

Перспективи застосування гормонів щитоподібної залози у хворих із серцевою недостатністю.

Огляд літератури

Терапія гормонами щитоподібної залози за умов серцевої недостатності досі є «відкритою книгою». Не з'ясовано питання щодо режиму, дози та графіка застосування гормонів щитоподібної залози, а також щодо наслідків такої терапії. Наявність коморбідної патології щитоподібної залози, яка потребує призначення левотироксину, дає змогу частково відповісти на зазначені запитання. Гормони щитоподібної залози впливають на діастолічну та систолічну функції міокарда. На скоротливу функцію шлуночків також впливають зміни гемодинамічних умов, вторинні щодо гормонів щитоподібної залози і тону периферичних судин. Гомеостаз гормонів щитоподібної залози зберігає позитивне шлуночково-артеріальне співвідношення, що зумовлює сприятливий баланс для роботи серця. Дослідження на щурах показало, що один лише хронічний гіпотиреоз може зрештою призвести до розвитку серцевої недостатності. Деякі автори припускають зниження рівня вільного трийодтироніну у міокарді після інфаркту міокарда або при артеріальній гіпертензії за рахунок активації дейодинази 3 типу, що спричиняє дезактивацію трийодтироніну і тироксину. Необхідно провести багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження для оцінки впливу заміщення тироксину у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Установлено, що кількість даних, отриманих у дослідженнях на тваринах і в малих клінічних випробуваннях, зростає. Згідно з цими даними, низька активність щитоподібної залози на рівні серцевої тканини може негативно вплинути на прогресування серцевої недостатності, а лікування гормонами щитоподібної залози може сприяти поліпшенню прогнозу.

Ключові слова:

серцева недостатність, перебіг захворювання, трийодтиронін, тироксин.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають провідне місце серед захворювань ендокринної патології. З огляду на екологічну ситуацію в Україні ця проблема також актуальна для нашої країни. Зв'язок між рівнем гормонів щитоподібної залози (ГЩЗ) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) встановлений багатьма авторами. Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) вказує на зв'язок субклінічного гіпертиреозу з підвищеним ризиком смертності від ССЗ [3, 7, 24, 39, 43, 50]. Останнім часом опубліковано низку праць, в яких обговорюється вплив дисфункції ЩЗ на перебіг і прогноз серцевої недостатності (СН) [2, 11, 13, 15, 21, 26, 51].

Патогенез СН розглядають 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 [11, 13, 15].

Дослідження, проведені останнім часом, свідчать про інтерес вчених до використання ГЩЗ у хворих із СН [5, 6, 10]. У науковій літературі наведено дані як експериментальних, так і клінічних робіт, присвячених



**С. М. Пивовар¹,
Ю. С. Рудик¹,
О. Б. Кротова¹,
Л. В. Паніна²**

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович

д. мед. н., ст. наук. співр.
відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань

E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
17 лютого 2021 р.

© Український терапевтичний журнал, 2021
© С. М. Пивовар, Ю. С. Рудик, О. Б. Кротова,
Л. В. Паніна, 2021

перспективам використання ГЩЗ. Дискусія щодо можливості застосування ГЩЗ у пацієнтів із ССЗ, зокрема із СН, триває декілька десятиліть. У дослідженні *Whickham Survey*, проведеному у Великій Британії, вперше припустили, що лікування левотироксином може бути корисним при субклінічному гіпотиреозі. Хоча не виявлено різниці за частотою подій ішемічної хвороби серця або смертністю, пов'язаною з нею, зареєстрували значну різницю за смертністю від усіх причин, при цьому рівень смертності серед тих, хто лікувався левотироксином, був на 78% нижче [40, 49]. У сучасних міжнародних та національних стандартах лікування хворих із СН застосування ГЩЗ за відсутності гіпотиреозу не передбачено [1, 37].

Групою вчених на чолі з *S. Pantos* проведено серію експериментів на тваринах щодо впливу ГЩЗ на серце, особливо під час ішемії або інфаркту міокарда (ІМ) [32–34]. Пізніше ці автори вивчали застосування ГЩЗ у клінічній практиці (у кардіохірургії, трансплантації та при СН) [30, 31]. Дослідження показало, що як короточасне, так і тривале застосування комбінації трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) у щурів з ІМ сприяло поліпшенню функції лівого шлуночка (ЛШ) і запобігало патологічному ремоделюванню міокарда. При цьому не спостерігали будь-яких пов'язаних із лікуванням ГЩЗ змін у ремоделюванні рубців у зоні некрозу [33]. Втручання, які впливають на ремоделювання рубця після ІМ, можуть призвести до аневризми або розриву серця. Прийнято вважати, що ГЩЗ мають антифіброзний ефект, але лікування цими препаратами не спричиняє підвищення ризику аневризми чи розриву міокарда.

