кроком в 25 мкг левотироксину.

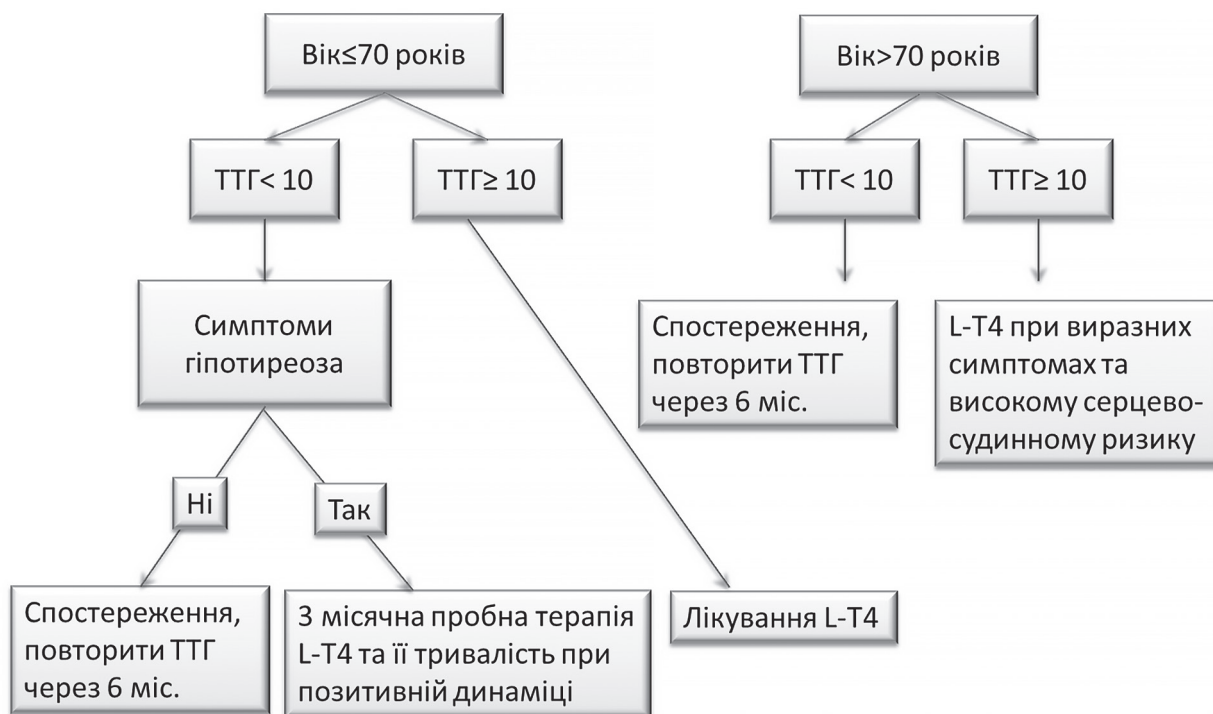


Рис. 3. Призначення L-T4 в залежності від віку пацієнта.

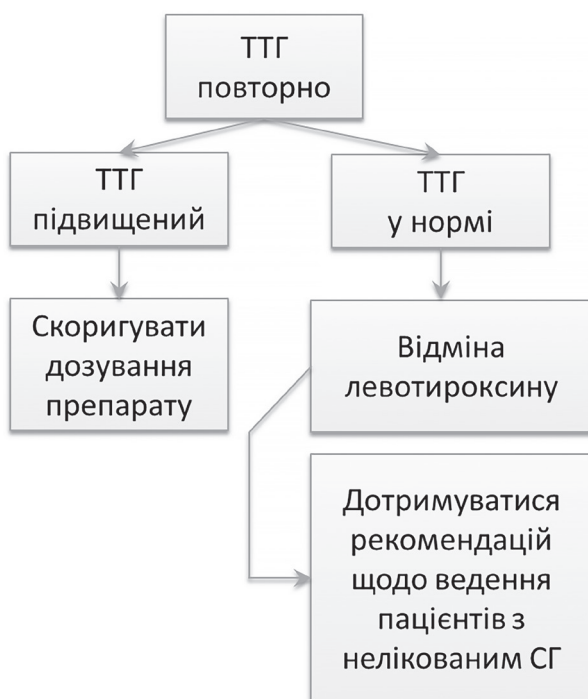


Рис. 4. Алгоритм ведення пацієнтів із СГ.

Розробка та виробництво оновленого складу L-T4 була ініційована в зв'язку зі зверненням місцевих органів охорони здоров'я США, Франції, Великої Британії та ін. до виробників з метою забезпечення вмісту діючої речовини в таблетці 95–105 % від заявленого на упаковці на протязі стро-

ку придатності. Ця вимога базується на потребі більш адекватного контролю гормонів ЩЗ у пацієнтів та виключення перепадів рівня ТТГ [13].

