



ЧАСТИНА 1

Навчальний посібник

ГЕРОНТОЛОГІЯ

в сімейній медицині

За редакцією проф. Л. С. Бабінець



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського



ГЕРОНТОЛОГІЯ В СІМЕЙНІЙ МЕДИЦИНІ

Навчальний посібник

За редакцією проф. Л. С. Бабінець

ЧАСТИНА 1



Львів
Видавництво «Магнолія 2006»
2023

*Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
(протокол №8 від 31 серпня 2023 року)*

Рецензенти:

Радченко О. М. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Гребеник М. В. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини ФПДО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Г 37 **Геронтологія в сімейній медицині** : у 2-х ч. Ч.1 : Навч. посіб. / за заг. ред. проф. Л. С. Бабінець. – Львів : Магнолія, 2023. – 510 с.

ISBN 978-617-574-273-0

Навчальний посібник містить актуальну і сучасну інформацію щодо ведення пацієнтів похилого і старечого віку із найбільш поширеними нозологіями і проблемами у первинній медичній практиці. Представлено можливості і алгоритми амбулаторної допомоги геронтологічним хворим у сімейній медицині, а також організаційні засади геріатричної служби із акцентом на амбулаторній ланці системи охорони здоров'я. Автори сподіваються, що запропонована інформація щодо пацієнтів старшого віку, а також алгоритми надання допомоги згідно із сучасними українськими та міжнародними рекомендаціями будуть цінними для практичної медицини.

Матеріали навчального посібника будуть цінними для навчання і клінічної практики широкого кола фахівців-практиків у галузі медицини – лікарів загальної практики – сімейних лікарів, терапевтів, лікарів-спеціалістів, реабілітологів, а також для науковців у цих галузях, для лікарів-інтернів і студентів старших курсів медичних ЗВО.

УДК 616-039.75:613.98:616.1/4(075.8)

*Відтворення цієї книги чи якоїсь її частини заборонено без письмової згоди видавництва.
Будь-які спроби порушення авторських прав переслідуватимуться у судовому порядку.*

ISBN 978-617-574-273-0

© ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, 2023

© Видавництво «Магнолія», 2023

РОЗДІЛ 1

Старість і її історичні в

1.1. Короткі

1.2. Теорії ст

1.3. Градація

1.4. Особлив

1.4.1. Мех

фун

1.4.2. Змі

1.4.3. Пси

1.5. Характер

1.5.1. Тип

1.5.2. Вік

1.5.3. Пер

1.5.4. Пер

1.6. Типи осо

1.7. Проблеми

людей по

1.7.1. Дум

1.7.2. Люд

1.8. Щастлива

1.9. Психолог

1.10. Психоте

РОЗДІЛ 2

Геріатрична

2.1. Функціо

2.2. Обстежен

2.3. Прояви п

2.4. Признач

2.5. Реабіліта

РОЗДІЛ 3

Механізми с

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1

Старість і старіння людини: методологічні засади геронтології, історичні відомості, завдання та перспективи	14
1.1. Короткі історичні відомості про геронтологію як науку	18
1.2. Теорії старіння та старості	27
1.3. Градація старості та її вікові кризи	36
1.4. Особливості інтелектуальної сфери людини похилого віку	40
1.4.1. Механізми компенсації зниження інтелектуальних функцій людей похилого віку	43
1.4.2. Зміни основних пізнавальних процесів у старості	46
1.4.3. Психологічний зміст поняття «мудрість»	49
1.5. Характеристика емоційної сфери старіючої людини	52
1.5.1. Типові емоційні стани старих людей	53
1.5.2. Вікова депресія у старості	60
1.5.3. Переживання, пов'язані з думками про смерть	64
1.5.4. Переживання людьми похилого віку смерті близьких	67
1.6. Типи особистості в похилому віці	70
1.7. Проблеми здоров'я та медико-соціальне обслуговування людей похилого віку	81
1.7.1. Думки про смерть і страх смерті. Умирання	82
1.7.2. Люди похилого віку, які живуть в інтернаті. Хоспіси	85
1.8. Щаслива старість та активне довголіття	88
1.9. Психологічне консультування людей похилого віку	97
1.10. Психотерапія в пізньому віці	106

РОЗДІЛ 2

Геріатрична медицина	110
2.1. Функціональна анатомія та фізіологія	111
2.2. Обстеження	113
2.3. Прояви проблем у геріатричній медицині	120
2.4. Призначення та скасування призначень	127
2.5. Реабілітація	133

РОЗДІЛ 3

Механізми старіння організму: нові погляди на проблему	137
--	-----

РОЗДІЛ 4

Патогенетичні аспекти вікових змін організму, зумовлених старінням	158
4.1. Вікові особливості дихальної системи.....	160
4.2. Позалегеневі причини.....	162
4.3. Вікові особливості імунної системи.....	163
4.4. Вікові зміни інших органів та систем	164
4.5. Фактори способу життя	167
4.6. До питання демографічної ситуації в Україні	167

РОЗДІЛ 5

Мікробіоценоз товстої кишки у віковому аспекті	171
---	------------

РОЗДІЛ 6

Комплексний підхід до оцінки стану пацієнтів літнього та старечого віку у первинній медичній практиці	182
6.1. Старіння та старість	184
6.2. Теорії старіння.....	186
6.3. Геронтологічна допомога	187
6.4. Уявлення про хвороби старіння, їх клінічні прояви. Принципи медичного догляду за старими	191
6.5. Харчування.....	197
6.6. Рухова активність	197

РОЗДІЛ 7

Кардіологічна патологія у геріатріїстандартні підходи, особливості ведення осіб похилого віку	199
7.1. Артеріальні гіпертензії	199
7.1.1. Діагностика артеріальної гіпертензії	203
7.1.2. Терапія артеріальної гіпертензії: «основний» і «оптимальний» підхід.....	213
7.1.3. Фізична реабілітація	229
7.2. Хронічна ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія	232
7.2.1. Обстеження пацієнтів	235
7.2.2. Загальні підходи до лікування стабільної ІХС	240
7.2.4. Реабілітація хворих на стенокардію	259
7.3. Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST	268
7.3.1. Атипові форми гострого інфаркту міокарда	270
7.3.2. Діагностика	273
7.3.3. Лікування	276
7.3.4. Кардіореабілітація.....	283

7.4. Гострий коронарний синдром.....	298
7.4.1. Особливості клінічного перебігу і діагностики ГКС у пацієнтів літнього віку.....	299
7.4.2. Діагностика і лікування ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів літнього віку.....	303
7.4.3. Кардіореабілітація	312
7.5. Брадиаритмії. Порушення провідності	314
7.5.1. Коротка характеристика найпоширеніших брадиаритмій	317
7.5.2. Методи діагностики брадиаритмій у літніх пацієнтів.....	323
7.5.3. Лікування	324
7.5.4. Внутрішньошлуночкові блокади.....	328
7.6. Аритмії серця у людей літнього віку.....	334
7.6.1. Класифікація порушень ритму і провідності	335
7.6.2. Пароксизмальні тахікардії.....	344
7.6.3. Особливості ведення літніх пацієнтів із фібриляцією передсердь – інтегрована схема ABC	365
7.7. Хронічна серцева недостатність.....	376
7.7.1. Діагностика ХСН	377
7.7.2. Лікування хворих з ХСН	381
7.7.3. Особливості діагностики, лікування і профілактики ХСН у пацієнтів літнього віку	390
7.7.4. Реабілітація хворих на хронічну серцеву недостатність	399
РОЗДІЛ 8	
Основи геродієтики	412
РОЗДІЛ 9	
Фармакотерапія в геріатрії: принципи, особливості	426
РОЗДІЛ 10	
Дозозалежне лікування геронтологічних пацієнтів	430
РОЗДІЛ 11	
Ендокринна патологія в людей похилого віку: особливості з погляду сімейного лікаря.....	453
11.1. Цукровий діабет у пацієнтів похилого віку	453
11.2. Захворювання щитоподібної залози у пацієнтів літнього віку.....	459
РОЗДІЛ 12	
Захворювання органів травлення у людей похилого віку.....	478

Авторський колектив

*Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України:*

- **Бабінець Лілія Степанівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Венгер Олена Петрівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології;
- **Грищук Леонід Андрійович** – д-р мед. наук, професор, завідувач курсу фтизіатрії;
- **Денефіль Ольга Володимирівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології;
- **Мисула Юрій Ігорович** – д-р мед. наук, професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології;
- **Самогальська Олена Євгенівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації;
- **Сохор Наталія Романівна** – д-р мед. наук, професор кафедри терапії та сімейної медицини ФПО;
- **Шкробот Світлана Іванівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри неврології;
- **Салій Зоя Василівна** – д-р мед. наук, доцент кафедри неврології;
- **Боровик Ірина Олегівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Боцок Наталія Євгенівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Корильчук Неоніла Іванівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Криськів Ольга Іванівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини ФПО;
- **Кулянда Олена Олегівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри патологічної фізіології;
- **Мігенько Богдан Орестович** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Рябоконт Світлана Степанівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Сас Леся Михайлівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології;

- **Галабіцька Ірина Михайлівна** – канд. мед. наук, докторант, асистент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Кицай Катерина Юріївна** – доктор філософії, асистент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету;
- **Коцаба Юлія Ярославівна** – канд. мед. наук, асистент кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології;
- **Салій Марина Ігорівна** – канд. мед. наук, асистент кафедри неврології;
- **Іваніцька Тетяна Іванівна** – асистент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології.

