

Субклинический гипотиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и СН

Бланкова З. Н., Серединина Е. М., Агеев Ф. Т., ФГУ «РКНПК Росздрави», НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова, Москва

Резюме

Рассматриваются вопросы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему. Представлен обзор литературных данных о состоянии сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом, влиянии гормонзаместительной терапии при манифестном и субклиническом гипотиреозе на сердечно-сосудистые исходы. Представлен дизайн планируемого исследования эффективности терапии субклинического гипотиреоза в сочетании с СН с использованием иАПФ фозиноприла.

Summary

Article considers issues of the effect of thyroid hormones on the cardiovascular system. Presented review of literature data focuses on the state of cardiovascular system in patients with hypothyroidism and effects of hormone replacement therapy on cardiovascular outcomes in overt and subclinical hypothyroidism. Design of a planned study on the therapy efficacy in subclinical hypothyroidism in combination with HF using the ACEI fosinopril is presented.

Несмотря на большие достижения в лечении больных ХСН в последние годы, данное заболевание продолжает занимать лидирующую позицию среди других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопровождающихся высоким уровнем смертности. Не прекращается поиск причин недостаточной эффективности современной терапии ХСН. Одной из таких причин, возможно, является гипотиреоз – распространенное эндокринное заболевание, отражающееся на состоянии всей сердечно-сосудистой системы.

Первичный гипотиреоз (состояние, обусловленное недостаточностью функции щитовидной железы) разделяют на манифестный, субклинический и осложненный. При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и снижено содержание свободного тироксина (T_4). Для субклинического гипотиреоза характерно повышение в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальное содержание T_4 . Осложненный гипотиреоз сопровождается кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, тяжелой СН, выпотом в серозные полости.

Распространенность гипотиреоза, по данным разных авторов, в среднем составляет 2–6%. Субклинический гипотиреоз встречается чаще манифестного: 7–10% у женщин и 2–3% у мужчин. В группе женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 20% и более [1–4].

Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию многих генов в кардиомиоцитах, кодирующих структурные и регуляторные белки. Так, трийодтиронин (T_3) влияет на экспрессию генов тяжелых цепей миозина, повышая синтез α -цепей, обладающих большей АТФ-азной активностью, и снижая синтез β -цепей [5]. Возможно, благодаря этому изоформному сдвигу реализуется положительный инотропный эффект T_3 . Кроме того, T_3 активирует транскрипцию гена, кодирующего Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума, которая играет важнейшую роль в регуляции как сокращения, так и расслабления сердечной мышцы [6]. Изменение экспрессии этих двух генов при нарушении функции щитовидной железы приводит к нарушениям механической деятельности сердца. По данным стресс-ЭхоКГ при тиреотоксикозе сократимость миокарда повышается, но снижается ее резерв; при достижении эутиреоза ситуация нормализуется [7]. При гипотиреозе наблюдается

нарушение диастолической функции ЛЖ и ее нормализация на фоне заместительной терапии левотироксином [8]. Скорость, с которой ионы Ca^{2+} поступают во время диастолы в саркоплазматический ретикулум, то есть скорость протекания процесса активного расслабления миокарда, зависит от плотности молекул Ca^{2+} -АТФ-азы на поверхности саркоплазматического ретикулума и их функциональной активности. Поэтому чем больше этих молекул, что имеет место при высокой концентрации T_3 , тем быстрее происходит расслабление миокарда. Кроме того, тиреоидные гормоны уменьшают экспрессию молекул фосфоламбана (белка, подавляющего активность Ca^{2+} -АТФ-азы) и переводят его в фосфорилированное состояние, что способствует еще большему ускорению диастолического расслабления [9]. При недостаточности T_3 наблюдается обратная картина – снижается экспрессия молекул Ca^{2+} -АТФ-азы на поверхности саркоплазматического ретикулума и происходит усиление ингибиторного влияния на Ca^{2+} -АТФ-азу фосфоламбана, что и является основной причиной развития диастолической дисфункции при гипотиреозе. Влияние тиреоидных гормонов на диастолическую функцию можно оценить по времени изоволюмического расслабления (ВИВР) – показателя, достаточно точно отражающего скорость расслабления: чем активнее протекает расслабление, тем короче становится ВИВР и наоборот. Было показано, что при гипотиреозе наблюдается удлинение ВИВР, а при гипертиреозе – его укорочение [9–11]. Важно отметить, что при субклиническом гипотиреозе ВИВР также удлиняется, но в меньшей степени, чем при манифестном гипотиреозе.