Таким чином, оновлений склад препарату, його стабільність, є гарантією того, щоб пацієнт кожний день отримував однакову дозу препарату, яка необхідна для адекватного контролю рівня гормонів. Діюча речовина залишається тією ж самою, але деякі допоміжні речовини в оновленому складі препарату Еутирокс були змінені для того щоб забезпечити більшу стабільність.

Оновлений склад препарату Еутирокс є біоеквівалентним попередньому складу при аналогічній переносимості (рис. 5).

Для забезпечення стабільності левотироксину, допоміжна речовина, що міститься в таблетках, лактоза була замінена на манітол. Також за технологією було додано лимонну кислоту для підвищення стабільності левотироксину при зберіганні [11].

Еутирокс в оновленому складі може мати переваги для пацієнтів, у яких коливання рівня гормонів повинні бути зведені до мінімуму. До таких категорій належать люди похилого віку, ослаблені хворі, вагітні жінки, діти.

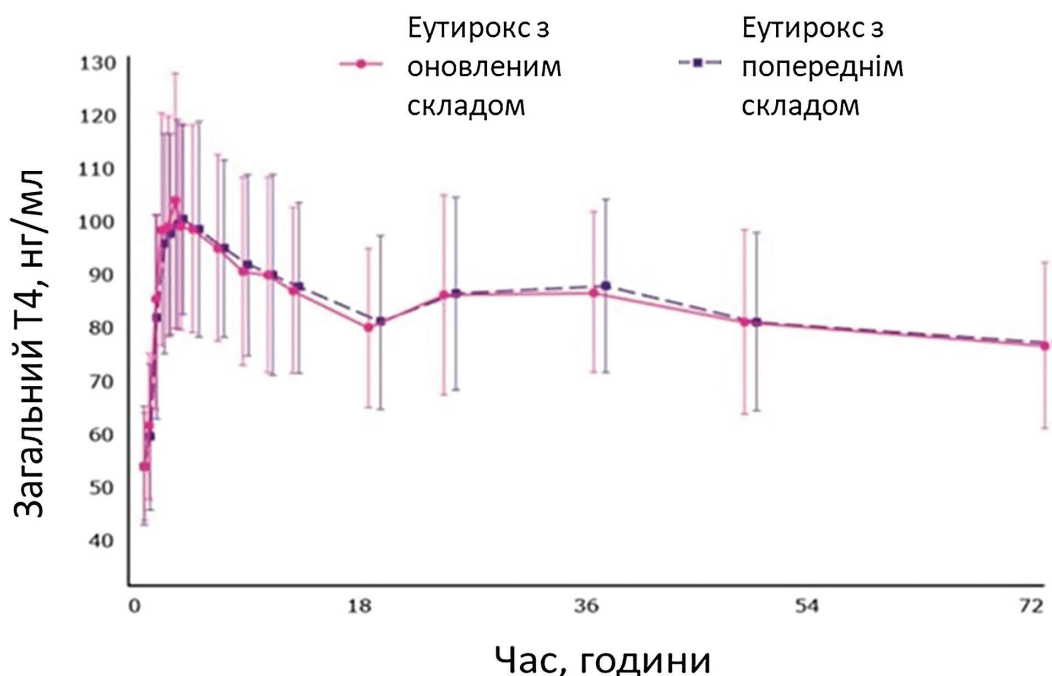


Рис. 5. Дослідження біоеквівалентності: залежність концентрації від часу для препарату Еутирокс з оновленим складом у порівнянні із попереднім.

Таблиця 2

Інтерпретація призначення терапії при СГ

ТТГ ≥ 10 мОд/л у двох окремих вимірюваннях з інтервалом 3 міс.	Розглянути можливість призначення левотироксину в дорослих із СГ
У дорослих віком до 65 років із СГ	Розглянути можливість призначення левотироксину протягом 6 міс., у яких ТТГ вище контрольних референсних значень, але нижче 10 мОд/л у двох окремих вимірюваннях з інтервалом 3 міс. та наявні клінічні прояви гіпотиреозу.

Оновлений склад препарату Еутирокс допоможе мінімізувати ризик розвитку несприятливих клінічних наслідків, пов'язаних із неоптимальним контролем рівнів гормонів.

заних із неоптимальним контролем рівнів гормонів.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

- Sajenko Ja. A. *Diabet. Ozhyrinnja. Metabolichnyj syndrom* 2020; 2: 55-65.
- Leng O, Razvi S. *Thyroid Res* 2019; 12(2). <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
- Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(2): 169-174. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1246434>.
- Buldygina JuV, Shljahtych SL. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2015; 6: 35-40.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. *Zdorov'ja Ukrainy* 2020; 3(51): 24-25.
- Duntas LH. *Adv Ther* 2019; Suppl: 1-3.
- Duntas LH, Jonklaas J. *Ad. Ther* 2019; 36(Suppl 2): 30-46.
- Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, et al. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6): 913-917.
- Lividas S, Bouthou C, Androulakis I, et al. *Thyroid* 2018; 28: 1580-1586.
- Biondi B, Cappola NR, Cooper DS. *JAMA* 2019; 322(2): 153-160.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. *Thyroid* 2014; 24(12): 1670-1751.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. *ETJ* 2013; 2: 215-228.