Буковинський державний медичний університет:

- **Волошин Олександр Іванович** – д-р мед. наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб;
- **Волошина Лариса Олександрівна** – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини.

***Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова:***

- **Лисенко Дмитро Андрійович** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2;
- **Бондарчук Світлана Віталіївна** – асистент кафедри внутрішньої медицини №2.

Дніпропетровський державний медичний університет:

- **Чухрієнко Неоніла Дмитрівна** – д-р мед. наук, професор кафедри сімейної медицини.

Запорізькій державний медико-фармацевтичний університет:

- **Михайловська Наталія Сергіївна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб;
- **Лісова Оксана Олександрівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб.

***Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького:***

- **Андріюк Лук'ян Васильович** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини.

*Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика:*

- **Дорофєєв Андрій Едуардович** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри терапії і геріатрії;
- **Царенко Анатолій Володимирович** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини;
- **Чайковська Віра Володимирівна** – д-р мед. наук, професор кафедри паліативної та хоспісної медицини, професор кафедри геронтології Інституту геронтології НАМН України;
- **Дорофєєва Ганна Андріївна** – канд. біол. наук;
- **Гуркало Юлія Зіновіївна** – асистент кафедри терапії і геріатрії;
- **Максимова Зоя Володимирівна** – асистент кафедри паліативної та хоспісної медицини.

Одеський національний медичний університет:

- **Величко Валентина Іванівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії;
- **Лагода Дар'я Олександрівна** – доктор філософії, асистент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії;
- **Шевченко Наталія Олександрівна** – канд. мед. наук, асистент кафедри професійної патології та фізіопульмонології.

Полтавський державний медичний університет:

- **Ждан В'ячеслав Миколайович** – д-р мед. наук, професор кафедри сімейної медицини і терапії, ректор університету;
- **Бабаніна Марина Юріївна** – канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри сімейної медицини і терапії;
- **Кітура Євдокія Михайлівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини і терапії;
- **Кітура Оксана Євгеніївна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів.

Ужгородський національний університет:

- **Дербак Марія Антонівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри факультетської терапії;
- **Сірчак Єлизавета Степанівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету;

- **Заячук Ілля Петрович** – канд. мед. наук, доцент кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету №2;
- **Когутич Іван Іванович** – канд. мед. наук, доцент кафедри госпітальної терапії медичного факультету;
- **Коваль Валентина Юріївна** – канд. мед. наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету;
- **Чендей Тарас Васильович** – канд. мед. наук, доцент кафедри госпітальної терапії медичного факультету;
- **Гоблик Калина Михайлівна** – канд. біол. наук, кафедра медико-біологічних дисциплін стоматологічного факультету;
- **Барані Василь Євгенович** – доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету;
- **Безименник Діана Іванівна** – асистент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету;
- **Чендей Вікторія Іванівна** – асистент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету.

РОЗДІЛ 11

Ендокринна патологія в людей похилого віку: особливості з погляду сімейного лікаря

11.1. Цукровий діабет у пацієнтів похилого віку

Люди похилого віку з цукровим діабетом (ЦД) є доволі гетерогенною популяцією, до якої часто входять пацієнти, які проживають самотійно в громадах, у закладах догляду або в будинках для престарілих. Разом з цим, такі пацієнти можуть мати не лише ЦД, а й різні коморбідні патології та функціональні розлади. Відповідний цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) має засновуватися на індивідуальному загальному стані здоров'я та очікуваній тривалості життя, а також виявлених специфічних для пацієнта ризиків гіпоглікемії та здатності пацієнтів прийняти та дотримуватися певних схем лікування (табл. 11.1).

Дані, наведені у таблиці 11.1, співвідносні із результатами досліджень Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), де було встановлено, що інтенсивна гіпоглікемічна терапія в осіб з високим ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо які зазнають поліпрагмазії, може збільшити ризик як загальної смертності, так і смертності від серцево-судинних захворювань [1, 2, 3]. Тож при встановленні цілей у контролі глікемії є необхідним розділення пацієнтів на різні категорії, а саме:

➤ **пацієнти похилого віку, які мають лише ЦД** – через відсутність даних довгострокових клінічних випробувань за участю людей похилого віку в здоровому стані та тих, чия очікувана тривалість життя перевищує 10 років, слід розглядати цільове значення **HbA1c на рівні <7,5%** у тих, хто отримує медикаментозне лікування. Щоб досягти цієї мети, рівень глюкози натще та перед їжею має бути між **7,8–8,3 ммоль/л** [4];

➤ **пацієнти літнього віку із супутніми захворюваннями** – для такої категорії пацієнтів можна розглянути вищі цільові показники, а саме **HbA1c ≤8%**, рівень глюкози натщесерце та перед прийомом їжі між **8,9–9,4 ммоль/л**;

➤ **пацієнти літнього віку із значними супутніми захворюваннями** (наприклад, важкі супутні захворювання та/або когнітивні та функціональні

порушення) – індивідуальні цілі для таких пацієнтів можуть бути навіть вищими (наприклад, **НbA1c <8,5%**) та повинні включати зусилля для збереження якості життя (ЯЖ), уникнення гіпоглікемії, супутніх ускладнень та тяжкої гіперглікемії (наприклад, >19,4 ммоль/л).

Таблиця 11.1.

Цілі лікування гіперглікемії, артеріального тиску та дисліпідемії у пацієнтів літнього віку із цукровим діабетом

Характеристики пацієнта/стан здоров'я	Обґрунтування	Розумна мета НbA1c*	Глюкоза натще або до їжі	Глюкоза перед сном	Кров'яний тиск	Ліпіди
Здоровий (кілька супутніх хронічних захворювань, непорушений когнітивний і функціональний статус)	Більша очікувана тривалість життя	<7,5% (58 ммоль/моль)	5,0–7,2 ммоль/л	5,0–8,3 ммоль/л	<140/90 мм рт.ст.	Статини, якщо немає протипоказань або непереносимості
Складний/проміжний (кілька супутніх хронічних захворювань або легкі та помірні когнітивні порушення)	Проміжна тривалість життя, значний ризик гіпоглікемії та падіння*	<8,0% (64 ммоль/моль)	5,0–8,3 ммоль/л	5,6–10 ммоль/л	<140/90 мм рт.ст.	Статини, якщо немає протипоказань або непереносимості
Дуже складне/погане здоров'я (термінальна стадія хронічних захворювань, або когнітивні порушення від середнього до тяжкого ступеня)	Обмежена очікувана тривалість життя робить користь невизначеною	<8,5% (69 ммоль/моль)	5,6–10 ммоль/л	6,1–11,1 ммоль/л	<150/90 мм рт.ст.	Розгляньте ймовірність користі від статинів (вторинна профілактика більше, ніж первинна)

*Надалі: втрати рівноваги через різні причини.

Важливо зазначити, що вимірювання НbA1c може бути неточним у кількох ситуаціях, які часто спостерігаються у пацієнтів літнього віку. До них належать анемія та інші стани, які впливають на тривалість життя еритроцитів, хронічна хвороба нирок, нещодавні переливання крові та лікування еритропоетином, нещодавні гострі захворювання або госпіталізація, а також хронічні захворювання печінки.

Уникнення гіпоглікемії – пацієнтам літнього віку слід уникати гіпоглікемії. Уникнення гіпоглікемії є важливим фактором при виборі терапевтичних засобів та встановленні глікемічних цілей. Стимулятори секреції інсуліну, як-от сульфонілсечовина та меглітиніди, а також усі типи інсуліну слід застосовувати з обережністю в ослаблених пацієнтів літнього віку [5]. Зокрема, таким пацієнтам може знадобитися емпіричне зниження дози інсуліну або стимуляторів секреції інсуліну, щоб запобігти гіпоглікемії.

