



УДК 616.12-008.46-085

«Журнал НАМН України» | 2021 | т. 27 | № 2 | С. 100–109

<https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-2-4>

# Дозозалежні ефекти левотироксину при серцевій недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

С. М. Пивовар , Ю. С. Рудик, Т. В. Лозик

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», просп. Любові Малої, 2а, Харків 61039, Україна

**Вступ.** На цей час, застосування гормонів щитоподібної залози за умов серцевої недостатності (СН) все ще є «відкритою книгою». Залишається декілька питань без відповіді: режим, дози та графік застосування препаратів, а також наслідки такої терапії. Великі клінічні дослідження зможуть дати інформацію щодо впливу зазначених гормонів на довготривалий прогноз у хворих із СН. Водночас наявність коморбідної тиреоїдної патології, що потребує призначення левотироксину (ЛТ), дозволяє частково відповісти на ці питання.

**Мета:** дослідження дозозалежного впливу ЛТ на перебіг СН у хворих із аутоімунним тиреоїдитом (АІТ).

**Матеріал і методи.** До дослідження включено 218 хворих із СН на фоні післяінфарктного кардіосклерозу. 109 (50,0 %) хворих отримували ЛТ у зв'язку з гіпотиреозом, що розвинувся на фоні АІТ. Зазначені хворі приймали ЛТ протягом 2 років в індивідуально підібраних дозах і на момент включення в дослідження мали еутиреїдний стан. Визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (ВТ<sub>3</sub>) і вільного тироксину (ВТ<sub>4</sub>). Проводили ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Вивчали перебіг СН протягом 2 років.

**Результати.** Хворі, що приймали ЛТ, у порівнянні з контрольною групою мали менші кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцево-

# Dose-dependent effects of levothyroxine in heart failure in patients with concomitant thyroid pathology

Sergii M. Pyvovar , Yurii S. Rudyk, Tetiana V. Lozyk

SI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2a, Lyubovy Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine

**Introduction.** Currently, the use of thyroid hormones in the setting of heart failure (HF) is still an "open book". There are several unanswered questions: the regimen, doses and schedule of drug use, as well as the consequences of such therapy. Large clinical studies can provide information on the effect of these hormones on the long-term prognosis in patients with heart failure. At the same time, the presence of comorbid thyroid pathology, which requires the prescription of levothyroxine (LT), makes it possible to partially answer these questions.

**Aim:** to study of the dose-dependent effect of LT on the course of HF in patients with autoimmune thyroiditis (AIT).

**Material and methods.** The study included 218 patients with HF on the background of post-infarction atherosclerosis. 109 (50.0 %) patients with AIT received LT due to hypothyroidism in the past. These patients intake LT during 2 years before included in the study and have euthyroidism. Whether the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) and free thyroxine (FT<sub>4</sub>) were determined.

**Results.** Patients who used LT, comparing with patients without this drug, had smaller end-diastolic diameter (EDD) and end-systolic diameter (ESD) and end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) of left ventricle (LV) and 22.9 % greater LV

систолический розмір (КСР), менші кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та кінцевосистолический об'єм (КСО) лівого шлуночка (ЛШ); більшу величину фракцію викиду (ФВ) ЛШ (+22,9 %,  $p = 0,0001$ ) і нижчий рівень сироваткового N-кінцевого фрагмента прогормона мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (-26,3 %,  $p = 0,009$ ). При прийманні ЛТ у дозі 0,1–0,69 мкг/кг ФВ ЛШ не відрізнялася від контрольної групи. При прийманні ЛТ у дозі 0,7–1,19 мкг/кг ФВ ЛШ є більшою у порівнянні з контрольною групою (+37,9 %,  $p = 0,0001$ ) та в порівнянні з хворими, що приймали ЛТ в дозі 0,1–0,33 мкг/кг (+36,9 %,  $p = 0,0001$ ). ФВ ЛШ була найвищою у хворих, що приймали ЛТ у дозі > 1,20 мкг/кг. Застосування ЛТ протягом 2 років зменшує ризик повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН (відношення шансів = 0,490 (0,281–0,857),  $p = 0,018$ ) та тенденційне зниження ризику досягнення комбінованої кінцевої точки (-27,9 %,  $p = 0,074$ ). За допомогою ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ хворих на СН з приводу декомпенсації захворювання зменшується при застосуванні ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг (чутливість – 56,62 %, специфічність – 60,98 %,  $p = 0,016$ ).

**Висновки.** Застосування ЛТ у хворих з АІТ при СН має дозозалежний позитивний вплив на ФВ ЛШ з максимальним ефектом у хворих, що приймали препарат в дозі > 1,2 мкг/кг. Застосування ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг призводить до вірогідного зниження частоти ПГ у зв'язку з декомпенсацією СН протягом 2 років.

**Ключові слова:** серцева недостатність, аутоімунний тиреоїдит, левотироксин, лівий шлуночок, фракція викиду.

**Для цитування:** Пивовар СМ, Рудик ЮС, Лозик ТВ. Дозозалежні ефекти левотироксину при серцевій недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією. Журнал Національної академії медичних наук України. 2021;27(2):100–109. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-2-4.

Стаття надійшла до редакції 19.07.2021  
Направлена на рецензування 21.07.2021  
Прийнята до друку 27.07.2021

ejection fraction (EF) (+22.9 %,  $p = 0.0001$ ), as well as higher low serum N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level (-26.3 %,  $p = 0.009$ ). In the subgroup of patients taking LT at a dose of 0.1 to 0.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ejection fraction of left ventricle (LVEF) did not differ from patients without this treatment. At a dose of 0.7–1.19  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , LVEF is higher compared with that of patients who did not take LT (+37.9 %,  $p = 0.0001$ ) and patients who took LT at a dose 0.1–0.33  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (+36.9 %,  $p = 0.0001$ ). LVEF was the highest in patients taking LT at a dose of > 1.20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The use of LT for 2 years reduces the risk of re-hospitalization (RH) due to decompensation of heart failure (Odds ratio = 0.490 (0.281–0.857),  $p = 0.018$ ) and a tendentious decrease in the risk of combined endpoint achieving (-27.9 %,  $p = 0.074$ ). The ROC analysis showed that the risk of RH in patients with heart failure due to decompensation of the disease decreases with the use of LT at a dose of > 0.53  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (sensitivity – 56.62 %, specificity – 60.98 %,  $p = 0.016$ ).

**Conclusions.** The use of LT in patients has a dose-dependent positive effect on LVEF. The largest LVEF is observed in patients taking the drug at a dose of > 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The use of an LT dose of > 0.53  $\mu\text{g}/\text{kg}$  leads to a significant decrease in the frequency of re-hospitalization due to decompensation of heart failure during 2 years.