ПЕРСОНІФІКОВАНА СТРАТЕГІЯ ТЕРАПІЇ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Кравчун Н. О.^{1,3}, Дунаєва І. П.², Козаков О. О.³

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна;

³ Багатопрофільний медичний центр «Life Park», м. Харків, Україна
vladimirovana59@gmail.com

В теперішніх умовах коронавірусна інфекція часто є причиною розвитку запальних і аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Одним з таких захворювань може бути субклінічний гіпотиреоз — початкова стадія розвитку маніфестного гіпотиреозу. До ознак гіпотиреозу слід віднести набір ваги, набряки, зниження розумової активності, підвищену сонливість, сухість шкірних покривів, брадикардію, кардіоміопатію, закрепи, м'язові судоми, парастезії. Оскільки СГ є асимптоматичним за визначенням, у 25–50 % пацієнтів спостерігаються повільні, але характерні ознаки гіпотиреозу, що проявляються порушеннями з боку багатьох органів і систем. На жаль, в більшості випадків такі клінічні прояви оцінюються ретроспективно після виявлення характерних гормональних змін. Доцільність лікування як субклінічного гіпотиреозу, так і маніфестного оцінюється індивідуально, особливо це стосується осіб похилого віку в залежності від рівня тиреотропного гормону і наявності коморбідної патології. Синтетичний левотироксин залишається препаратом вибору лікування всіх форм гіпотиреозу. Загальноприйнятою стартовою дозою левотироксину для дорослих пацієнтів, згідно рекомендацій АТА, вважають дозу із розрахунку 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла. Еутирокс є препаратом, який має унікальну лінійку з 6 дозирок з кроком в 25 мкг левотироксину і на даний момент препарат має оновлений склад, що повною мірою забезпечує збалансовану роботу щитоподібної залози. Оновлений склад є повністю біоеквівалентним попередньому складу при аналогічній переносимості. Посилення вимог до складу діючої речовини, що досягнуто в оновленому складі препарату Еутирокс, має переваги для пацієнтів, оскільки коливання гормонів буде зведено до мінімуму і це допоможе уникнути розвитку несприятливих клінічних наслідків.

Ключові слова: гіпотиреоз: субклінічний, маніфестний, еутирокс, оновлений склад.

PERSONALIZED THYROID HYPOFUNCTION THERAPY STRATEGY

Kravchun N. O.^{1,3}, Dunaieva I. P.², Kozakov O. O.³

¹ SI «V. Y. Danilevsky Institute of endocrine pathology problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv National Medical University of the Ministry of health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine;

³ The multi-specialty medical center «Life Park», Kharkiv, Ukraine
vladimirovana59@gmail.com

In the current conditions, coronavirus infection is often the cause of the development of inflammatory and autoimmune diseases of the thyroid gland. One of these diseases can be subclinical hypothyroidism — the initial stage of development of manifest hypothyroidism. Signs of hypothyroidism include weight gain, edema, decreased mental activity, increased drowsiness, dry skin, bradycardia, cardiomyopathy, constipation, muscle cramps, and paraesthesia. Because SG is asymptomatic by definition, 25–50% of patients have slow but characteristic signs of hypothyroidism, manifested by disorders of many organs and systems. Unfortunately, in most cases, such clinical manifestations are assessed retrospectively after the detection of characteristic hormonal changes. The expediency of treating both subclinical hypothyroidism and manifest hypothyroidism is evaluated individually, especially for the elderly, depending on the level of Thyroid-Stimulating Hormone and the presence of comorbid pathology. Synthetic levothyroxine remains the drug of choice for all forms of hypothyroidism. The generally accepted starting dose of levothyroxine for adult 13 patients, according to the recommendations of ATA, is considered a dose of 1.6–1.8 mcg/kg of body weight. Eutirox is a drug that has a unique line of 6 dosages in increments of 25 mcg of Levothyroxine and now the drug has an updated composition that fully ensures the balanced functioning of the thyroid gland. The updated composition is completely bioequivalent to the previous composition with similar tolerability. The increased requirements for the composition of the active substance, which was achieved in the updated composition of Eutirox, has advantages for patients, since hormone fluctuations will be minimized and this will help to avoid the development of adverse clinical consequences.

Key words: hypothyroidism: subclinical, manifest, eutirox, updated composition.

Кравчун Н. О.

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

Дунаєва І. П.

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>