Отже, дослідження на тваринах продемонстрували зміни та поліпшення функції ЛШ при лікуванні ГЩЗ. Використання Т3 і Т4 або їх комбінації описано залежно від клінічних ситуацій. Наприклад, видається логічним, що лікування Т4 може бути ефективнішим при первинному гіпотиреозі, але не при порушенні периферичного перетворення Т4 на Т3 (СНТ3), коли застосування Т3, імовірно, буде кориснішим.

Відомо, що лікування хом'яків генетичної лінії кардіоміопатії (ГО-2) із субклінічним гіпотиреозом віком 4–6 міс комбінацією Т4 і Т3 запобігає прогресуванню фібрoneкрозу і подальшій втраті міоцитів серця (апоптозу), а також сприяє зменшенню прогресування дилатації ЛШ та його дисфункції [21]. Автори виявили, що прийом ГЩЗ нормалізує кровотік у коронарних артеріях хом'яків як у стані спокою, так і при навантаженні. Це було перше дослідження, яке продемонструвало потенційні переваги лікування ГЩЗ при субклінічному гіпотиреозі на тваринній моделі СН [21].

У лабораторному експерименті на щурах установлено, що концентрація ГЩЗ у сироватці крові може бути нормальною, а у тканині серця — значно нижчою [22]. Автори припускають, що концентрація ГЩЗ у міокарді є надійнішим показником функції ЛШ, ніж їх вміст у сироватці крові [22]. Однак не зрозуміло, якою мірою шлуночкова дисфункція у пацієнтів із ССЗ з діагнозом еутиреоз зумовлена низьким рівнем гормонів у тканинах. Брак ГЩЗ на тканинному рівні може посилюватися внаслідок зниження активності ядерних рецепторів до цих гормонів, як при СН [21].

Більшість досліджень щодо застосування ГЩЗ при СН зосереджено переважно на вивченні поліпшення інотропної та люзітропної функції міокарда без збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Є дані щодо сприятливого впливу гормонів на ремоделювання міокарда [11]. У доклінічних дослідженнях продемонстровано, що індукція гіпертиреозу у щурів без СН приводить до збалансованого збільшення довжини та ширини міоцитів [13], що схоже на фізіологічний ріст. Гіпотиреоз, спричинений пропілтіоурацилом, у щурів спершу призводить до атрофії міоцитів. Однак за тривалого гіпотиреозу відбувається індукція подовження міоцитів унаслідок побудови нових серій саркомерів [43]. Це спостерігається також у хворих із СН.

Американськими вченими проведено дослідження впливу комбінації Т3 і Т4 на розміри ЛШ і ремоделювання міоцитів у старих щурів з артеріальною гіпертензією, які наближалися до дилатації ЛШ і розвитку СН [45]. Результати продемонстрували, що позитивний вплив застосування ГЩЗ на величину співвідношення діаметра камери і товщини стінки (цей параметр відображує рівень систолічного напруження стінки), попри наявність стійкої гіпертонії. Ця зміна структури камери пояснюється специфічною модифікацією форми міоцитів, а саме збільшенням діаметра міоцита та зменшенням його довжини [45].

Серцево-судинні симптоми, виявлені при тиреотоксикозі, подібні до таких при гіперкатехоламемії. Продемонстровано, що концентрація катехоламінів у крові зазвичай є нормальною або навіть зниженою [39]. Щоб пояснити ці спостереження запропоновано гіпотезу, згідно з якою ГЩЗ підвищують чутливість або кількість β -адренорецепторів (β -АР) на міокардіоцитах. За даними літератури, більшість досліджень ефекту ГЩЗ на β -АР зосереджено на вивченні їх впливу на кількість рецепторів [6]. У багатьох роботах продемонстровано, що ГЩЗ збільшують кількість β -АР. Повідомлялося також про

підвищення активності аденілатциклази [35]. Інші дослідники вказують на тимчасове збільшення афінності β -АР на мембрані кардіоміоцитів до адреналіну у щурів при застосуванні левотироксину з нормалізацією через місяць використання препарату. У деяких дослідженнях не зафіксовано зміни кількості та чутливості β -АР при застосуванні ГЩЗ. Установлено, що трийодтиронін підвищує експресію β -АР і рівень транскрипції відповідного гена.