**Keywords:** heart failure, autoimmune thyroiditis, levothyroxine, left ventricular, ejection fraction.

**For citation:** Pyvovar SM, Rudyk YuS, Lozyk TV. Dose-dependent effects of levothyroxine in heart failure in patients with concomitant thyroid pathology. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2021;27(2):100–109. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-2-4.

The article was received on 19.07.2021  
For review, 21.07.2021  
Accepted for publication on 27.07.2021



## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИКИ  
НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Пивовар Сергій Миколайович** – д. м. н., старший науковий співробітник, ORCID: 0000-0002-9991-8027;

**Рудик Юрій Степанович** – д. м. н., завідувач відділу, ORCID: 0000-0002-3363-868X;

**Лозик Тетяна Валентинівна** – науковий співробітник, ORCID: 0000-0001-8188-1898.



## INFORMATION ABOUT AUTHORS

DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY  
AND PHARMACOGENETICS OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

**Sergii M. Pyvovar** – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, ORCID: 0000-0002-9991-8027;

**Yurii S. Rudyk** – Dr. Sci. (Medicine), Chief of the Department, ORCID: 0000-0002-3363-868X;

**Nataliia S. Fedorova** – Researcher, ORCID: 0000-0001-8188-1898.

**Sergii M. Pyvovar**   
ORCID: 0000-0002-9991-8027  
sn\_p@ukr.net

**Н**а даний час патогенез серцевої недостатності (СН) розглядається як унікальний сценарій зміни системного гомеостазу, при якому дисфункція міокарда, периферичних органів і порушення роботи нейроендокринної та імунної систем формують хронічні перехресні зв'язки між стресовими стимулами з постійною активацією стресової реакції [1]. Інтерес до ролі тиреоїдних гормонів (ТГ) при СН збільшився за останні десятиліття [1]. Pantos S. і співавт. опублікували серію досліджень на тваринах щодо впливу ТГ на серце, особливо під час ішемії або інфаркту міокарда (ІМ) [2–6]. Було продемонстровано, що як короточасне, так і тривале застосування комбінації трийодтироніну та тироксину у щурів із ІМ призводить до поліпшення функції лівого шлуночка (ЛШ) і запобігає патологічному ремоделюванню міокарда. Слід відзначити, що ця група дослідників не спостерігала будь-яких змін у ремоделюванні рубців у зоні некрозу, пов'язаних з лікуванням ТГ [1]. Втручання, що впливають на ремоделювання рубця після ІМ, можуть призвести до аневризми або розриву серця. Відомо, що ТГ мають антифіброзний ефект, однак, лікування цими препаратами не призводить до зростання ризику ускладнень [1].

На цей час, терапія ТГ за умов СН все ще є «відкритою книгою». Залишається декілька питань без відповіді: режим, дози та графік застосування препаратів, а також наслідки такої терапії. Великі клінічні дослідження зможуть дати інформацію щодо впливу ТГ на довготривалий прогноз у хворих із СН [1]. Водночас наявність коморбідної тиреоїдної патології, що потребує призначення левотироксину (ЛТ), дозволяє частково відповісти на ці питання [7; 8].

**Метою цієї роботи** було дослідження дозозалежного впливу ЛТ на перебіг СН у хворих з автоімунним тиреоїдитом (АІТ).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Процедури дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації. Хворі включалися до дослідження на момент госпіталізації в кардіологічне відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. У дослідженні взяли участь 218 хворих із серцевою недостатністю (60 жінок і 158 чоловіків), середній вік яких склав 58,0 [54,0–67,0] років. Критерії включення: підписання інформованої згоди, ІМ в анамнезі, верифікований діагноз СН II–IV функціонального класу за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (New York Heart Association Functional Classification, NYHA), АІТ. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди, важкі клапанні вади серця, СН іншої етіології, крім ІМ, тиреосупресивне лікування, інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли ускладнити лікування або скоротити тривалість життя.

Діагностика та лікування СН проводилися відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [9].

Сироваткові концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) (референтні значення – 0,3–4,0 мМО/л), вільного трийодтироніну (ВТ<sub>3</sub>) (референтні значення – 2,5–5,8 пмоль/л) і вільного Т<sub>4</sub> (ВТ<sub>4</sub>) (референтні значення – 10–25 пмоль/л) визначали з використанням наборів реа-

гентів «ТТГ-ІФА», «Т<sub>4</sub>f» і «Т<sub>3</sub>f» («Нема», Україна). Рівень реверсивного трийодтироніну (РТ<sub>3</sub>) (референтні значення – 90–350 пг/мл) визначали з використанням набору реагентів для ELISA («RT3 – ELISA kit», компанії «Elabscience», Китай). Рівень N-кінцевого фрагмента прогормона мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (референтні значення – <125 пг/мл), а також титри антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну визначали з використанням набору реагентів для ELISA («Elabscience», Китай). Імуноферментні дослідження проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Імунохім-2100» («High Technology», США).

Допплерехокардіографію та ультразвукове дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) виконували за допомогою діагностичної системи VIVID-3 («General Electric», США).

АІТ діагностували за ультразвуковими критеріями, титрами антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну і відсутності ознак гіперфункції ЩЗ.

109 хворих (50%), що мали АІТ (група I), приймали ЛТ протягом 2 років до включення у дослідження через гіпотиреоз в анамнезі та мали еутиреоїдний стан на час підписання інформованої згоди. Протягом 2 років після виписування з клініки хворі спостерігалися в ендокринолога і продовжували приймати ЛТ в індивідуально підібраних дозах під динамічним контролем рівнів ТТГ і ВТ<sub>3</sub>. У разі розвитку ятрогенного субклінічного гіпертиреозу дозу ЛТ знижували та контролювали концентрації вищезазначених гормонів.

До групи II увійшло 109 хворих із СН без лікування ЛТ.

За частотою повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН і показником летальності визначали ризик комбінованої кінцевої точки.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, що відповідають критеріям доказової медицини. Результати дослідження оброблено з застосуванням статистичних пакетів програм IBM®SPSS® Statistics, 20.0 та MedCalc, 16.4 (free version).

Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як середнє значення (M) і стандартне відхилення ( $\pm$ SD) (у разі нормального розподілу) або медіана (Me) й інтерквантильний [25–75] діапазон (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп застосовували парний критерій Вілкоксона. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). Для визначення прогностичного рівня ВТ<sub>3</sub> та інших параметрів виконали ROC-аналіз із парним порівнянням параметрів для різних величин.