Схильність до гіпоглікемії значно підвищується у пацієнтів літнього віку [6, 7]. Окрім цього, прояви гіпоглікемії у такої категорії пацієнтів може мати більш яскравий прояв, а саме: запаморочення, слабкість, марення, сплутаність свідомості, а інші прояви, навпаки, можуть мати більш стерті прояви, а саме тремор та пітливість, що призводить до затримки розпізнавання гіпоглікемії [5]. Ці симптоми можуть бути неправильно інтерпретовані як первинне неврологічне захворювання (таке як транзиторна ішемічна атака), що призводить до невстановлення епізоду гіпоглікемії.

Гіпоглікемія може призвести до падіння, несприятливих серцево-судинних подій та вегетативних дисфункцій [8, 9]. Крім того, дослідження вказують на те, що важка гіпоглікемія, яка вимагає госпіталізації, пов'язана з підвищеним ризиком розвитку деменції [10, 11].

Важливим аспектом у веденні пацієнтів літнього віку із ЦД є запобігання розвитку або зменшення ризику серцево-судинних захворювань. Пацієнти будь-якого віку, які живуть із ЦД, мають ризики розвитку різних захворювань через мікро- та макросудинні ураження, однак абсолютний ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів літнього віку значно вищий, ніж у молодих людей [12]. Як і у пацієнтів молодшого віку з ЦД, зниження ризику має бути зосереджено на таких напрямках:

- відмова від паління;
- контроль артеріального тиску;
- контроль показників ліпідів;
- раціональна фізична активність.

Початкове лікування діабету 2-го типу (ЦД2) у літніх пацієнтів подібне до лікування молодих пацієнтів і включає консультування щодо харчування, фізичної активності, оптимізації метаболічного контролю та запобігання розвитку ускладнень. Зменшення маси тіла (за необхідності!) за допомогою дієти, фізичних вправ та поведінкової терапії може бути використано для покращення глікемічного контролю, хоча більшості пацієнтів літнього віку буде необхідна фармакологічна терапія для контролю глікемії.

Одним із аспектів оцінки ефективності та безпечності Програми профілактики діабету (DDP) було саме дослідження категорії пацієнтів літнього віку із ЦД2. Так, було встановлено, що найстарша вікова група (вік >60 років при включенні до дослідження) мала найбільше покращення рівня глікемії з часом, яке було пов'язане з програмою зміни поведінки, дієтою із низьким вмістом жиру та

фізичні вправи протягом 150 хвилин на тиждень, порівняно з молодшими віковими групами [13, 14]. Ці дані свідчать про те, що літні люди можуть добре реагувати на модифікацію способу життя та поведінкову терапію.

Таким чином, підхід до вибору початкової, альтернативної та комбінованої терапії подібний у літніх і молодих людей. Усі типи пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну ефективні у літніх пацієнтів, хоча кожен має деякі обмеження (табл. 11.2). Загалом, пероральні та ін'єкційні препарати з низьким ризиком гіпоглікемії є кращими для людей похилого віку.

Таблиця 11.2.

Короткий опис цукрознижувальної терапії для пацієнтів із цукровим діабетом

Втручання	Очікуване зниження HbA1c при монотерапії (%)	Переваги	Недоліки
Початкова терапія			
Зміна способу життя для зниження ваги та збільшення активності	від 1,0 до 2,0	Широкі переваги	Недостатньо для більшості пацієнтів через зниження та утримання маси тіла (МТ)
Метформін	від 1,0 до 2,0	Не впливає на масу тіла	Побічні ефекти з боку ШКТ, протипоказані при нирковій недостатності (ШКФ <30 мл/хв./1,73 м ²)
Додаткова терапія			
Інсулін (зазвичай одноразова щоденна ін'єкція інсуліну середньої або тривалої дії спочатку)	від 1,5 до 3,5	Без обмеження дози, швидка ефективність, покращений ліпідний профіль	Від 1 до 4 ін'єкцій на день, моніторинг, збільшення МТ, гіпоглікемія, аналоги інсуліну є дороговартісними
Сульфонілсечовина (бажано препарати)	від 1,0 до 2,0	Швидкоефективний	Збільшення МТ, гіпоглікемія (особливо при застосуванні глібенкламиду або хлорпропаміду)
Агоніст рецептора ГПП-1 (щоденні або щотижневі ін'єкції)	від 0,5 до 1,5	Зниження МТ, зменшення серйозних побічних серцево-судинних подій (ліраглутид, семаглутид, дулаглутид) у пацієнтів із встановленою серцево-судинною хворобою та потенційно для тих, хто має високий ризик серцево-судинних захворювань	Потрібні ін'єкції, часті шлунково-кишкові побічні ефекти, дороговартісне лікування

Тіазолідиндіон	від 0,5 до 1,4	Покращення ліпідного профілю (піоглітазон,)	Затримка рідини, серцева недостатність, збільшення МТ, переломи кісток, потенційне збільшення ІМ (розиглітазон) та раку сечового міхура (піоглітазон)
Глілід	від 0,5 до 1,5	Швидкоефективний	Збільшення МТ, 3 рази на добу, гіпоглікемія
Інгібітор SGLT2	від 0,5 до 0,7	Зниження МТ, зниження систолічного артеріального тиску, зниження серцево-судинної смертності у пацієнтів із встановленою ССЗ, покращення ниркових результатів у пацієнтів із нефропатією	Вульвовагінальний кандидоз, інфекції сечовивідних шляхів, переломи кісток, ампутації нижніх кінцівок
Інгібітор ДПП-4	від 0,5 до 0,8	Не впливає на МТ	Можливе підвищення ризику СН при застосуванні саксагліптину, дороговартісне лікування
Інгібітор альфа-глюкозидази	від 0,5 до 0,8	Не впливає на МТ	Часті шлунково-кишкові побічні ефекти, прийом 3 рази на день

Вибір стартового лікування

Всі новітні рекомендації вказують на метформін як на препарат для початкової терапії у людей похилого віку, які не мають протипоказань до його застосування (наприклад, порушення функції нирок ШКФ <30 до <45 МП/хв./1,73 м² або нестабільна чи гостра серцева недостатність із ризиком гіперперфузії та гіпоксемії), а також зміна способу життя, спрямована на зниження МТ для більшості пацієнтів із надмірною масою тіла (НадМТ) або ожирінням.

Інсулін також можна розглядати як початкову терапію для пацієнтів із ЦД2, особливо тих, у кого початковий рівень HbA1c >9%, рівень глюкози в плазмі натще >13,9 ммоль/л, а випадкова глюкоза стабільно >16,7 ммоль/л та/або є прояви кетонурії. Через занепокоєння щодо гіпоглікемії деякі лікарі рекомендують використовувати інсулін лише протягом короткого періоду часу, щоб зменшити токсичний вплив глюкози (транзиторне пригнічення функції бета-клітин і підвищення резистентності до інсуліну внаслідок тривалого впливу дуже високих концентрацій глюкози). Після покращення секреції та чутливості до інсуліну дозу можна знизити або замінити інсулін та метформін або на інший цукрознижувальний препарат із меншим ризиком виникнення гіпоглікемії.

Медикаментозна терапія повинна бути індивідуалізованою, виходячи з можливостей пацієнта та супутніх захворювань.

«Починати з малого та йти повільно» – це хороший принцип, якого слід дотримуватися, починаючи приймати будь-які нові препарати у пацієнтів літнього віку.

Метформін. Сьогодні метформін є препаратом вибору для стартової терапії, але є особливості застосування цього препарату у людей літнього віку. Така група пацієнтів має підвищений ризик розвитку станів, відмінних від ЦД2, які ще більше знижують функцію нирок або викликають лактоацидоз (наприклад, гострі інфекції, інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність). Тому метформін слід застосовувати з обережністю. Пацієнтам похилого віку, які отримують метформін, необхідно негайно припинити прийом препарату, якщо вони серйозно захворіють з будь-якої причини або якщо пройдуть процедуру, що вимагає використання йодовмісної контрастної речовини. Крім того, кожні три-шість місяців (а не 1 раз на рік!) слід контролювати функцію нирок (вимірювання сироваткового креатиніну та ШКФ).

Протипоказання до використання метформіну. Для більшості пацієнтів із протипоказаннями та/або непереносимістю цього препарату необхідно обирати альтернативний цукрознижувальний препарат, спочатку керуючись супутніми захворюваннями пацієнта та, зокрема, наявністю атеросклеротичного ССЗ або хронічної хвороби нирок.

Літні люди з ЦД часто мають ряд супутніх захворювань, можна сказати, що такі пацієнти мають мультиморбідну патологію, крім цього такі пацієнти мають більше ризиків передчасної смерті порівняно з літніми людьми без ЦД [12]. Разом із цим, вони мають високий ризик поліпрагмазії, функціональних розладів та інших поширених геріатричних синдромів, які включають когнітивні порушення, депресію, нетримання сечі, ризики падіння та постійного болю [6]. Скринінг геріатричних синдромів може бути корисним для окремих пацієнтів, особливо коли ідентифікація та лікування можуть допомогти досягти більш відповідних цілей глікемії та/або кращого контролю глікемії.