За даними аналізу сучасних джерел, нині вивчають гіпотезу щодо адренергічної гіперреактивності міокарда при гіпертиреозі, що пояснюють збільшенням кількості β -АР [16]. На підставі результатів досліджень з трансгенними мишами з надмірною експресією β -АР установлено, що, незважаючи на 400-разове збільшення оверекспресії рецепторів, пропорційного збільшення сайтів зв'язування чи рецептор-стимульованого підвищення продукції цАМФ не відбувається. Це дає змогу припустити, що при гіпертиреозі розвиваються зміни в інших компонентах каскаду системи β -адренорецепції [7].

Клінічні дані щодо застосування ГЩЗ при СН обмежені, але інтерес учених до цієї проблеми збільшився, про що свідчать дослідження останніх років [10, 15, 33, 38, 42, 49]. Аргументом на користь їх використання при СН є те, що у міокарді при порушенні його функції спостерігаються зміни експресії генів, подібні до таких при гіпотиреозі, з усіма відхиленнями у метаболізмі, які є зворотними при проведенні замісної терапії [25].

У 2019 р. опубліковано перший пілотний досвід використання замісної терапії ТЗ на невеликій групі пацієнтів (37) із ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI)/та синдромом низького вмісту ТЗ (LT3S) [32]. Дослідження показало, що замісна терапія ТЗ поліпшувала регіональну дисфункцію, що дає змогу припустити користь від лікування ГЩЗ — запобігання розвитку СН після STEMI.

Невирішеним є питання щодо ролі низького рівня вільного ТЗ при нормальних рівнях тиреотропного гормону і вільного Т4 (СНТЗ), що спостерігається у більшості пацієнтів із СН без патології ЩЗ. За цих умов дію ГЩЗ на периферичні тканини-мішені (серце) недостатньо вивчено. Основним обмеженням є оцінка рівня ГЩЗ у тканинах на підставі концентрації гормонів у крові. Питання щодо дози, строків початку та припинення застосування ГЩЗ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом не вирішено. Біомаркер внутрішньосерцевої передачі сигналів ГЩЗ був би корисний, але досі не ідентифікований. За відсутності такого маркера раціональний і обережний терапевтичний підхід може полягати

у відновленні та підтримці протягом тривалого часу біохімічного еутиреозу, що підтверджується нормальним рівнем циркулюючих тиреотропного гормону, Т4в і ТЗв.

Існує декілька аргументів на користь того, що нові терапевтичні стратегії на основі ефектів ГЩЗ можуть бути реалізовані не лише на ранніх, а й на кінцевих стадіях перебігу СН. Зокрема відомо, що лікування фізіологічними дозами ТЗ може відновити експресію Ca^{+2} у міоциті, а також скоротливу функцію серця. Це продемонстровано на моделі СН у тварин [36]. Застосування трийодтироніну може стимулювати самоорганізацію первинних неонатальних білків міокарда, що спричиняє підвищення швидкості скорочення та відновлення розслаблення [28].

У низці доклінічних досліджень протестовано аналоги лівообертальних ізомерів ТЗ і Т4, а також замісної терапії з використанням діїодтиропропіонової кислоти (DITPA) пацієнтам із СН [2, 14, 15].

Синтетичні левотироксин та левотрийодтиронін поліпшували функцію ЛШ у стані спокою та під час фізичної активності. Також відзначено зниження загального периферичного опору судин. Протоколи застосування ТЗ пацієнтами із СН у дослідженнях сильно відрізнялися. Незалежно від режиму використання левотрийодтиронін на відміну від DITPA добре переносився хворими. Не зареєстровано небажаних побічних ефектів (аритмії, ішемії міокарда або гемодинамічної нестабільності). В одному із клінічних досліджень поліпшення СН, спричинене застосуванням ТЗ, не призводило до збільшення споживання кисню міокардом [33].

DITPA — аналог ЩЗ, знижує системний опір судин і не має значного впливу на ЧСС. Відзначено роль DITPA в стимулюванні ангіогенезу. Припускають, що DITPA має менший тромбогенний потенціал, ніж левотироксин, що може мати важливе терапевтичне значення для поліпшення життєздатності міокарда. Дослідження на тваринах з використанням DITPA демонструють, що він змінює електрофізіологічне ремоделювання, однак для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження [2].