При гипертиреозе часто можно обнаружить гипертрофию сердца. Считается, что в основе ее развития лежит не столько самостоятельный внутриклеточный ростовой эффект T_3 , сколько повышение гемодинамической нагрузки на сердце [12]. Опыты на трансгенных мышках помогли понять, как тиреоидные гормоны влияют на ЧСС. Раньше считалось, что действие на ЧСС обусловлено увеличением чувствительности кардиомиоцитов к катехоламинам, возможно, за счет изменения экспрессии генов β -адренорецепторов. Именно это служит теоретическим обоснованием симптоматического лечения сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе β -адреноблокаторами. Однако согласно данным, полученным в исследованиях на трансгенных мышках, в случае отсутствия у них α_1 -рецепторов тиреоидных гормонов наблюдается снижение ЧСС, а в случае отсутствия β -рецепторов – напротив, ее увеличение [13].

СПИСОК СТАНДАРТНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	иАПФ	Недоверно	НД
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	РААС	Острый коронарный синдром	ОКС
Ангиотензин II	АП	Сахарный диабет	СД
Антагонисты кальция	АСа ²⁺	Сердечно-сосудистые заболевания	ССЗ
Артериальная гипертония	АГ	Факторы риска	ФР
Артериальное давление	АД	Фракция выброса	ФВ
Систолическое АД	САД	Функциональный класс	ФК
Диастолическое АД	ДАД	Холестерин	ХС
Индекс массы тела	ИМТ	Хроническая сердечная недостаточность	ХСН
Инфаркт миокарда	ИМ	Хроническая почечная недостаточность	ХПН
Ишемическая болезнь сердца	ИБС	Частота сердечных сокращений	ЧСС
Левый желудочек	ЛЖ	Электрокардиограмма	ЭКГ
Нестероидные противовоспалительные препараты	НПВП	Эхокардиография	ЭхоКГ

Одним из ключевых эффектов тиреоидных гормонов является влияние на тонус сосудов. Согласно некоторым данным T_3 оказывает прямое расслабляющее действие на гладкомышечные клетки сосудов, не связанные с изменением экспрессии генов [14, 15]. Кроме того, T_3 влияет на синтез и секрецию оксида азота эндотелиальными клетками посредством прямой (постранляционной) регуляции активности синтазы оксида азота, что также имеет значение в реализации его сосудистых эффектов [14].

Влияние тиреоидных гормонов на показатели гемодинамики

В свое время были подробно изучены механизмы, посредством которых T_3 влияет на сократимость сердца и ЧСС [9]. T_3 снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, что вызывает рефлекторные положительные хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками происходит снижение среднего АД и диастолического АД (после нагрузки на ЛЖ). Это, в свою очередь, приводит к активизации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению реабсорбции натрия и воды в почках и повышению объема циркулирующей крови и уровня преднагрузки на ЛЖ [16]. Таким образом, T_3 , за счет значимого снижения периферического сосудистого сопротивления (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу с другой – повышает сердечный выброс. Таким образом, при гипотиреозе сердечный выброс может быть снижен на 30–40%.

При гипотиреозе отмечается существенное повышение сосудистого сопротивления (до 30% от нормального уровня), что приводит к повышению диастолического АД. Установлено, что уже на стадии субклинического гипотиреоза, когда уровень T_3 остается нормальным, отмечается снижение синтеза оксида азота и других факторов сосудистого расслабления [17].

Несмотря на снижение сердечного выброса и сократимости миокарда, с энергетической точки зрения миокард при гипотиреозе «работает» неэффективно, главным образом, за счет увеличения потребности в кислороде с целью преодоления высокой послеагрузки на ЛЖ. В исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии было показано, что при достижении эутиреоза и нормализации периферического сосудистого сопротивления эти изменения полностью исчезают [18].

Гипотиреоз – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

В последнее время подробно обсуждается место и значение каждого звена в сердечно-сосудистом континууме. В данной статье мы предлагаем рассматривать первичный гипотиреоз не только как возможный фактор риска в патогенезе атеросклероза, но и как состояние, самостоятельно вызывающее нарушение функции эндотелия, а также дисфункцию и ремоделирование ЛЖ, приводящие к сердечной недостаточности (рис. 1).