Зокрема, слід оцінювати когнітивні функції та ймовірність депресії у літніх хворих з ЦД, якщо є:

- низька прихильність до терапії;
- часті епізоди гіпоглікемії або екстремальні відхилення рівня глюкози;
- погіршення глікемічного контролю без очевидного пояснення.

Пацієнти літнього віку мають отримувати персоналізований підхід до терапії, зважаючи на вихідні показники здоров'я, супутню патологію та можливості.

11.2. Захворювання щитоподібної залози у пацієнтів літнього віку

Гіпотиреоз у пацієнтів похилого віку

Розповсюдженість гіпотиреозу зростає серед людей похилого віку (Рис. 11.1). Його клінічні прояви можуть бути менш очевидними на тлі соматичних скарг та інших станів, які пов'язані зі старінням. Інтерпретація тесту функції ЩЗ може бути змінена через наявність нетиреоїдного захворювання. Ці особливості необхідно врахувати при плануванні лікування через зміни в метаболічному кліренсі гормону ЩЗ, лікарські взаємодії та потенційні побічні реакції.

На рисунку 11.1 видно, що гіпотиреоз частіше зустрічається у людей похилого віку, ніж у молодих людей. Окрім цього встановлено, що гіпотиреоз є більш розповсюдженим серед жінок, головним чином через зростання захворюваності та поширеності аутоімунного тиреоїдиту. Оцінки поширеності гіпотиреозу серед людей похилого віку відрізнялися залежно від досліджуваних популяцій і критеріїв, які використовуються для визначення цього стану.

Ряд досліджень визначали рівень захворюваності на гіпотиреоз у пацієнтів похилого віку. Так, одне застаріле дослідження вказувало, що 2,3% пацієнтів мали гіпотиреоз, тоді як більш новітнє вказує на більш високі цифри, а саме 7–14% популяції пацієнтів похилого віку мали гіпотиреоз [15, 16, 17].

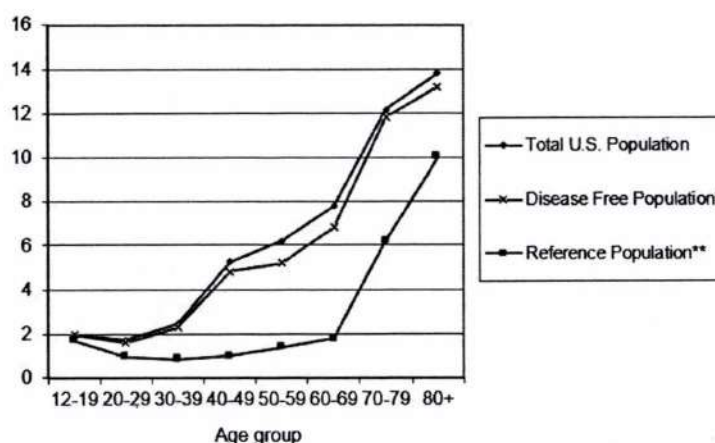


Рис. 11.1. Відсоток пацієнтів з високим рівнем ТТТ у сироватці залежно від віку пацієнта

Третє національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES III) показало, що значно більша кількість жінок у віці 50–59 і 60–69 років відповідала критеріям субклінічного та клінічного гіпотиреозу порівняно з чоловіками в

тому ж віковому діапазоні [18]. Дослідження, що оцінювало пацієнтів літнього віку під медичним наглядом, показало, що у 15% жінок та 17% чоловіків раніше не діагностували гіпотиреоз [19].

Пацієнти літнього віку, у яких розвивають гіпотиреоз, можуть мати класичні симптоми, але скарги, як правило, є навіть менш специфічними, ніж ті, які реєструють молодші пацієнти з ознаками дефіциту гормонів ЩЗ [22, 23, 24]. Частково це може бути пов'язано з тим, що пацієнти та лікарі пов'язують неспецифічні скарги з іншими супутніми захворюваннями, поширеними серед людей похилого віку, або з наслідками самого старіння [25]. Дослідження, яке порівнювало частоту 24 симптомів гіпотиреозу, про які повідомляли пацієнти похилого та молодшого віку, виявило, що скарги на втому та слабкість були у понад 50% пацієнтів похилого віку, але літні люди мали значно менше скарг порівняно з групою більш молодих пацієнтів [26]. Пацієнти похилого віку рідше скаржилися на непереносимість холоду, збільшення МТ, парестезії, м'язові судоми. Тому є важливим запитати у пацієнта на візиті саме про ці стани.

При об'єктивному обстеженні у пацієнтів літнього віку може бути діагностовано: брадикардію, діастолічну артеріальну гіпертензію, блідість, сухість шкіри, захриплість, дизартрію, затримку розслаблення глибоких сухожильних рефлексів і зміни психічного стану [27]. Тяжкість специфічних симптомів може бути посилена супутніми серцево-судинними, нейропсихіатричними, дерматологічними або ревматологічними захворюваннями, які частіше зустрічаються у людей похилого віку [28]. У деяких випадках може бути необхідним оцінити реакцію на заміну гормонів ЩЗ, щоб визначити, до якого ступеня певні результати представляють прояви дефіциту гормонів ЩЗ.

Морфологічні зміни розміру та зовнішнього вигляду ЩЗ не збільшуються з віком [29]. Пацієнти похилого віку з аутоімунним тиреоїдитом частіше мають атрофічну форму захворювання без зобу [30]. Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що 54% пацієнтів з діагнозом гіпотиреоз мають підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що може корелювати з похилим віком [31]. Перикардальний випіт є одним з небагатьох рентгенологічних знахідок, пов'язаних з гіпотиреозом, але справжня частота цього ускладнення виявляється нижчою, ніж передбачалося раніше [32].

Низка досліджень намагалася визначити, чи може біохімічна діагностика захворювань ЩЗ у людей похилого віку бути сплутаною з віковими змінами функції ЩЗ [33]. Ранні дослідження профілів функції ЩЗ у жінок віком 60 років і старше повідомляли про вищий рівень Т4 та ТТГ у сироватці крові та зниження рівня Т3 та зворотного трийодтироніну (рТ3) порівняно з контрольними діапазонами [34]. Подібні висновки були підтверджені в одночасному дослідженні, в якому порівнювали профілі функції ЩЗ у пацієнтів похилого віку з такими ж у молодих людей, і в більш останньому дослідженні, в якому порівнювали профілі функції ЩЗ у жінок віком 70 років і старше з профілями функції ЩЗ у їхніх нащадків середнього віку [35, 36].

Точна діагностика первинного гіпотиреозу у людей похилого віку передусім, як і у всіх пацієнтів, базується на вимірюванні чутливого рівня ТТГ у сироватці крові. Незважаючи на те, що дані дослідження NHANES III встановили, що середній рівень ТТГ зростає з віком, нормальна верхня межа встановленого референтного діапазону все ще може використовуватися як порогове значення для підтвердження діагнозу первинного гіпотиреозу у більшості літніх пацієнтів. Хоча було показано, що рівень ТТГ в крові є адекватним скринінговим тестом для виявлення явного первинного гіпотиреозу у людей похилого віку, він може бути недостатньо чутливим для виявлення випадків субклінічного гіпотиреозу [37]. В одному дослідженні було встановлено, що може існувати негативна кореляція між віком і ступенем підвищення рівня ТТГ у пацієнтів похилого віку з первинним гіпотиреозом [38].

У випадках підозри щодо вторинного гіпотиреозу, який може бути наслідком порушення анатомії або функції гіпоталамо-гіпофізарної осі, рівень ТТГ не може бути точним показником функції ЩЗ. У цьому випадку рівень вільного Т4 може служити більш надійним показником вироблення гормонів ЩЗ.

Сучасні дані вказують на те, що нормальний або низький рівень ТТГ, виявлений за наявності низьких рівнів Т4 і Т3 в умовах нетиреоїдного захворювання, ймовірно, відображає комбіновані ефекти центрального гіпотиреозу та зниженого периферичного утворення Т3, фактично представляючи дефіцит гормонів ЩЗ. Чи слід лікувати цей стан за допомогою препаратів гормонів ЩЗ, залишається суперечливим. Деякі дослідження говорять про користь препаратів-замінників гормонів ЩЗ, тоді як інші заперечують, не маючи переконливих даних на підтримку будь-якої точки зору [39, 40].