Розраховували відносний ризик (ВР) та відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), а також вірогідності частотного розподілу за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Мантеля-Хенцеля.

При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F).

Оцінку вірогідності різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак з нормальним розподілом проводили за однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA).

Для виявлення залежності перебігу СН від дози ЛТ застосовували пробіт-регресійний аналіз.

Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворі обох груп не відрізнялися поміж собою за віком та статтю (табл. 1). Хворі групи I, у порівнянні з пацієнтами групи II, на момент госпіталізації мали вищі сироваткові рівні  $BT_3$  (+19 %,  $p = 0,01$ ),  $BT_4$  (+14,2 %,  $p = 0,02$ ) і нижчий рівень ТТГ (-39,1 %,  $p = 0,0001$ ). Рівень  $PT_3$  значно не

відрізнявся поміж групами. Хворі, що приймали ЛТ, мали нижчий рівень NT-proBNP (-26,3 %,  $p = 0,009$ ). Хворі, що застосовували ЛТ до госпіталізації, мали менші кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцевосистолічний розмір (КСР), менші кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцевосистолічний об'єм (КСО) ЛШ, а також більшу на 22,9 % величину фракції викиду (ФВ) ЛШ ( $p = 0,0001$ ) у порівнянні з хворими контрольної групи, які не приймали ЛТ (див. табл. 1).

Медіана дози ЛТ склала 0,63 [0,35; 1,11] мкг/кг. Для виявлення зв'язку величини ФВ ЛШ з дозою ЛТ, хворі з СН були розподілені на 6 підгруп за перцентилями дози зазначеного препарату (табл. 2). За даними однофакторного дисперсійного аналізу у підгрупі хворих, котрі приймали ЛТ у дозі 0,1–0,69 мкг/кг, ФВ ЛШ не відрізнялася від такої у хворих без ЛТ. При дозі 0,7–1,19 мкг/кг

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ХВОРИХ ІЗ СН ІЗ СУПУТНЮЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ / THE CHARACTERISTICS OF GROUPS OF PATIENTS WITH HF AND WITH CONCOMITANT THYROID PATHOLOGY (N = 218)

Показники / Indicators	Терапія / Therapy		$\chi^2$ ; p
	З ЛТ / With LT (n = 109)	Без ЛТ / Without LT (n = 109)	
Вік (роки) / Age, years	58,0 [55,0 – 67,0]	58,0 [54,0 – 67,0]	> 0,05
Стать / Sex:			
– жінки / women, n (%)	31 (28,4)	29 (26,6)	0,092;
– чоловіки / men, n (%)	78 (71,6)	80 (73,4)	> 0,05
Функціональний клас за NYHA / Functional class for NYHA:			
II, n (%)	48 (44,0)	38 (34,9)	3,114;
III, n (%)	45 (41,3)	58 (53,2)	> 0,05
IV, n (%)	16 (14,7)	13 (11,9)	
Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.) / Systolic blood pressure, mmHg	140,0 [130,0–160,0]	145,0 [130,0–160,0]	> 0,05
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.) / Diastolic blood pressure, mmHg	90,0 [80,0–94,5]	90,0 [80,0–95,0]	> 0,05
Частота серцевих скорочень (хв <sup>-1</sup> ) / Heart rate, min <sup>-1</sup>	72,0 [68,0–82,0]	77,0 [68,0–84,0]	> 0,05
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) / Index body mass, kg/m <sup>2</sup>	27,7 [25,8–31,2]	27,1 [25,0–31,1]	> 0,05
$BT_3$ (пмоль/л) / $FT_3$ , pmol/L	2,5 [1,9–3,3]	2,1 [1,7–3,1]	0,01
$BT_4$ (пмоль/л) / $FT_4$ , pmol/L	16,9 [13,4–19,4]	14,8 [11,4–16,6]	0,02
ТТГ (мМО/л) / TSH, mIU/L	1,4 [0,8–1,9]	2,3 [1,1–3,4]	0,0001
$PT_3$ (пг/мл) / $RT_3$ , pg/mL	276,4 [201,4–325,4]	292,6 [205,6–367,8]	> 0,05
NT-proBNP (пг/мл) / pg/mL	408,0 [297,3–681,8]	553,7 [339,0–1110,9]	0,009
КДР (см) / EDD, cm	5,4 [5,0–5,8]	5,6 [5,2–6,2]	0,009
КДО (мл) / EDV, mL	143,1 [119,9–168,6]	155,6 [131,2–196,3]	0,009
КСР (см) / ESD, cm	4,1 [3,7–4,4]	4,4 [4,0–5,1]	0,0001
КСО (мл) / ESV, mL	74,1 [59,1–89,0]	89,0 [71,1–125,5]	0,0001
ФВ (%) / EF, %	48,1 [40,3–55,8]	37,1 [30,1–45,8]	0,0001
Індекс маси міокарда (г/м <sup>2</sup> ) / Myocardial mass index, g/m <sup>2</sup>	108,7 [93,5–125,3]	116,5 [99,7–132,9]	> 0,05
Ліве передсердя (см) / Left atrium, cm	4,1 [3,9–4,4]	4,2 [3,9–4,5]	> 0,05
Правий шлуночок (см) / Right ventricular, cm	2,6 [2,5–2,9]	2,8 [2,6–3,0]	> 0,05
Праве передсердя (см) / Right atrium, cm	3,7 [3,4–4,0]	3,7 [3,5–4,0]	> 0,05

препарату ФВ ЛШ є більшою у порівнянні з такою у хворих, що не приймали ЛТ (+37,9 %,  $p = 0,0001$ ) та з хворими, що приймали ЛТ у дозі 0,1–0,33 мкг/кг (+36,9 %,  $p = 0,0001$ ).

ФВ ЛШ була найвищою у хворих, що приймали ЛТ у дозі > 1,20 мкг/кг ( $58,2 \pm 6,7$  %). Цей параметр був більшим у порівнянні з таким у хворих, що не застосовували ЛТ або приймали його в дозі 0,1–0,69 мкг/кг, але вірогідно не відрізнявся від такого у хворих із дозою ЛТ 0,7–1,19 мкг/кг (див. *табл. 2*).

**ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2**

**ЗАЛЕЖНІСТЬ ВЕЛИЧИНИ ФВ ЛШ ВІД ДОЗИ ЛТ /  
DEPENDENCE OF EF LV VALUE ON DOSE LT (M ± SD)**

Групи / Groups	Доза ЛТ (мкг/кг) / Dose of LT, µg/kg	Підмножина для $\alpha = 0,05$ (%) / Subset for $\alpha = 0,05$ , %		
		1	2	3
I (n = 109)	0	38,5 ± 11,0		
II (n = 25)	0,1–0,33	38,8 ± 10,0		
III (n = 19)	0,34–0,59	45,1 ± 7,0	45,1 ± 7,0	
IV (n = 20)	0,6–0,69	46,0 ± 5,7	46,0 ± 5,7	
V (n = 22)	0,7–1,19		53,1 ± 7,0	53,1 ± 7,0
VI (n = 21)	≥ 1,20			58,2 ± 6,7
$F = 22,4; p = 0,0001$				

Спостереження за хворими протягом 2 років продемонструвало, що подальше застосування ЛТ зменшує ризик ПГ (ВШ = 0,490 (0,281–0,857),  $p = 0,018$ ). Виявлено тенденційне зниження ризику досягнення комбінованої кінцевої точки (+27,9 %,  $p = 0,074$ ) (*табл. 3*).

**ТАБЛИЦЯ 3 / TABLE 3**

**ЧАСТОТА НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ СН У ГРУПАХ ХВОРИХ ІЗ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛТ / THE FREQUENCY OF UNFAVORABLE COURSE OF HEART FAILURE IN GROUPS OF PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGY DEPENDENCE ON THE APPLICATION OF LT (N = 218)**

Показники / Indicators	Терапія / Therapy		$\chi^2; p$
	З ЛТ / With LT (n = 109)	Без ЛТ / Without LT (n = 109)	
ПГ / Re-hospitalization, n (%)	32 (29,4)	50 (45,9)	6,334; 0,012
Смерть / Death, n (%)	9 (8,3)	6 (5,5)	0,644; > 0,05
Комбінована кінцева точка / Combined end point, n (%)	39 (35,8)	52 (47,7)	3,188; 0,074

Під час проведення ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ хворих із СН зменшується при застосуванні ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг (чутливість – 69,25 %, специфічність – 74,42 %,  $p = 0,029$ ) (*табл. 4*).

**ТАБЛИЦЯ 4 / TABLE 4**

**РИЗИК ПОВТОРНОЇ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ СН ТА ДОЗА ЛТ (ROC-АНАЛІЗ) / RISK OF RE-HOSPITALIZATION OF PATIENTS WITH HF AND DOSE OF LT (ROC-ANALYSIS)**

Показник / Indicator	Точка розподілу / Cut-off value	Площа під кривою / AUC	95 % ДІ / 95 % CI	Чутливість / Sensitivity, %	Специфічність / Specificity, %	$p$
Доза ЛТ (мкг/кг) / Dose of LT, µg/kg	> 0,53	0,632	0,591– 0,765	69,25	74,42	0,029

Далі хворих із СН з тиреоїдною патологією поділили на 3 групи. До I увійшли 109 хворих (50,0 %), які не застосовували ЛТ, у II групу – 37 хворих (16,9 %), які продовжили приймати після включення до дослідження ЛТ у дозі 0,1–0,53 мкг/кг, до III групи – 72 хворих (33,1 %), що приймали ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг (згідно з результатами ROC-аналізу) (*табл. 5*).

Хворі, що приймали ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг протягом 2 років мали найнижчу частоту ПГ (27,8 %) у порівнянні з такою при застосуванні вказаного препарату в дозі 0,1–0,53 мкг/кг (32,4 %) та при відсутності приймання ЛТ (45,9 %) ( $\chi^2 = 6,559$ , при  $p = 0,038$ ) (див. *табл. 5*).

**ТАБЛИЦЯ 5 / TABLE 5**

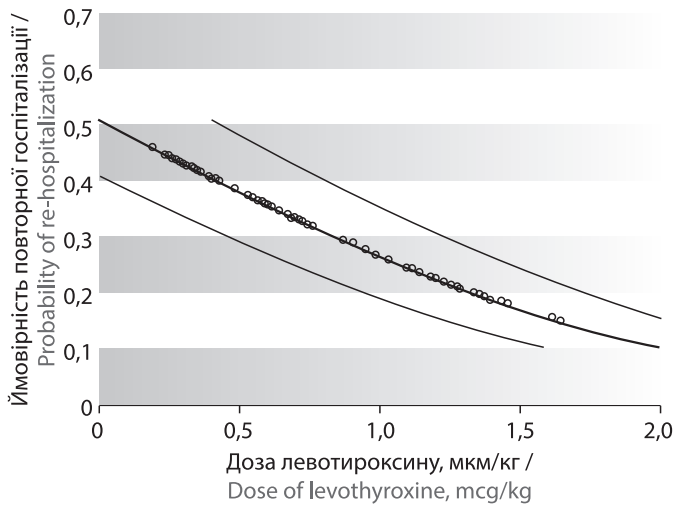
**ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ ЛТ НА ПЕРЕБІГ СН / EFFECTS OF DIFFERENT DOSES OF LT ON THE COURSE OF HF (N = 218)**

Показник / Indicator	Без ЛТ / Without LT (n = 109)	Доза ЛТ (мкг/кг) / Dose of LT, µg/kg		$\chi^2; p$
		0,1– 0,53 (n = 37)	> 0,53 (n = 72)	
ПГ / Re-hospitalization, n (%)	50 (45,9)	12 (32,4)	20 (27,8)	6,559; 0,038

Проведений пробіт-регресійний аналіз продемонстрував від'ємну ( $\beta = -0,65 \pm 0,33$ ) залежність зниження імовірності ПГ хворих від дози ЛТ (*рисунок та табл. 6*).

Вказаний аналіз продемонстрував, що при дозі ЛТ 1,07 (0,68–1,45) мкг/кг імовірність ПГ із приводу декомпенсації СН протягом 2 років складає 0,25, тоді як при дозі 0,03 (–0,36–0,42) мкг/кг цей показник сягає 0,5 (*табл. 7*).

Таким чином, застосування ЛТ у хворих із СН на фоні ішемічної хвороби серця із супутнім АІТ (за показаннями – гіпотиреоз) має дозозалежний позитивний вплив на величину ФВ ЛШ та призводить до зменшення імовірності ПГ з приводу декомпенсації СН протягом 24 міс. спостереження.



**Рисунок / Figure.** Графік залежності ймовірності повторної госпіталізації хворих із СН від дози ЛТ / The graph of the dependence of the probability of readmission to patients with HF failure on the dose of LT ( $\chi^2 = 3.88; p = 0.049$ ).