Гипотиреоз как фактор риска атеросклероза

Среди метаболических эффектов тиреоидных гормонов можно выделить влияние на липидный обмен. Тиреоидные

гормоны стимулируют преобразование холестерина в желчные кислоты, поэтому гиперхолестеринемия – характерный симптом гипотиреоза, при этом чем выше уровень ТТГ, тем выше содержание холестерина [19]. Было показано, что тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами [20], а при гипотиреозе снижается плотность рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [21, 22], что служит важным фактором, определяющим концентрацию холестерина в плазме. Установлено также, что T_3 негативно регулирует активность холестерин-7 α -гидроксилазы, что замедляет распад холестерина в печени и способствует повышению его уровня в крови [23, 24].

Связь между гипотиреозом и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях, при этом связь становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 МЕд/л [25]. Практически у всех больных с гипотиреозом (в том числе и субклиническим) встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [26–31].

Интересными представляются результаты норвежского популяционного исследования HUNT, в котором у лиц без заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и СД связь между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживалась даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ – тем выше уровень холестерина [32].

Как было продемонстрировано в ряде крупных исследований, дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и ИМ [4, 33]. Связь субклинического гипотиреоза с риском развития ИБС была подтверждена результатами мета-анализа 10 популяционных исследований [34]. В упомянутом выше исследовании HUNT была обнаружена положительная связь между уровнем ТТГ и риском смерти от ИБС у женщин без заболеваний щитовидной железы [35]. Singh S. с соавт. в ходе мета-анализа выявили повышение относительного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с субклиническим гипотиреозом [36]. Однако в целом данные о влиянии субклинического гипотиреоза на смертность от ИБС выглядят противоречивыми [34, 36–38].

Гипотиреоз как фактор риска артериальной гипертензии

Для гипотиреоза характерно повышение диастолического АД, что отмечается почти у 30% больных, то есть встречается в 3 раза чаще, чем у лиц без заболеваний щитовидной железы [39]. Развитие АГ при гипотиреозе связывают прежде всего с эндотелиальной дисфункцией и нарушением расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к росту периферического сопротивления сосудов [40]. Установлено, что у больных гипотиреозом АГ протекает в условиях низкого содержания ренина в сыворотке и носит натрий-зависимый характер [41, 42].

Во многих исследованиях субклинический гипотиреоз ассоциировался с АГ [33, 43, 44]. В исследовании HUNT уровень ТТГ даже в пределах нормальных значений был связан с повышенным систолическим и диастолическим АД [45].



Рисунок 1. Гипотиреоз и сердечная недостаточность

Гипотиреоз и функциональное состояние сосудов

При гипотиреозе имеет место как нарушение жесткости сосудистой стенки (увеличение индекса прироста давления в аорте, скорости пульсовой волны) [46–48], так и эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая в исследовании с поток-зависимой вазодилатацией даже у больных с субклинической формой заболевания [49].

Нарушение релаксации гладкомышечных клеток при гипотиреозе объясняется нарушением защитных свойств оксида азота. Нарушение сосудистой жесткости при гипотиреозе, вероятно, связано с повышением периферического сопротивления сосудов, АГ и процессами атеросклероза.

Гипотиреоз – состояние, приводящее к дисфункции левого желудочка

Гипотиреоз сопровождается снижением насосной функции ЛЖ и уменьшением сердечного выброса, что, впрочем, носит обратимый характер [50, 51]. У больных с субклинической формой гипотиреоза также отмечается снижение сердечного выброса в результате изменений гемодинамических условий функционирования ЛЖ: увеличения посленагрузки и уменьшения преднагрузки на ЛЖ [51]. Нарушение сократительной функции ЛЖ при субклиническом гипотиреозе убедительно не доказано [52].

Дефицит тиреоидных гормонов существенно ухудшает диастолическую функцию ЛЖ. В настоящее время установлено, что T_3 увеличивает транскрипцию гена, кодирующего Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикула, тем самым способствуя активному удалению ионов Ca^{2+} из цитоплазмы кардиомиоцитов в диастолу. При гипотиреозе отмечается снижение экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы и увеличение экспрессии фосфоламбана – белка, ингибирующего активность Ca^{2+} -АТФ-азы [9, 53, 54]. Именно этим объясняются замедление времени изоволюмического расслабления, увеличение скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий и уменьшение скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока, отражающих замедление процессов активного расслабления в миокарде и часто обнаруживаемых у больных как с манифестным гипотиреозом, так и с субклинической формой заболевания [55]. При этом по мере нормализации гормонального статуса характер диастолического наполнения обычно улучшается [56–60]. Таким образом, большинство изменений структуры и функции как отдельных кардиомиоцитов, так и сердца в целом при гипотиреозе носят обратимый характер и при назначении гормональной заместительной терапии тироксином исчезают [61].