Лікування пацієнтів похилого віку з гіпотиреозом

Початкове лікування гіпотиреозу у пацієнтів літнього віку, як правило, слід розпочинати з левотироксину натрію, що вводиться в менших дозах, ніж ті, які зазвичай призначають молодим пацієнтам (наприклад, від 0,25 до 0,5 мкг/кг/день). Після оцінки серцево-судинної переносимості початкової дози більшість експертів рекомендують поступово збільшувати добову дозу на 12,5–25 мкг кожні чотири-шість тижнів, доки адекватна заміна не буде підтверджена повторним вимірюванням ТТГ [41]. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що пацієнти похилого віку без будь-яких серцево-судинних захворювань можуть безпечно розпочинати повну замісну дозу тироксину (1,6 мкг/кг) без будь-яких побічних ефектів [42].

Послідовні вимірювання рівня ТТГ через 4–6 тижнів після кожної зміни дози тироксину слід використовувати для моніторингу замісної гормональної терапії ЩЗ. Більшість експертів рекомендують орієнтуватися на нормальний

діапазон ТТГ у літніх пацієнтів [43]. Тимчасом як 39% членів АТА рекомендували орієнтуватися на діапазон ТТГ 0,5–2,0 мМО/л при лікуванні молодших пацієнтів, інші науковці визнали, що вони загалом більш ліберальні у своєму підході до літніх пацієнтів, орієнтуючись на діапазони ТТГ 1,0–4,0 мМО/л. Показано, що лікування тироксином підвищує ефективність когнітивного тестування [44, 45].

Тимчасом як підвищення гормонів ЩЗ до рівня, який повністю виправляє гормональний дефіцит, може бути оптимальною метою, деякі пацієнти з ішемічною хворобою серця не в змозі переносити повні замісні дози тироксину [46, 47, 48]. Потреби в дозі тироксину для пацієнтів літнього віку можуть бути пов'язані з декількома факторами, включаючи зниження метаболічного кліренсу, прогресування основної недостатності ЩЗ, зниження МТ та взаємодію з іншими препаратами, призначеними для лікування супутніх захворювань [49, 50]. У середньому, пацієнти похилого віку з первинним гіпотиреозом отримують початкові добові дози, які на 20 мкг нижчі, а підтримуючі добові дози – на 40 мкг нижчі, ніж ті, що призначаються для пацієнтів молодшого та середнього віку [51, 52, 53].

У ситуаціях, коли когнітивні або функціональні порушення можуть ускладнювати пацієнтам дотримання щоденного введення тироксину, можна розглянути альтернативні схеми дозування. Дослідження, яке порівнювало щоденне введення тироксину з прийомом порівнянних кумулятивних добових доз двічі на тиждень у жінок похилого віку, показало, що обидва режими спричиняють однакові пікові та мінімальні рівні вільних Т4, Т3 і ТТГ [54]. Випробування схем, заснованих на введенні кумулятивних добових доз тироксину один раз на тиждень, продемонстрували подібні результати без будь-яких ознак розвитку тиреотоксикозу [55].

Крім того, ряд ліків, які використовуються для лікування інших супутніх захворювань у людей похилого віку, можуть перешкоджати всмоктуванню та метаболізму тироксину [56]. Було показано, що прийом 2000 мг кальцію карбонату перешкоджає піку та загальному поступовому поглинанню одночасно введеної лікувальної дози тироксину [57]. Повідомлялося, що сульфат заліза, сульфат магнію, гідроксид алюмінію, холестирамін, коlestипол і ралоксифен також погіршують всмоктування тироксину [58, 59].

У жінок у постменопаузальному періоді з первинним гіпотиреозом лікування замісною терапією естрогенами може призвести до підвищення потреби в дозі тироксину внаслідок збільшення виробництва тиреоїдзв'язуючого глобуліну (ТЗГ) [60]. Жінки з гормонально-чутливим раком молочної залози, які отримують флуоксиместерон, можуть потребувати значно нижчих доз тироксину під час курсів лікування, оскільки вплив цього андрогенного стероїду може зменшити ефективне виробництво ТЗГ [61]. Довготривале застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу або рифампіцину при лікуванні первинного

гіпо-
рокс
Н
знач
трем
втра
витк
горм
серд
кістк
Гі
які з
гіпер
літн
ланк
у так

Гі
супр
новк
впли
симп
жуть
серце
зик ф
пи. З'
гіпер
ба Гр
ми гі
гіпер
Ря
ред л
вклю
більш
60–65
ймаю
рівні
Кл.

гіпотиреозу зазвичай посилює метаболізм тироксину, збільшуючи дозу тироксину, необхідну для забезпечення оптимальної заміни [62–64].

Надмірне лікування великими дозами тироксину може бути пов'язане зі значною захворюваністю у людей похилого віку. Серцебиття, занепокоєння, тремтіння, дратівливість, безсоння, непереносимість спеки, гіпердефекація та втрата маси тіла можуть бути спровоковані або загострюватися внаслідок розвитку ятрогенного тиреотоксикозу. У літніх пацієнтів вплив надмірної кількості гормонів ЩЗ може бути пов'язаний із підвищеним ризиком фібриляції передсердь, інших тахіаритмій і прогресивного зниження мінеральної щільності кісткової тканини [65–66].

Гіпотиреоз є розповсюдженим захворюванням у пацієнтів літнього віку, які звертаються за допомогою до сімейного лікаря. Цукровий діабет 2 типу, гіпертиреоз та гіпотиреоз вимагають особливого підходу до лікування пацієнтів літнього віку через ряд особливостей перебігу цих патологій. Лікарі первинної ланки мають знати та вміти розпізнати та лікувати ендокринологічну патологію у такої категорії пацієнтів.

Гіпертиреоз у пацієнтів літнього віку

Гіпертиреоз у людей похилого віку є серйозним клінічним станом, який супроводжується значними змінами з боку різних систем організму. Постановка точного діагнозу може ускладнюватися рядом причин через змішаний вплив ліків та гострих або хронічних захворювань, через гіперадренергічні симптоми у пацієнтів літнього віку з гіпертиреозом, у яких натомість можуть спостерігатися невмотивоване зниження МТ, нейрокогнітивні зміни або серцево-судинні ефекти. Особливе занепокоєння викликає підвищений ризик фібриляції передсердь і серцево-судинних ускладнень у цієї вікової групи. З'являється дедалі більше доказів того, що навіть легкий (субклінічний) гіпертиреоз у людей похилого віку пов'язаний із цими ризиками. Хвороба Грейвса та токсичний багатовузловий зоб є найпоширенішими причинами гіпертиреозу у людей похилого віку, хоча зустрічаються й інші причини гіпертиреозу [67, 68].

Ряд досліджень повідомляють про поширеність гіпертиреозу саме серед літніх людей. Показники поширеності варіюються залежно від того, чи включені пацієнти, які приймають гормони щитоподібної залози (ЩЗ), але більшість опитувань повідомляє, що приблизно 1–3% пацієнтів віком понад 60–65 років мають гіпертиреоз [68–73]. Якщо виключити пацієнтів, які приймають гормони ЩЗ, рівень поширеності гіпертиреозу виглядає подібним до рівнів у молодому та середньому віці в загальній популяції.

Класичні симптоми та ознаки тиреотоксикозу наведені у таблиці 11.3 [67].

Симптоми та ознаки гіпертиреозу

Симптоми	Ознаки
Зниження маси тіла	Тремор
Потовиділення, непереносимість тепла	Гіперактивність
Нервозність, збудженість	Проксимальна міопатія
Втома	Синусова тахікардія
М'язова слабкість	Фібриляція передсердь
Серцебиття, задишка	Артеріальна гіпертензія
	Зоб
	Офтальмопатія
	Претібіальна мікседема

Хоча деякі або всі з них можуть бути присутніми у літніх пацієнтів з тиреотоксикозом, клінічна картина часто відрізняється в цій віковій групі [74, 75]. Можуть переважати такі проблеми, як зниження МТ та депресія або збудження – так званий «апатичний» тиреотоксикоз, стан, при якому відсутні більш типові симптоми та ознаки, що відображають симпатичну активацію, наприклад тремор та гіперзбудливість [76–78]. Натомість у пацієнтів літнього віку часто переважають серцево-судинні симптоми та ознаки, включаючи фібриляцію передсердь. Інші знахідки, більш поширені у літніх пацієнтів з гіпертиреозом, включають втому, анорексію, зниження МТ, апатію, збудження або зниження когнітивних функцій [77–80]. Особливо в цій віковій групі діагноз тиреотоксикозу також слід розглядати за наявності інших симптомів і ознак, які вважаються «неспецифічними» за своєю природою, як-от м'язова слабкість, постійне блювання, гіперкальціємія та загострення остеопорозу.