**ТАБЛИЦЯ 6 / TABLE 6**  
**ДАНИ ПРОБІТ-РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ ЗАЛЕЖНОСТІ**  
**ЙМОВІРНІСТІ ПОВТОРНОЇ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ**  
**ВІД ДОЗИ ЛТ / THE DATA OF PROBIT-REGRESSION**  
**ANALYSIS OF A DEPENDENCE OF PROBABILITY**  
**OF RE- HOSPITALIZATION FROM THE LT DOSE**

Показник / Indicator	Значення / Value
Об'єм вибірки (n) / Size of sample, n	109
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі ПГ / The coefficient of logarithmic plausibility of zero model of re-hospitalization	138,29
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі ПГ / The coefficient of logarithmic plausibility of complete model of rehospitalization	134,41
$\chi^2$	3,88
p	0,049
$R^2$ (Koks & Snell)	0,035
$R^2$ (Nagelkerk)	0,049
$\beta$ -коефіцієнт (M±m) / $\beta$ -coefficient, M±m	-0,65±0,33
Коефіцієнт Вальда / Wald's coefficient	3,76

Замісна терапія препаратами ТГ ніколи не тестувалася на людях після ІМ, попри існування чіткого взаємозв'язку між низькою функцією ШЗ та поганим прогнозом після цього захворювання. У багатьох дослідженнях на тваринах були продемонстровані аналогічні зміни й поліпшення їхнього стану при лікуванні препаратами ТГ. На сьогодні проблема використання препаратів ТГ або їх комбінації залежно від конкретних клінічних ситуацій описана у повному обсязі. Наприклад, здається логічним, що лікування препаратами тироксину (Т<sub>4</sub>) може працюва-

ти краще при первинному гіпотиреозі, але не при порушенні периферичного перетворення Т<sub>4</sub> у трийодтиронін (Т<sub>3</sub>) (синдром низького Т<sub>3</sub> (СНТ<sub>3</sub>)), застосування препаратів Т<sub>3</sub> видається кориснішим.

**ТАБЛИЦЯ 7 / TABLE 7**  
**ТАБЛИЦЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ЙМОВІРНІСТІ ПГ ВІД ДОЗИ**  
**ЛТ / TABLE OF DEPENDENCE OF PROBABILITY**  
**OF RE-HOSPITALIZATION ON LT DOSE**

Ймовірність / Probability	Доза ЛТ (мкг/кг) / Dose of LT, $\mu\text{g/kg}$	Довірчий інтервал для дози / Confidence interval for dose (CI) 95%	
0,010	3,61763	3,08409	4,15116
0,020	3,19673	2,69932	3,69413
0,025	3,05192	2,56619	3,53765
0,050	2,56538	2,11554	3,01522
0,100	2,00443	1,58823	2,42063
0,200	1,32517	0,93573	1,71461
0,250	1,06711	0,68317	1,45105
0,500	0,025685	-0,36456	0,41593
0,750	-1,01574	-1,45451	-0,57698
0,800	-1,27380	-1,72980	-0,81780
0,900	-1,95306	-2,46190	-1,44422
0,950	-2,51401	-3,07289	-1,95513
0,975	-3,00055	-3,60635	-2,39475
0,980	-3,14536	-3,76563	-2,52508
0,990	-3,56626	-4,22975	-2,90276

Відомо, що лікування хом'яків генетичної лінії кардіоміопатії (ТО-2) із субклінічним гіпотиреозом (СКГ) комбінацією Т<sub>4</sub> та Т<sub>3</sub> у віці від 4 до 6 місяців запобігло прогресуванню фібрoneкрозу та подальшій втраті міоцитів серця (апоптозу), а також призвело до послаблення прогресування дилатації ЛШ та його дисфункції [10; 11]. Автори виявили, що застосування ТГ у хом'яків ТО-2 лінії призводить до нормалізації кровотоку коронарними артеріями як у спокої, так і при навантаженні [10; 11]. Це було перше дослідження, яке продемонструвало потенційні переваги лікування ТГ при СКГ на тваринній моделі СН [10]. Є припущення, що хворі з СН можуть отримати користь від лікування ТГ.

У дослідженнях на щурах було встановлено, що концентрації ТГ у сироватці можуть бути нормальними, разом з тим вміст цих гормонів у тканині серця – значно нижчим [12]. Автори припускають, що концентрації ТГ у міокарді є надійнішими показниками функції ЛШ, ніж рівні гормонів у сироватці крові [10]. Це підіймає важливе питання: якою мірою шлуночкова дисфункція у хворих із серцево-судинними захворюваннями, яким поставлений діагноз еутиреозу, насправді зумовлена низьким рівнем гормонів в тканинах? Нестача ТГ на тканинному рівні може посилюватися внаслідок зниження ак-

тивності ядерних рецепторів до цих гормонів, що зустрічається при СН [13].

Хоча більшість досліджень, що стосується застосування ТГ при СН була зосереджена переважно на вивченні поліпшення інотропної та люзітропної функції міокарду без збільшення частоти серцевих скорочень, є дані щодо сприятливого впливу цих гормонів на ремоделювання міокарда, що має важливе значення [1]. У доклінічних дослідженнях продемонстровано, що індукція гіпертиреозу у щурів без СН призводить до збалансованого зростання довжини та ширини міоцитів [1], що схоже з фізіологічним ростом. Гіпотиреоз, спричинений пропілтіоурацилом у щурів, спершу призводить до атрофії міоцитів [14]. Однак за умови тривалого гіпотиреозу відбувається індукція подовження міоцитів внаслідок побудови нових серій саркомерів [14]. Це спостерігається й у хворих із СН [1].

Було проведено дослідження впливу комбінації  $T_3$  та  $T_4$  на розміри ЛШ і ремоделювання міоцитів у постарілих щурів з артеріальною гіпертонією, що наближалися до дилатації ЛШ та розвитку СН [15]. Встановлено позитивний вплив застосування ТГ на величину співвідношення діаметра камери до товщини стінки, попри наявність стійкої гіпертонії. Ця зміна структури камери пояснюється специфічною модифікацією форми міоцитів, а саме збільшенням діаметра міоцита та зменшенням його довжини [15]. Результати іншого дослідження на щурах, які отримували препарат  $T_3$  після перенесеного ІМ, також засвідчили сприятливі зміни форми міоцитів [16]. Можливо, що порушення поперечного росту під час прогресування дилатації ЛШ пов'язано з низькою тканинною концентрацією ТГ [1]. Серцево-судинні симптоми, виявлені при тиреотоксикозі, подібні до таких, як при гіперкатехоламії. Водночас було продемонстровано, що концентрація катехоламінів у крові зазвичай є нормальною, чи навіть зниженою [17]. Щоб пояснити ці спостереження, було запропоновано гіпотезу, що ТГ підвищують чутливість чи кількість  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АР) на міокардіоцитах [17].