За результатами клінічного багатоцентрового рандомізованого плацебоконтрольованого подвійного сліпого дослідження фази II пацієнтів Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, застосування DITPA для лікування СН сприяло поліпшенню деяких гемодинамічних та метаболічних параметрів, але не виявлено доказів симптоматичної користі від застійної СН. Відзначено побічні ефекти: стомлюваність, скарги на шлунково-кишковий тракт [14]. Є припущення, що

було використано надмірну дозу, оскільки у пацієнтів зареєстровано підвищення ЧСС, зменшення маси тіла та діарею [14].

У 1972 р. опубліковано результати дослідження Coronary Drug Project із застосуванням надмірно високої дози «неактивного» правообертального ізомеру тироксину (D-T4) [47]. Пізніше стало зрозуміло, що це призводить до накопичення в організмі активного левотироксину у токсичних концентраціях [52]. Застосування великої дози D-T4 пояснювали зниженням рівня холестерину в сироватці крові. Результати цього дослідження продемонстрували незначне збільшення частоти розвитку аритмії та смертності [47].

Корисні гемодинамічні ефекти внутрішньовенного введення левотироксину (20 мкг/год) зафіксовано у 10 пацієнтів із кардіогенним шоком, які не реагували на застосування звичайних фармакологічних інотропних препаратів та внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію [24]. У цьому дослідженні більшість хворих мали СНТЗ до застосування левотироксину, але про рівні Т3 і Т4 після інфузії препарату не повідомлено. Серцево-судинні ефекти безперервної інфузії левотироксину зберігалися тривалий час [24]. Невеликі дослідження повідомляють про зменшення атеросклерозу та поліпшення роботи серця при додатковому застосуванні тироксину [17].

Нещодавні дослідження, проведені L. Kannan та співавт., свідчать, що функція ЩЗ є ключовим прогностичним індикатором у пацієнтів з раніше виявленою СН, зокрема роль синдрому низького рівня Т3 в її прогнозуванні. Потенційним наслідком цього спостереження є терапевтична корисність використання Т3 при СН. Відзначено необхідність проведення подальших досліджень для вивчення терапевтичних ефектів введення Т4 і Т3 при СН [18].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту — С. М. Пивовар; редактування — Ю. С. Рудик, О. Б. Кротова, Л. В. Паніна

Результати клінічних досліджень досить суперечливі. Так, за даними дослідження TRUST за участю 737 осіб похилого віку (середній вік — 74,4 року) не виявлено явних переваг левотироксину у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом [41]. Проте оприлюднений результат спричинив дискусію, оскільки не було враховано показників ліпідного профілю, метаболічних змін, прийому препарату залежно від їди [26].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні В. Genser та співавт. за участю 185 літніх осіб з легким субклінічним гіпотиреозом систолічна і діастолічна функція серця не відрізнялися після лікування левотироксином порівняно з плацебо [12].

Терапія ГЩЗ за умов СН є «відкритою книгою». Не вирішено питання щодо режиму, дози, графіка застосування ГЩЗ, наслідків такої терапії. Запропоновано провести багатоцентрові рандомізовані плацебоконтрольовані дослідження для оцінки впливу заміщення тироксину як мінімум у 540 осіб старшого віку (як максимум — у 750) із постійною СН [22, 28, 44].

Проанонсовано декілька клінічних досліджень впливу ГЩЗ при СН. Дослідження ThyroHeart-SHF заплановане як проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване клінічне дослідження для вивчення ефективності та безпечності левотироксину (L-T4) у пацієнтів з хронічною СН, ускладненою субклінічним гіпотиреозом [50].

Група китайських вчених анонсувала рандомізоване контрольоване клінічне дослідження ефективності та безпечності тироксину при лікуванні пацієнтів із СН [38].

Наявність коморбідної патології ЩЗ, яка потребує призначення левотироксину, дає змогу частково відповісти на це запитання.