Серцево-судинні ускладнення тиреотоксикозу особливо поширені у літніх людей і можуть бути причиною значної захворюваності та смертності [67, 81]. Ряд досліджень повідомляв про підвищення загальної смертності та смертності від серцево-судинних захворювань, а також підвищення ризику фібриляції передсердь, артеріальної емболії, гострого інфаркту міокарда, серцевої недостатності, венозної тромбоемболії та інсульту у пацієнтів з гіпертиреозом порівняно з контрольною групою, які мали еутиреоз [83–86]. Ризики є вищими у літніх пацієнтів і в групах, які не отримували лікування, з прямим зв'язком між тривалістю пригніченого рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і смертністю як у нелікованих, так і в лікованих пацієнтів [85]. Ризики зменшуються з лікуванням, незалежно від методу лікування [87, 88]. Смертність від усіх причин також підвищується у пацієнтів із гіпотиреозом та зниженим рівнем ТТГ, що підкреслює важливість уникнення надмірного лікування.

На додаток до класичних знахідок синусової тахікардії та систолічної гіпертензії, добре відомо, що фібриляція передсердь ускладнює тиреотоксикоз приблизно в 15% випадків [89]. Частота цього ускладнення зростає з віком, тому воно частіше спостерігається у людей похилого віку [90]. Було підраховано, що фібриляція передсердь виникає принаймні втричі частіше у тих, хто страждає на тиреотоксикоз, ніж у тих, хто його не має. Розвиток фібриляції передсердь сам по собі може призвести до погіршення серцевої функції, особливо за наявності вже існуючої хвороби серця, а також може бути пов'язаний з емболічними ускладненнями, особливо церебральною емболією [91].

Зважаючи на ці серцево-судинні прояви/ускладнення, діагноз тиреотоксикозу слід запідозрити у всіх пацієнтів, які мають фібриляцією передсердь, загострення серцевої недостатності, систолічну артеріальну гіпертензію та загострення ішемічної хвороби серця. Тим не менш, дослідження показали, що тиреотоксикоз є причиною менше 5% вперше діагнованих випадків фібриляції передсердь [89].

Іншим важливим наслідком тиреотоксикозу є його вплив на метаболізм кісток. Явний гіпертиреоз пов'язаний із збільшенням обміну кісткової тканини та зниженням мінеральної щільності кісткової тканини [92]. Дослідження [93] говорять про те, що цей вплив особливо виражений у жінок у постменопаузі з дефіцитом естрогену. Тимчасом як лікування антитиреоїдними препаратами призводить до поліпшення мінеральної щільності кісткової тканини, відновлення є неповним, тому ризик остеопорозу, пов'язаного зі старінням, особливо у жінок, посилюється [94]. Кілька масштабних епідеміологічних досліджень [83, 95] виявили незалежний зв'язок між тиреотоксикозом в анамнезі та ризиком перелому стегнової кістки.

Важливо, щоб клінічна підозра на тиреотоксикоз була підтверджена або спростована біохімічними дослідженнями перед подальшим дослідженням або лікуванням [67]. Найважливішим біохімічним тестом є вимірювання ТТГ у сироватці крові. Якщо концентрація ТТГ у сироватці крові перебуває в межах норми, то діагноз тиреотоксикозу фактично виключається. Винятками з цього правила є рідкісні ТТГ-залежні причини гіпертиреозу, такі як ТТГ-секретуючі пухлини гіпофіза та синдроми резистентності до гормонів ЩЗ, хоча ці діагнози більш типово пов'язані з помірним підвищенням ТТГ (з підвищенням сироваткових гормонів ЩЗ, на відміну від звичайної моделі підвищення ТТГ у поєднанні з низьким рівнем гормонів ЩЗ).

Дослідження здорових людей похилого віку показали, що сироваткові концентрації тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3) не змінюються порівняно з молодшими віковими групами [96]. Таким чином, у здорового літнього пацієнта низький або пригнічений рівень ТТГ свідчить про гіпертиреоз. З іншого боку, «нетиреоїдні» захворювання та медикаментозна терапія, яка змінює тести на функцію ЩЗ, більш поширені з віком. Ці ефекти зазвичай призводять до зниження периферичного перетворення Т4 в Т3 та зниження

концентрації Т3 в сироватці крові. Хвороба може не впливати на сироватковий ТТГ, хоча зазвичай спостерігається зниження ТТГ, як і помірне підвищення ТТГ, особливо під час фази одужання від хвороби [97]. Тож у пацієнтів похилого віку з гострим або хронічним захворюванням низький рівень ТТГ слід тлумачити з обережністю, оскільки низький рівень ТТГ у сироватці крові, особливо якщо він нижчий за норму, але все ж виявляється, часто свідчить про «нетиреоїдну» природу захворювання (табл. 11.4) [98]. Діагноз тиреотоксикозу повинен бути підтверджений біохімічним шляхом вимірювання Т4 у сироватці крові (і в деяких випадках Т3, якщо вільний Т4 перебуває у високому/нормальному діапазоні, і тому є підозра на Т3-токсикоз).

У більшості випадків тиреотоксикозу буде спостерігатися типова біохімічна картина підвищених вільних Т4 та Т3 з асоційованим невизначеним ТТГ. У деяких випадках очевидний біохімічний діагноз «Т3-токсикоз», який характеризується підвищенням рівня Т3 у сироватці крові за відсутності підвищення Т4. Це зазвичай спостерігається у легких випадках токсичного вузлового гіпертиреозу та на ранніх стадіях гіпертиреозу Грейвса. У деяких випадках вірним є зворотнє: підвищення Т3 відсутнє, незважаючи на підвищення вільного Т4 та пригнічення ТТГ у пацієнта, який клінічно вважається хворим на тиреотоксикоз. Відсутність підвищення Т3 може свідчити про наявність іншої хвороби, не пов'язаної з щитоподібною залозою, що стає очевидним після повторного тестування після усунення іншої патології.

Таблиця 11.4.

Вплив ліків на тести функції щитоподібної залози

Ліки	Сироватка Т4	Сироватка Т3	Сироватковий ТТГ
Дофамін	↓, →	↓, →	↓
Глюкокортикоїди	↓, →	↓, →	↓
Естрогени	↑ загальний Т4	↑ загальний Т3	→
Протисудомні засоби	↓, →	↓, →	→
Ацетилсаліцилова кислота	↑, →	↑, →	↓, →
Аміодарон	↑	↓	змінна
Гепарин	↑, →	↑, →	↓, →
фенклофенак	↓, →	↓, →	→
Анаболічні стероїди	↓ загальний Т4	↓ загальний Т3	→

У багатих на йод частинах світу хвороба Грейвса є найпоширенішою ендемічною причиною тиреотоксикозу. Однак у літніх людей важливою причиною стає токсичний вузловий гіпертиреоз [67, 99]. У всіх вікових групах токсичний вузловий гіпертиреоз є більш поширеним у регіонах світу з відносним дефіцитом йоду [100]. Природний перебіг зоба полягає в прогресуванні від

наявності дифузного збільшення щитоподібної залози до розвитку одного або кількох вузликів і остаточної автономної функції одного або кількох із цих вузликів, що призводить до тиреотоксикозу. Біохімічний розвиток автономної функції при вузловому зобі спочатку підтверджується пригніченням сироваткового ТТГ з нормальною сироватковою концентрацією тиреоїдних гормонів, а потім – підвищенням сироваткового Т3 і вільного Т4 (Рис. 11.2).

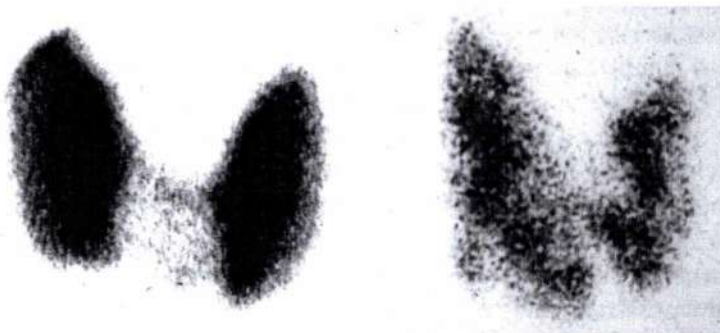


Рис. 11.2. Радіонуклідна візуалізація щитоподібної залози, яка ілюструє гарячі вузлики при токсичному вузловому гіпертиреозі (праворуч), що контрастує з дифузним поглинанням при хворобі Грейвса (ліворуч)

Йод-індукований тиреоїдит слід розглядати у пацієнтів з анамнезом прийому йоду (наприклад, у формі препаратів з морських водоростей або безрецептурних йодовмісних сполук, як-от відхаркувальні засоби) або після введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин [99]. Діагноз можна підтвердити виявленням низького поглинання йоду. Цей стан також проходить спонтанно, тому терапія радіоактивним йодом протипоказана. Цей діагноз частіше встановлюється у літніх пацієнтів, які частіше отримують йодовмісні контрастні речовини та мають багатовузловий зоб, який призводить до йодіндукованого тиреотоксикозу.