У левій частині робіт продемонстровано, що ТГ збільшують кількість  $\beta$ -АР [17]. Повідомлялося також про підвищення активності аденілатциклази. У іншому дослідженні було виявлено тимчасове збільшення афінності  $\beta$ -АР до адреналіну на мембрані кардіомиоцитів щурів при застосуванні ЛТ з подальшою її нормалізацією через місяць застосування препарату [18].

Водночас є дослідження у яких не було зафіксовано змін кількості та чутливості  $\beta$ -АР при застосуванні ТГ [19].  $T_3$  підвищує експресію  $\beta_1$ -АР та рівень транскрипції відповідного гену.

У часто цитованих класичних профільних роботах як наукова гіпотеза розвивається положення стосовно адренергічної гіперреактивності міокарда при гіпертиреозі, пояснюване збільшенням кількості  $\beta$ -АР [20; 21]. Хоча на підставі результатів досліджень з трансгенними мишами з надмірною експресією  $\beta$ -АР, було встановлено, що попри 400-кратне збільшення експресії рецепторів, пропорційного збільшення сайтів зв'язування чи рецептор-стимульованого підвищення продукції цАМФ не відбувається.

Це дозволяє припустити, що при гіпертиреозі розвиваються зміни в інших компонентах каскаду системи  $\beta$ -адренорецепції.

Дискусія щодо можливості застосування ТГ у хворих із СН триває вже декілька десятиліть. Клінічні дані стосовно цього питання обмежені лише декількома дослідженнями [22–25]. Сильним аргументом на користь застосування ТГ при СН є те, що у міокарді при порушенні його функції спостерігаються зміни експресії генів, подібні до таких при гіпотиреозі [26], з усіма відхиленнями у метаболізмі, що водночас є зворотними при проведенні замісної терапії. Дія ТГ на периферичні тканини-мішені, такі як серце, недостатньо вивчена. Основним обмеженням є оцінка рівня ТГ в тканинах на основі концентрації гормонів у крові. Питання дозування, строки початку та припинення застосування ТГ у хворих з субклінічним гіпотиреозом до цього часу залишаються незрозумілими. Біомаркер внутрішньосерцевої передачі сигналів ТГ був би корисний, але до цього часу не ідентифікований. При відсутності такого маркера раціональний, обережний терапевтичний підхід може полягати у відновленні й підтримці протягом тривалого часу біохімічного еутиреозу, що підтверджується нормальними рівнями ТТГ,  $BT_4$  та  $BT_3$ .

Існує декілька аргументів на користь того, що нові терапевтичні стратегії в основі ефектів ТГ, можуть бути реалізовані не тільки на ранніх, але й на кінцевих стадіях перебігу СН [27]. Зокрема відомо, що лікування фізіологічними дозами  $T_3$  здатне відновити експресію  $Ca^{+2}$  у міоциті, а також скоротливу функцію серця. Це було продемонстровано на моделі СН у тварин [27]. Застосування  $T_3$  здатне стимулювати самоорганізацію первинних неонатальних білків міокарда, що призводить до підвищення швидкості скорочення та відновлення розслаблення [28].

У низці доклінічних досліджень тестувалися аналоги лівообертальних ізомерів  $T_4$  та  $T_3$ , а також була проведена замісна терапія, заснована на застосуванні дийодтиропропіонової кислоти хворим із СН [29–33]. Синтетичні левотироксин та левотрийодтиронін покращували функцію ЛШ у спокої та під час фізичної активності, також було відзначено зниження загального периферичного опору судин. Водночас протоколи застосування  $T_3$  хворим із СН у таких дослідженнях сильно відрізнялися. Незалежно від режиму застосування левотрийодтиронін, на відміну від дийодтиропропіонової кислоти, добре переносився хворими, не було зареєстровано небажаних побічних ефектів (аритмії, ішемії міокарда або гемодинамічної нестабільності). В одному із вказаних клінічних досліджень поліпшення серцевої діяльності, спричиненої застосуванням  $T_3$ , не призводило до збільшення споживання кисню міокардом [33]. У вищезгаданих дослідженнях [33; 34] вплив замісної терапії ТГ на функцію серця і морфологію міокарда оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії серця, що тепер вважається золотим стандартом для оцінки розмірів та регіональної й глобальної функції ЛШ. Висока якість зображення та 3-мірний алгоритм МРТ дозволили досить точно оцінити перебіг післяішемічного ремоделювання ЛШ із високою відтворюваністю, дозволяючи меншим розмірам вибірки досягати статистичної значущості.



Декілька клінічних досліджень довели потенційні переваги застосування ТГ хворим із гострою СН. У хворих, які перенесли хірургічні операції на серці з дисфункцією міокарда ЛШ, чи без неї, введення Т<sub>3</sub> знижувало частоту післяопераційної фібриляції передсердь [35], покращувало гемодинамічні показники, забезпечувало зменшення тропоніну I. У комплексі – це знижувало потребу в інотропних препаратах [36]. Лікування Т<sub>3</sub> також зменшувало хірургічну смертність хворих високого періопераційного ризику під час інтервенції на відкритому серці [37]. При трансплантації серця застосування Т<sub>3</sub> індукувало швидше досягнення гемодинамічної стабілізації, що дозволяло значно зменшити інотропну підтримку донорського органу, забезпечувало відмінну гемодинамічну функцію у реципієнтів після проведення алопластики [38]. Подібні ефекти були отримані й при застосуванні Т<sub>3</sub> у додаток до добутаміну хворим з гострим міокардитом та гемодинамічною нестабільністю [39]. Водночас слід відзначити, що у сучасних міжнародних та національних стандартах лікування хворих із СН застосування ТГ за відсутності гіпотиреозу не передбачено [40; 41].

У 1972 році було опубліковано результати дослідження Coronary Drug Project [42], де йшлося про застосування надмірно високої дози «неактивного» правообертального ізомеру тироксину (D-T<sub>4</sub>). Пізніше стало зрозуміло, що це призводить до накопичення в організмі активного ЛТ у токсичних концентраціях. Застосування великих доз D-T<sub>4</sub> було вмотивоване зниженням рівня холестерину у сироватці крові [42]. Результати цього дослідження продемонстрували незначне збільшення частоти розвитку аритмії та смертності [42]. У іншому клінічному випробуванні II фази із застосуванням аналога дийодтиропропіонової кислоти ТГ при СН було продемонстровано деякі поліпшення гемодинаміки, але не було вірогідного покращення толерантності до фізичного навантаження [29]. Є припущення, що у цьому випадку також використовувалася

надмірна доза, оскільки у хворих, які лікувались, було підвищення частоти серцевих скорочень, зменшення маси тіла та діарей [29].