Список літератури

1. Воронков Л. Г., Ільницька М. Р., Бабич П. М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження // Український терапевтичний журнал. — 2015. — № 1. — С. 24—31.
2. Пивовар С. Н., Рудик Ю. С., Белецька О. М. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы // Украинский терапевтический журнал. — 2013. — № 3. — С. 95—102.
3. Плиговка В. Н., Фадеенко Г. Д. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипофункцией щитовидной железы // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — № 4 (2). — С. 177—182.
4. Arora S., Agrawal M., Iqbal J., Bhandari P., Mechanick J. I. Diiodothyropropionic acid in the management of cardiovascular disease // Cardiovasc. Endocrinol. — 2015. — Vol. 4 (2). — P. 67—73.
5. Bielecka-Dabrowa A., Godoy B., Suzuki T., Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function // Clin. Res. Cardiol. — 2019. — Vol. 108 (3). — P. 225—233.
6. Biondi B. The management of thyroid abnormalities in chronic heart failure // Heart Fail Clin. — 2019. — Vol. 15 (3). — P. 393—398.
7. Biondi B., Bartalena L., Cooper D. S. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism // Eur. Thyroid J. — 2015. — Vol. 4 (3). — P. 149—163. doi: 10.1159/000438750.

8. Brokhin M., Klein I. Low T3 syndrome in a patient with acute myocarditis // *Clin. Cornerstone*.— 2005.— Vol. (7).— P. S28–S29.
9. Carvalho-Bianco K., Larsen R. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 48 (1).— P. 171–175.
10. Danzi S., Klein I. Thyroid abnormalities in heart failure // *Heart Failure Clinics*.— 2020.— Vol. 16 (1).— P. 1–9.
11. Galli E., Pingitore A., Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence // *Heart Fail Rev.*— 2010.— Vol. 15 (2).— P. 155–69.
12. Gencer B., Moutzouri E., Blum M.R. et al. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial // *Am. J. Med.*— 2020.— Vol. 133 (7).— P. 848–856.
13. Gerdes A.M. Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*— 2015. 308.— P. H1–H10.
14. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure // *Circulation*.— 2010.— Vol. 122 (4).— P. 385–393.
15. Gerdes A.M., Rajagopalan V., Gorecki M. et al. Cardioprotection by triiodothyronine following caloric restriction via long noncoding RNAs // *Biomedicine & Pharmacotherapy*.— 2020.— Vol. 11 (131).— 110657. doi: 10.1113/jphysiol.2020.
16. Goldman S., McCarren M., Morkin E. et al. DITPA (3,5-Diiodothyropropionic Acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure. phase II trial veterans affairs cooperative study // *Circulation*.— 2009.— Vol. 119.— P. 3093–3100.
17. Harris J. Hope for heart failure in thyroid hormone therapy // *Cardiology Advisor*.— 2016.— November 2 (on-line print).
18. Heubach J.F., Trebess I., Wettwer E. et al. L-type calcium current and contractility in ventricular myocytes from mice overexpressing the cardiac beta 2-adrenoceptor // *Cardiovasc. Res.*— 1999.— Vol. 42.— P. 173–182.
19. Jamkhane P.G., Chandak P.G., Dhawale S.C. et al. Therapeutic approaches to drug targets in atherosclerosis // *Saudi Pharm J.*— 2014.— Vol. 22 (3).— P. 179–190. doi: 10.1016/j.jsps.2013.04.005.
20. Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P. et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes // *Circ Heart Fail.*— 2018.— Vol. 11 (12).— e005266. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266.
21. Khalife W.I., Tang Y.D., Kuzman J.A. 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.— Vol. 289.— P. H2409–H2415.
22. Khan R., Sikanderkhel S., Gui J. et al. Thyroid and cardiovascular disease: a focused review on the impact of hyperthyroidism in heart failure // *Cardiol Res.*— 2020.— Vol. 11 (2).— P. 68–75. doi: 10.14740/cr1034.
23. Kinugawa K., Yonekura K., Ribeiro R.C. et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy // *Circ Res.*— 2001.— Vol. 89.— P. 591–598.
24. 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.— N 9 (270).— P. 69–75.
25. Liu Y., Redetzke R.A., Said S. et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*— 2008.— Vol. 294.— P. H2137–H2143.
26. Magri F., Chiovato L., Croce L., Rotondi M. Thyroid hormone therapy for subclinical hypothyroidism // *Endocrine*.— 2019.— Vol. 66 (1).— P. 27–34.
27. Malik F.S., Mehra M.R., Uber P.A. et al. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock // *J. Card Fail.*— 1999.— Vol. 5.— P. 31–37.