Нарешті слід зазначити, що екзогенний тиреотоксикоз внаслідок надмірних доз тиреоїдних гормонів при лікуванні гіпотиреозу зустрічається досить часто. Одне дослідження показало, що понад 40% людей похилого віку, які приймали гормони ЩЗ, мали низький рівень ТТГ [101]. Друге дослідження показало, що ятрогенний тиреотоксикоз є причиною приблизно 50% подій із низьким рівнем ТТГ у великій когорті суб'єктів, з найвищими показниками у літніх жінок [102]. Третє дослідження показало, що споживання гормонів ЩЗ у Великій Британії з 2001 по 2009 рік зросло в 1,8 раза, причому знизилася порогові значення ТТГ для початку лікування. Викликає занепокоєння той факт, що 90% суб'єктів лікування залишалися на L-T4 більше 5 років, а 16% мали низький або пригнічений рівень ТТГ, що вказує на надмірні дози [103]. Четверте дослідження показало, що споживання гормонів ЩЗ в США

подвоїлося з 1997 по 2016 рік, з 4% до 8%, тоді як витрати на тиреоїдні гормони зросли втричі. Використання гормонів ЩЗ були вище у жінок та людей похилого віку [104]. Ці звіти чітко вказують на те, що гормони ЩЗ призначаються надмірно, з високим ризиком надмірного лікування та потенційними клінічними наслідками, особливо у людей похилого віку, які можуть мати проблеми з серцем та/або остеопороз.

Діагноз дисфункції ЩЗ слід розглядати у літнього пацієнта, якому призначено антиаритмічний засіб аміодарон. Цей препарат широко використовується в старшій віковій групі для контролю аритмій, особливо пов'язаних із поганою функцією лівого шлуночка. Аміодарон – це йодовмісна сполука, яка впливає на результати аналізів функції щитоподібної залози навіть у тих, хто є еутиреоїдним [99, 105]. Як правило, аміодарон, завдяки своєму впливу на периферичне перетворення Т4 в Т3, призводить до помірного зниження концентрації Т3 в сироватці крові (часто нижче норми) і помірного підвищення рівня Т4 в сироватці (часто вище норми). Рівень ТТГ, як правило, дещо підвищується після початку лікування та нормалізується пізніше у пацієнтів з еутиреоїдом. Тому, починаючи з 2–3 місяців після початку прийому аміодарону, рівень ТТГ у сироватці крові є точним показником функції щитоподібної залози.

Лікування гіпертиреозу у пацієнтів літнього віку

Тіонаміди – метимазол (або його попередник карбімазол) і пропілтіоурацил – є основою медикаментозного лікування тиреотоксикозу [67, 99]. Ці препарати пригнічують окислення та організацію йодиду та, отже, блокують синтез Т4 і Т3 на ранніх етапах їх біосинтетичного шляху. Вони є найбільш ефективним і швидким засобом зниження концентрації циркулюючих тиреоїдних гормонів. Їх можна використовувати декількома способами: короткостроково для підготовки пацієнта до остаточного лікування радіоактивним йодом або хірургічного втручання, середньостроково для досягнення ремісії у випадках тиреотоксикозу, спричиненого хворобою Грейвса, або довгостроково для контролю клінічної картини і біохімічного надлишку гормонів щитоподібної залози.

У багатьох пацієнтів похилого віку тіонаміди застосовують короткочасно. Типова початкова доза метимазолу становить 20–30 мг на добу одноразово. Навпаки, пропілтіоурацил зазвичай дають у розділених дозах, еквівалент 20 мг метимазолу становить 200 мг. Вищі дози рідко потрібні, оскільки в проспективних дослідженнях не було показано, що високі дози є більш ефективними з точки зору відновлення еутиреозу [106, 107]. Оскільки компласен є кращим, а побічні ефекти менш часті, метимазол або карбімазол вважаються препаратами вибору, надаючи перевагу пропілтіоурацилу [99]. Через 4–6

тижнів після початку терапії слід перевірити вільний Т4 у сироватці крові та відповідно відкоригувати дозу тіонаміду. Зазвичай можливо зробити пацієнта еутиреоїдним (або близьким до еутиреоїдного) через 2–3 місяці, щоб перейти до лікувальної терапії.

Побічні ефекти ліків є відносно рідкісними, але важливо, щоб усі пацієнти (незалежно від вікової групи) були попереджені (бажано письмово) про потенційний ризик агранулоцитозу, щоб вони терміново з'явилися на повний аналіз крові, якщо у них підвищиться температура або з'являться виразки у горлі. Агранулоцитоз часто, але не завжди, виникає в перші кілька тижнів після початку терапії тіонамідом і, ймовірно, частіше зустрічається у тих, хто приймає вищі дози препарату [99].

Можуть виникнути інші серйозні побічні ефекти, зокрема васкуліт, пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (зазвичай пов'язаний із призначенням пропілтіоурацилу), гепатит або панкреатит [99, 107], хоча вони трапляються рідко. Ці серйозні ускладнення разом з агранулоцитозом є абсолютними протипоказаннями до подальшого застосування тіонамідів. Менш серйозні побічні ефекти, як-от сверблячий висип, є більш поширеними, і зазвичай їх можна лікувати консервативно, хоча іноді потрібна зміна медикаментозної терапії з одного тіонаміду на інший (рекомендації АТА).

Бета-адреноблокатори є корисним доповненням до тіонамідів у лікуванні тиреотоксикозу. У випадках тиреоїдиту або легкого гіпертиреозу ця група препаратів може бути єдиним необхідним додатковим лікуванням. Бета-адреноблокатори швидко діють, зменшуючи симптоми та ознаки тремору, зменшуючи тахікардію та пов'язане з нею серцебиття [99]. Такі препарати слід застосовувати з обережністю літнім пацієнтам із серцевою недостатністю, а також хворим на бронхіальну астму чи хронічне обструктивне захворювання легень. Пропранолол широко використовувався у хворих на тиреотоксикоз, але потребує багаторазового щоденного використання. Таким чином, краще використовувати бета-адреноблокатори більш тривалої дії, як-от атенолол (50–100 мг на добу).

Інші допоміжні методи лікування включають саліцилати для полегшення місцевого болю та чутливості у випадках підгострого тиреоїдиту; іноді потрібні короткочасні глюкокортикоїди, як-от преднізолон.

Разом із цим, при лікуванні пацієнтів із гіпертиреозом можна застосовувати радіоїодтерапію та хірургічне лікування, яке буде запропоновано пацієнту на третинному рівні надання медичної допомоги.

Джерела інформації

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545.
2. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemetic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983.
3. Riddle MC, Gerstein HC. Comment on Hempe et al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2015;38:1067-1074. *Diabetes Care* 2015; 38:e170.
4. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37:1048.
5. Matyka K, Evans M, Lomas J, et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997; 20:135.
6. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:2342.
7. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med* 2014; 174:678.
8. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemetic control. *Diabetes* 2009; 58:360.
9. Khunti K, Davies M, Majeed A, et al. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015; 38:316.
10. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565.
11. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1300.
12. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Arch Intern Med* 2017; 167:921.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393.

ляр
пру
тра
том
ми.
ене
веч
ово
вал
дув:
- 2:
ене)
Д
а ті
неб!
чов:
із з
їжі,
фізі
пох
ки з
спр
у
і ли
м'яс
вміс
прод
ка і
житі
пере
фуні
стим
водо
лимс
ник,
лярн
старі
них с
що у
яка н
виді
вають

14. Wing RR, Hamman RF, Bray GA, et al. Achieving weight and activity goals among diabetes prevention program lifestyle participants. *Obes Res* 2014; 12:1426.
15. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *Br Med J*. 1975;2(5971):601–603.
16. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1977;7(6):481–493. [PubMed]
17. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E. Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. *Isr. J. Med. Sci.* 2016;32(1):60–65.
18. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(2):489–499
19. Bembien DA, Winn P, Hamm RM, Morgan L, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *J Fam Pract.* 1994;38(6):577–582.
20. Kung AW, Janus ED. Thyroid dysfunction in ambulatory elderly Chinese subjects in an area of borderline iodine intake. *Thyroid*. 2014;6(2):111–114.
21. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997;47(1):87–92.
22. Gambert SR. Atypical presentation of thyroid disease in the elderly. *Geriatrics*. 1985;40(2):63–65, 68–69.
23. Rai GS, Gluck T, Luttrell S. Clinical presentation of hypothyroidism in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(5):592–593.
24. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr. Rev.* 1987;8(2):142–153
25. Isley WL. Thyroid dysfunction in the severely ill and elderly. Forget the classic signs and symptoms. *Postgrad Med*. 1993;94(3):111–118, 127–128
26. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, Menard JF, Bercoff E. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc*. 1994;42(9):984–986.
27. Mokshagundam S, Barzel US. Thyroid disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(12):1361–1369
28. Tachman ML, Guthrie GP. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr. Rev.* 1984;5(3):456–465.