У двох дослідженнях синтетичний ЛТ (L-T<sub>4</sub>) застосовувався перорально у «фізіологічній» дозі – 100 мкг/добу протягом коротких термінів (1 тиждень) та 3 місяців поспіль хворим із не ішемічною кардіоміопатією [32]. У обох дослідженнях ЛТ добре переносився і спричинив поліпшення систолічної функції серця та толерантності до фізичного навантаження й зниження загального периферичного опору судин. Цікаво, що низькодозове застосування добутаміну (10 мкг/кг на хв) у групі ЛТ призводило до вірогідно більшого підвищення ФВ та ЧСС, ніж у хворих, які отримували плацебо замість ТГ [32]. Це може вказувати на посилення адренергічної чутливості міокарда, згідно з експериментальними даними про вплив ТГ на експресію  $\beta_1$ -АР на мембрані міоцитів [3].

Корисні гемодинамічні ефекти внутрішньовенного введення ЛТ (20 мкг/год) було зафіксовано у 10 хворих із кардіогенним шоком, які не реагували на застосування звичайних фармакологічних інотропних препаратів та внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію [31]. У цьому дослідженні більшість хворих мали СНТ<sub>3</sub> до застосування ЛТ, але про рівні Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> після інфузії препарату не повідомлялося [1]. Серцево-судинні ефекти безперервної інфузії ЛТ зберігалися досить тривалий час [31].

## ВИСНОВКИ

- 1 Застосування ЛТ у хворих з АІТ при СН має дозозалежний позитивний вплив на ФВ ЛШ.
- 2 Найвища ФВ ЛШ спостерігається у хворих, що приймали препарат в дозі > 1,2 мкг/кг.
- 3 Застосування ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг призводить до вірогідного зниження частоти ПГ у зв'язку з декомпенсацією СН протягом 2 років.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):385-93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.917922.
2. Pantos C, Malliopoulos V, Paizis I, Moraitis P, Mourouzis I, Tzeis S et al. Thyroid hormone and cardioprotection. study of p38 MAPK and JNKs during ischaemia and at reperfusion in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2003;242:173-80.
3. Brian DH, Saeb FK, Yanfu S, Marjorie G, Stephen BL, Richard AW. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Responsiveness in Conscious Baboons. *Circulation*. 1997; 96:592-8. DOI: 10.1161/01.cir.96.2.592
4. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Dimopoulos A, Xinaris C, Kokkinos AD et al. Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics /early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:333-9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.05.004
5. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Tsagoulis N, Panagiotou M, Cokkinos DV. Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2008;103:308-18. DOI: 10.1007/s00395-008-0697-0
6. Pantos CI, Malliopoulos VA, Mourouzis IS, Karamanolis EP, Paizis IA, Steimberg N et al. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. *Thyroid*. 2002;12:325-9 DOI: 10.1089/10507250252949469
7. Pligovka VN, Fadeenko GD. [Effect of asymptomatic hyperuricemia on metabolic parameters and thickness of the intima-media complex in hypertensive patients with obesity and hypothyroidism]. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2014; Issue 4 (114):177–82. Russian.
8. Kolesnikova E, Potapenko A. Effect of the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non-alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism. *Georgian medical news*. 2017;9(270):69-75.
9. Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. Rebuilding the post-infarcted myocardium by activating “physiologic” hypertrophic signaling pathways. the thyroid hormone paradigm. *Heart Fail Rev*. 2010;15:143-54. DOI: 10.1007/s10741-008-9111-0
10. Khalife WI, Tang YD, Kuzman JA, Thomas TA, Anderson BE, Said S et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H2409-H2415. DOI: 10.1152/ajpheart.00483.2005
11. Kuzman JA, Tang Y, Vogelsang KA, Said S, Anderson BE, Morkin E et al. Thyroid hormone analog, diiodothyropropionic acid (DITPA), exerts beneficial effects on chamber and cellular remodeling in cardiomyopathic hamsters. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85:311-8. DOI: 10.1139/y07-011