28. Neves J.S., Vale C., von Hafe M. et al. Thyroid hormones and modulation of diastolic function: a promising target for heart failure with preserved ejection fraction // *Ther Adv. Endocrinol. Metab.*— 2020.— Vol. 11.— 2042018820958331.
29. Ogunsakin A., Solomon S.S., Dagogo-Jack S. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism // *N. Engl. J. Med.*— 2017.— Vol. 377 (14).— e20.
30. Pantos C., Mourouzis I. Translating thyroid hormone effects into clinical practice: the relevance of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ in cardiac repair // *Heart Fail. Rev.*— 2015.— Vol. 20 (3).— P. 273–282. doi: 10.1007/s10741-014-9465-4.
31. Pantos C., Mourouzis I. Thyroid hormone receptor $\alpha 1$ as a novel therapeutic target for tissue repair // *Ann. Transl. Med.*— 2018.— Vol. 6 (12).— P. 254. doi: 10.21037/atm.2018.06.12.
32. Pantos C., Mourouzis I., Cokkinos D.V. Rebuilding the post-infarcted myocardium by activating «physiologic» hypertrophic signaling pathways. the thyroid hormone paradigm // *Heart Fail. Rev.*— 2010.— Vol. 15.— P. 143–154.
33. Pantos C., Mourouzis I., Markakis K. et al. Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats // *Eur. J. Cardiothorac Surg.*— 2007.— Vol. 32.— P. 333–339.
34. Pantos C., Mourouzis I., Markakis K. et al. Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats // *Basic Res. Cardiol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 308–318.
35. Pingitore A., Mastorci F., Piaggi P. et al. Usefulness of triiodothyronine replacement therapy in patients with ST elevation myocardial infarction and borderline/reduced triiodothyronine levels (from the THIRST Study) // *Am. J. Cardiol.*— 2019.— Vol. 123 (6).— P. 905–912. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.020.
36. Pingitore A., Nicolini G., Kusmic C. et al. Cardioprotection and thyroid hormones // *Heart Fail. Rev.*— 2016.— Vol. 4 (21).— P. 391–399.
37. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al., ESC Scientific Document Group. 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 // *Eur. Heart J.*— 2016.— Vol. 8.— P. 123.
38. Pracyk J.B., Slotkin T.A. Thyroid hormone differentially regulates development of beta-adrenergic receptors, adenylate cyclase and ornithine decarboxylase in rat heart and kidney // *J. Dev. Physiol.*— 1991.— Vol. 16.— P. 251–261.
39. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A. et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2018.— Vol. 71 (16).— P. 1781–1796.
40. Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M.P., Pearce S.H. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010.— Vol. 95 (4).— P. 1734–1740. doi: 10.1210/jc.2009-1749.
41. Shi H., Kan Z., Liu Y., Li W., Peng M., Yang T. Efficacy and safety of thyroxine therapy on patients with heart failure and subclinical hypothyroidism // *Medicine*.— 2021.— Vol. 100 (3).— e23947
42. Silva J.E., Braverman L.E., Utiger R.D. Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis. In Werner & Ingbar's *The thyroid. A fundamental and clinical text*.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.— P. 642–651.
43. Stojković M., Žarković M. Subclinical Thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular disease // *Current Pharmaceutical Design*.— 2020.— Vol. 26 (43).— P. 5617–5627.
44. Stott D.J., Rodondi N., Bauer D.C.; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism // *N. Engl. J. Med.*— 2017.— Vol. 377 (14).— e20.
45. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*.— 2020.— Vol. 11.— 591588.
46. Tang Y.D., Kuzman J.A., Said S., Anderson B.E., Wang X., Gerdes A.M. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction // *Circulation*.— 2005.— Vol. 112.— P. 3122–3130.
47. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. The coronary drug project research group // *JAMA*.— 1972.— Vol. 220 (7).— P. 996–1008.
48. Thomas T.A., Kuzman J.A., Anderson B.E. 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.— Vol. 288.— P. H2118–H2122.
49. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.— 1977.— Vol. 7 (6).— P. 495–508.
50. Von Hafe M., Neves J.S., Vale C. et al. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease // *Endocr. Connect.*— 2019.— Vol. 8 (5).— P. R76–R90.