29. Verburg FA, Grelle I, Tatschner K, Reiners C, Luster M. Prevalence of thyroid disorders in elderly people in Germany. A screening study in a country with endemic goitre. *Nuklearmedizin*. 2017;56(1):9–13. 43
30. Bonnyns M, Vanhaelst L, Bastenie PA. Asymptomatic atrophic thyroiditis. *Horm. Res.* 1982;16(5):338–344. 44
31. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González O, Martínez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 1996;27(2):195–198. 45
32. Kabadi UM, Kumar SP. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Am. Heart J.* 1990;120(6 Pt 1):1393–1395. 45
33. Felicetta JV. Thyroid changes with aging: significance and management. *Geriatrics*. 1987;42(1):86–88, 91–92. 46
34. Lipson A, Nickoloff EL, Hsu TH, Kasecamp WR, Drew HM, Shakir R, Wagner HN. A study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults. *J. Nucl. Med.* 1979;20(11):1124–1130. 47
35. Hansen JM, Skovsted L, Siersbaek-Nielsen K. Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function. *Acta Endocrinol.* 1975;79(1):60–65. 48
36. Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH, Sawin CT. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(8):823–828. 49
37. Takáts IK, Péter F, Rimanóczy E, Dohán O, Földes J, Vadász J, Feldkamp J, Szilágyi G, Góth M, Kovács L, Radácsi A, Szabolcs I. The blood spot thyrotropin method is not adequate to screen for hypothyroidism in the elderly living in abundant-iodine intake areas: comparison to sensitive thyrotropin measurements. *Thyroid.* 2000;10(1):79–85. 50
38. Wiener R, Utiger RD, Lew R, Emerson CH. Age, sex, and serum thyrotropin concentrations in primary hypothyroidism. *Acta Endocrinol.* 1991;124(4):364–369. 51
39. DeGroot LJ. «Non-thyroidal illness syndrome» is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J. Endocrinol. Invest.* 2003;26(12):1163–1170. 52
40. Stathatos N, Wartofsky L. The euthyroid sick syndrome: is there a physiologic rationale for thyroid hormone treatment? *J. Endocrinol. Invest.* 2003;26(12):1174–1179. 53
41. McDermott MT, Haugen BR, Lezotte DC, Seggelke S, Ridgway EC. Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients. *Thyroid.* 2001;11(8):757–764. 54
42. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(15):1714–1720. 55

43. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1988;28(3):325-333.
44. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, Moe KE, Borson S, Toivola B, Merriam GR, Larsen LH, Reed HL. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 1999;54(3):M111-116.
45. Rahman Q, Haboubi NY, Hudson PR, Lee GS, Shah IU. The effect of thyroxine on small intestinal motility in the elderly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1991;35(5):443-446
46. Ellyin FM, Kumar Y, Somberg JC. Hypothyroidism complicated by angina pectoris: therapeutic approaches. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(9):843-847.
47. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000;10(8):665-679.
48. Levine HD. Compromise therapy in the patient with angina pectoris and hypothyroidism. A clinical assessment. *Am. J. Med*. 1980;69(3):411-418.
49. Davis FB, LaMantia RS, Spaulding SW, Wehmann RE, Davis PJ. Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. *Arch. Intern. Med*. 1984;144(9):1752-1754.
50. Kabadi UM. Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism. Its relation to pretreatment thyroid hormone indexes. *Arch. Intern. Med*. 1989;149(10):2209-2212.
51. Young RE, Jones SJ, Bewsher PD, Hedley AJ. Age and the daily dose of thyroxine replacement therapy for hypothyroidism. *Age Ageing*. 1984;13(5):293-303.
52. Rosenbaum RL, Barzel US. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann. Intern. Med*. 1982;96(1):53-55.
53. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. *Am. J. Med*. 1983;75(2):206-209.
54. Taylor J, Williams BO, Frater J, Stott DJ, Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J. Int. Med. Res*. 1994;22(5):273-277
55. Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, Purdie GL, Feek CM. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997;82(3):870-875
56. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N. Engl. J. Med*. 1995; 333(25):1688-1694.
57. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2001;11(10):967-971.

58. Shakir KM, Chute JP, Aprill BS, Lazarus AA. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South. Med. J.* 1997;90(6):637-639.
59. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SSK. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(11):1367-1370
60. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(23):1743-1749
61. Arafah BM. Decreased levothyroxine requirement in women with hypothyroidism during androgen therapy for breast cancer. *Ann. Intern. Med.* 1994;121(4):247-251.
62. Blackshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann. Intern. Med.* 1983;99(3):341-342.
63. Isley WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann. Intern. Med.* 1987;107(4):517-518.
64. Cavlieri RR, Sung LC, Becker CE. Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973;37(2):308-316
65. Aronow WS. The heart and thyroid disease. *Clin. Geriatr. Med.* 1995;11(2):219-229.
66. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med.* 1994;331(19):1249-1252
67. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012;379:1155-66.
68. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin. Endocrinol.(Oxf).* 1977;7:481-93
69. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
70. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin.Endocrinol.(Oxf).* 1991;34:77-83.
71. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FDR, Clark P, Sheppard MC, Gammage MD, Pattison HM, Franklyn JA. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction in the elderly in England - the Birmingham Elderly Thyroid Study (BETS): a community based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4809-4816.

72. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, Kramer MH, Vandenbroucke JP, Dekkers OM. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:545–54.
73. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295:1033–41
74. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2715–26.
75. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouee S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol.* 2016;84(3):445–51.
76. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch.Intern.Med.* 1988;148:626–31
77. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, Bercoff E. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:50–3.
78. Mooradian AD. Asymptomatic hyperthyroidism in older adults: is it a distinct clinical and laboratory entity? *Drugs Aging.* 2008;25:371–80
79. Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, Maggio M, Bandinelli S, Guralnik JM, Cappola AR, Usberti E, Morganti S, Valenti G, Ferrucci L. Mild thyroid hormone excess is associated with a decreased physical function in elderly men. *Aging Male.* 2011;14:213–9.
80. Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust.* 1996;164:200–3.
81. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metabo Clin North Am.* 2014;43:517–28
82. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N.Engl.J.Med.* 1998;338:712–8.
83. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Mortality in subjects treated for hyperthyroidism – a prospective cohort study examining the influence of thyroid status. *JAMA.* 2015;294:71–80.
84. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Cannegieter SC, Vandenbroucke J, Sørensen HT, Jorgensen JO. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):1–9.

85. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2301–2309.
86. Giesecke P, Rosenqvist M, Frykman V, Friberg L, Wallin G, Höijer J, Lonn S, Törring O. Increased cardiovascular mortality and morbidity in patients treated for toxic nodular goiter compared to Graves disease and nontoxic goiter. *Thyroid.* 2017;27(7):878–885.
87. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Duration of hyperthyroidism and lack of sufficient treatment are associated with increased cardiovascular risk. *Thyroid.* 2019;29:332–340.
88. Okosieme OE, Tayler PN, Evans C, Thayer D, Chai A, Khan I, Draman MS, Tennant B, Geen J, Sayers A, French R, Lazarus JH, Premawardhana LD, Dayan CM. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:278–287.
89. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1994;78:1026–7
90. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy; a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:71–81.
91. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid.* 2002;12:483–7
92. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin.North Am.* 1990;19:35–63.
93. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 1996;81:4278–89.
94. Franklyn JA, Betteridge J, Holder R, Sheppard MC. Effect of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxine-treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 1995;5:359–63.
95. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N.Engl.J.Med.* 1995;332:767–73.
96. Franklyn JA, Ramsden DB, Sheppard MC. The influence of age and sex on tests of thyroid function. *Ann.Clin.Biochem.* 1985;22(Pt 5):502–5
97. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:496–502
98. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients

- with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1994;78:1368-71
99. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-1421
100. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1980;50:1089-93.
101. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1342-5.
102. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid.* 2015;25(9):979-86.
103. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, Hamilton W, Okosieme O, Panicker V, Thomas SL, Dayan C. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:32-9.
104. Johansen ME, Marcinek JP, Doo Young Yun J. Thyroid Hormone Use in the United States, 1997-2016. *J Am Board Fam Med.* 2020;33:284-288
105. Goundan PN, Lee SL. Thyroid effects of amiodarone: clinical update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27:329-334
106. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1993;76:1516-21.
107. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1990;70:675-9.