- 12.** Liu Y, Redetzke RA, Said S, Pottala JV, de Escobar GM, Gerdes AM. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2137-H2143. DOI: 10.1152/ajpheart.01379.2007
- 13.** Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro RC, Eto Y, Aoyagi T, Baxter JD et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2001;89:591-8. DOI: 10.1161/hh1901.096706
- 14.** Tang YD, Kuzman JA, Said S, Anderson BE, Wang X, Gerdes AM. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. *Circulation.* 2005;112:3122-30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.572883
- 15.** Thomas TA, Kuzman JA, Anderson BE, Andersen SM, Schlenker EH, Holder MS et al. Thyroid hormones induce unique and potentially beneficial changes in cardiac myocyte shape in hypertensive rats near heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H2118-H2122. DOI: 10.1152/ajpheart.01000.2004
- 16.** Iervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system. from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med.* 2013;Apr. 8 Suppl 1.S7:1-4. doi. 10.1007/s11739-013-0911-4. DOI: 10.1007/s11739-013-0911-4
- 17.** Silva JE, Braverman LE, Utiger RD. Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis. In: Werner & Ingbar's The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2000:642-51.
- 18.** Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation.* 1997;96:592-8. DOI: 10.1161/01.cir.96.2.592
- 19.** Novotny J, Bourova L, Malkova O, Svoboda P, Kolar F. G-proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium. influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:761-72. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0913
- 20.** Heubach JF, Trebess I, Wettwer E, Himmel HM, Michel MC, Kaumann AJ. L-type calcium current and contractility in ventricular myocytes from mice overexpressing the cardiac beta 2-adrenoceptor. *Cardiovasc Res.* 1999;42:173-82. DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00262-4
- 21.** Zolk O, Kilter H, Flesch M, Mansier P, Swynghedauw B, Schnabel P. Functional coupling of overexpressed beta 1-adrenoreceptors in the myocardium of transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248:801-5. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9030
- 22.** Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. Thyroid hormone and cardiac repair/regeneration. from Prometheus myth to reality? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2012;90(8):977-87. DOI: 10.1139/y2012-031
- 23.** Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:439-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.044
- 24.** Youhua Z, Dedkov EI, Bianca Lee, Ying Li, Khusbu Pun, A. Martin Gerdes. Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates Atrial Remodeling and Reduces Atrial Fibrillation Inducibility in a Rat Myocardial Infarction-Heart Failure Model *J Card Fail.* 2014;December. 20(12):1012-9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.003.
- 25.** Ortega E, Galvez I, Martin-Cordero L. Adrenergic Regulation of Macrophage-Mediated Innate/Inflammatory Responses in Obesity and Exercise in this Condition: Role of  $\beta 2$  Adrenergic Receptors *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;Dec;19(8):1089-99. DOI:10.2174/18715303196661902-06124520
- 26.** Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116(15): 1725-35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326
- 27.** Ito K, Kagaya Y, Shimokawa H. Thyroid hormone and chronically unloaded hearts. *Vascul Pharmacol.* 2010;52:138-141. DOI: 10.1016/j.vph.2009.10.004
- 28.** Khait L, Birla RK. Effect of thyroid hormone on the contractility of self-organized heart muscle. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2008;44:204-13. DOI: 10.1007/s11626-008-9094-0
- 29.** Goldman S, McCarren M, Morkin E, Ladenson PW, Edson R, Warren S et al. DITPA (3,5-Diiodothyropropionic Acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure. phase II trial veterans affairs cooperative study. *Circulation.* 2009;119:3093-100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834424
- 30.** Iervasi G, Emdin M, Colzani RMP, Placidi S, Sabatino L, Scarlattini M et al. Beneficial effects of long-term triiodothyronine (T3) infusion in patients with advanced heart failure and low T3 syndrome. In: Kimchi A., ed. Second International Congress on Heart Disease. New Trends in Research, Diagnosis and Treatment. Englewood, NJ: Medimond Medical Publications; 2001. 549-53.
- 31.** Malik FS, Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Van Meter CH. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail.* 1999;5:31-7. DOI: 10.1016/s1071-9164(99)90022-2
- 32.** Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.* 1996;101:461-7. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)00281-1
- 33.** Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome. a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1351-8. DOI: 10.1210/jc.2007-2210
- 34.** Provatopoulou X, Georgiadou D, Sergentanis TN, Kalogera E, Spyridakis J, Gounaris A et al. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. *Inflammation Research.* 2014;63:667-74. DOI: 10.1007/s00011-014-0739-z
- 35.** Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1323-7. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00102-6
- 36.** Ranasinghe AM, Quinn DW, Pagano D, Edwards N, Faroqui M, Graham TR et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2006;114(suppl):I-245-I-250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000786
- 37.** Novitzky D, Fontanet H, Snyder M. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology.* 1996;87:509-55. DOI: 10.1159/000177147
- 38.** Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone. the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid.* 1996;6:531-6. DOI: 10.1159/000177147
- 39.** Brokkin M., Klein I. Low T3 syndrome in a patient with acute myocarditis. *Clin Cornerstone.* 2005;7:S28-S29. DOI: 10.1016/s1098-3597(05)80057-2
- 40.** Voronkov LG., Amosova KM, Dzyak GV et al. [The recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for diagnosis, treatment of chronic heart failure]. Kyiv; 2017.68 p. Ukrainian.
- 41.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;8:123 p. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 42.** The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. The coronary drug project research group. *JAMA. the journal of the American Medical Association.* 1972;220:996-1008.



## РЕЗЮМЕ

**Дозозависимые эффекты левотироксина при сердечной недостаточности у больных с сопутствующей тиреоидной патологией****С. Н. Пивовар** , **Ю. С. Рудык, Т. В. Лозик***Г У “Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины”, просп. Любви Малой, 2-а, Харьков 61039, Украина*

**Вступление.** В настоящее время, применение гормонов щитовидной железы в условиях сердечной недостаточности (СН) все еще является «открытой книгой». Остается несколько вопросов без ответа: режим, дозы и график применения препаратов, а также последствия такой терапии. Большие клинические исследования смогут дать информацию о влиянии указанных гормонов на длительный прогноз у больных с СН. В то же время, наличие коморбидной тиреоидной патологии, что требует назначения левотироксина (ЛТ), позволяет частично ответить на эти вопросы.

**Цель:** исследования дозозависимого влияния ЛТ на течение СН у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

**Материал и методы.** В исследование включено 218 больных с сердечной недостаточностью (СН) на фоне постинфарктного кардиосклероза, которые имели аутоиммунный тиреоидит (АИТ). 109 (50,0 %) больных получали левотироксин в связи с гипотиреозом, который развился в результате АИТ. Больные принимали ЛТ на протяжении 2 лет в индивидуально-подобранных дозах и на момент включения в исследование имели эутиреоидное состояние. Определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и свободного тироксина (Т<sub>4</sub>). Изучали течение СН на протяжении 2 лет.

**Результаты.** Больные, которые применяли ЛТ, в сравнении с контрольной группой, имели меньшие конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и соответствующие объемы левого желудочка (ЛЖ); большую величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ (+22,9 %,  $p = 0,0001$ ), ниже уровень сывороточного N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (-26,3 %,  $p = 0,009$ ). При применении ЛТ в дозе 0,1–0,69 мкг/кг, ФВ ЛЖ не отличалась от таковой в контрольной группе. При применении ЛТ в дозе 0,7–1,19 мкг/кг, ФВ ЛЖ была большей, в сравнении с контрольной группой (+37,9 %,  $p = 0,0001$ ), и в сравнении с больными, которые применяли ЛТ в дозе 0,1–0,33 мкг/кг (+36,9 %,  $p = 0,0001$ ). ФВ ЛЖ была наибольшей у больных, принимавших ЛТ в дозе > 1,20 мкг/кг. Применение ЛТ на протяжении 2 лет уменьшает риск повторной госпитализации (ПГ) в связи с декомпенсацией СН (отношение шансов = 0,490 (0,281–0,857),  $p = 0,018$ ) и тенденциозное снижение риска достижения комбинированной конечной точки (-27,9 %,  $p = 0,074$ ). С помощью ROC-анализа установлено, что риск ПГ больных с СН по поводу декомпенсации заболевания, уменьшается при применении ЛТ в дозе > 0,53 мкг/кг (чувствительность – 56,62 %, специфичность – 60,98 %,  $p = 0,016$ ).

**Выводы.** Применение ЛТ у больных с АИТ при СН имеет дозозависимое положительное влияние на ФВ ЛЖ с максимальным эффектом у больных, принимавших препарат в дозе > 1,2 мкг/кг. Применение ЛТ дозе > 0,53 мкг/кг приводит к достоверному снижению частоты ПГ в связи с декомпенсацией СН на протяжении 2 лет.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, левотироксин, левый желудочек, фракция выброса.

**Для цитирования:** Пивовар СН, Рудык ЮС, Лозик ТВ. Изучение нарушений функции сосудистого эндотелия у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. 2021;27(2):100–109. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-2-4.

Статья поступила в редакцию 19.07.2021 Направлена на рецензирование 21.07.2021 Принята в печать 27.07.2021