51. Yang G., Wang Y., Ma A., Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2019. — Vol. 19 (1). — P. 83. doi: 10.1186/s12872-019-1055-x.
52. Zhang Y., Dedkov E. I., Lee B. 3rd, Li Y., Pun K., Gerdes A. M. Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model // *J. Card Fail.* — 2014. — Vol. 20 (12). — P. 1012—1019. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.003.
53. Zhang X., Wang W. Y., Zhang K. et al. Efficacy and safety of levothyroxine (L-T4) replacement on the exercise capability in chronic systolic heart failure patients with subclinical hypothyroidism: Study protocol for a multi-center, open label, randomized, parallel group trial (ThyroHeart-CHF) // *Trials.* — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 143.

С. Н. Пивовар¹, Ю. С. Рудык¹, О. Б. Кротова¹, Л. В. Панина²

¹ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Перспективы применения гормонов щитовидной железы у больных с сердечной недостаточностью (обзор литературы)

Терапия гормонами щитовидной железы в условиях сердечной недостаточности до сих пор является «открытой книгой». Не выяснены вопросы о режиме, дозе и графике применения гормонов щитовидной железы, а также о последствиях такой терапии. Наличие коморбидной патологии щитовидной железы, требующей назначения левотироксина, позволяет частично ответить на эти вопросы. Гормоны щитовидной железы влияют на диастолическую и систолическую функции миокарда. На сократительную функцию желудочков также влияют изменения гемодинамических условий, вторичные по отношению к гормонам щитовидной железы и тону периферических сосудов. Гомеостаз гормонов щитовидной железы сохраняет положительное желудочково-артериальное соотношение, что обуславливает благоприятный баланс для работы сердца. Исследование на крысах показало, что один только хронический гипотиреоз может в конечном итоге привести к развитию сердечной недостаточности. Некоторые авторы предполагают снижение уровня свободного трийодтиронина в миокарде после инфаркта миокарда или при артериальной гипертензии за счет активации дейодиназы 3 типа, что вызывает дезактивацию трийодтиронина и тироксина. Необходимо провести многоцентровые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования для оценки влияния замещения тироксина у больных с хронической сердечной недостаточностью. Установлено, что количество данных, полученных в исследованиях на животных и в малых клинических испытаниях, возрастает. Согласно этим данным, низкая активность щитовидной железы на уровне сердечной ткани может негативно повлиять на прогрессирование сердечной недостаточности, а лечение гормонами щитовидной железы может способствовать улучшению прогноза.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, течение заболевания, трийодтиронин, тироксин.

S. M. Pyvovar¹, Yu. S. Rudyk¹, O. B. Krotova¹, L. V. Panina²

¹GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Prospects for the use of thyroid hormones in patients with heart failure (literature review)

Thyroid hormone therapy in the setting of heart failure is still an «open book» today. There are several unanswered questions: the regimen, doses and schedule of the use of thyroid hormones, the consequences of such therapy. At the same time, the presence of a comorbid pathology of the thyroid gland, which requires the appointment of levothyroxine, allows one to partially answer these questions. Thyroid hormones affect the diastolic and systolic functions of the myocardium. Ventricular contractile function is also affected by changes in hemodynamic conditions secondary to thyroid hormones and peripheral vascular tone. Thyroid hormone homeostasis maintains a positive ventricular-arterial ratio, resulting in a favorable balance for heart function. Experimental studies in rats have shown that chronic hypothyroidism alone can eventually lead to heart failure. Other studies suggest a decrease in the level of free triiodothyronine in the myocardium after myocardial infarction or with arterial hypertension due to the activation of type 3 deiodinase, which leads to deactivation of triiodothyronine and thyroxine. To address these issues, the researchers propose conducting multicenter, randomized, placebo-controlled trials to evaluate the effects of thyroxine replacement in patients with chronic heart failure. The review highlights the growing body of evidence from animal studies and small clinical trials that suggests that low thyroid activity at the cardiac tissue level can negatively affect the progression of heart failure and that treatment with thyroid hormones can lead to an improved prognosis.

Key words: heart failure, course of disease, triiodothyronine, thyroxine.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Пивовар С. М., Рудык Ю. С., Кротова О. Б., Панина Л. В. Перспективи застосування гормонів щитоподібної залози у хворих із серцевою недостатністю (огляд літератури) // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 2. — С. 74ш74–79. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-74ш74>.

Pyvovar S.M., Rudyk Yu.S., Krotova O. B., Panina L.V. Comorbid conditions at chronic obstructive pulmonary disease: the questions under investigation and discussion. Part 2 [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2021;2:74ш74-79. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-74ш74>.