Роль гипотиреоза в развитии СН

До 30% всех больных ХСН имеют низкий уровень T_3 [62, 63]. При этом у больных ХСН низкий уровень T_3 является предиктором смертельного исхода от любых причин и в связи с ССЗ [64]. Показано, что чем ниже уровень T_3 в сыворотке больного ХСН, тем выше ФК заболевания [62]. Синдром низкого T_3 связан, с одной стороны, с уменьшением активности $1,5'$ -дейодиназы, и как следствие – уменьшением превращения T_4 в T_3 , и, с другой стороны, с увеличением активности $3,5'$ -дейодиназы, которая превращает T_4 в неактивный правовращающий T_3 (реверсированный T_3) [65]. Однако описанный синдром предполагает нормальное содержание T_4 и ТТГ.

Если рассматривать гипотиреоз как состояние, сопровождающееся повышенным уровнем ТТГ и являющееся причиной развития ХСН, то результаты исследования, проведенного Rodondi N. с соавт., отчетливо демонстрируют, что на то есть веские основания. Согласно данным исследования Cardiovascular Health Study высокий уровень ТТГ можно рассматривать в качестве фактора риска развития СН. В рамках этого исследования изучалась частота развития сердечно-сосудистых осложнений более чем у 3 тыс. больных старше 65 лет с субклиническим гипотиреозом, но без СН [66]. Через 12 лет наблюдения СН развилась у 736 участников исследования, при этом значительно чаще она встречалась у больных с исходно высоким уровнем ТТГ (≥ 10 МЕ/л) по сравнению с лицами с нормальным или незначительно повышенным уровнем ТТГ (соответственно 4,2 и 2,3% в год, $p=0,01$).

Больные с уровнем ТТГ ≥ 10 МЕ/л исходно характеризовались более высокой скоростью раннего трансмитрального кровотока (80 и 72 см/сек соответственно, $p=0,002$). Спустя 5 лет в подгруппе лиц с высоким уровнем ТТГ отмечалось увеличение массы миокарда ЛЖ. Важно отметить, что в случае менее выраженного повышения уровня ТТГ (от 4,5 до 9,9 МЕ/л) риск развития СН был таким же, как у лиц с нормальным содержанием ТТГ.

Для оценки прогностической значимости ТТГ в условиях СН Iacoviello M. с соавт. обследовали 338 больных ХСН и субклиническим гипотиреозом. В исследовании было показано, что даже небольшое повышение уровня ТТГ ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН [67].

Известно, что биохимическим маркером тяжести дисфункции сердца является N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида (N-proBNP). Однако в большинстве исследований, посвященных изучению связи уровня ТТГ и содержания NT-proBNP, повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови коррелировало со снижением уровня ТТГ (наблюдаемом при гипертиреозе) [68–72].

Влияние терапии левотироксином на параметры сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе

Таким образом, гипотиреоз (в т. ч. субклинический) играет весьма важную роль в становлении ряда звеньев сердечно-сосудистого континуума.

Вопросы целесообразности скринингового определения содержания гормонов щитовидной железы, нормальных значений ТТГ и необходимости лечения субклинического гипотиреоза в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий. Так, American Thyroid Association рекомендует скрининг ТТГ лицам старше 35 с интервалом в 5 лет [73]. Необходимость лечения манифестного гипотиреоза левотироксином ни у кого не вызывает сомнений. Целесообразность и безопасность гормонзаместительной терапии (ГЗТ) при субклиническом гипотиреозе и ее влияние на сердечно-сосудистые исходы до настоящего времени доказаны лишь в небольших по численности участников исследованиях, многие из которых не были плацебо-контролируемыми. В части исследований не удалось доказать эффективность ГЗТ при субклиническом гипотиреозе.

Результаты исследований, посвященных влиянию ГЗТ при субклиническом гипотиреозе на нарушенные параметры эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки свидетельствуют об обратимости этих изменений [39, 46]. Nagasaki T. с соавт. подтвердили обратимость нарушенной эластичности в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по влиянию терапии левотироксином на параметры центральной артериальной жесткости, измеренные методом аппланационной тонометрии, в котором показали, что ее значения уменьшаются при восстановлении эутиреоидного статуса [74].

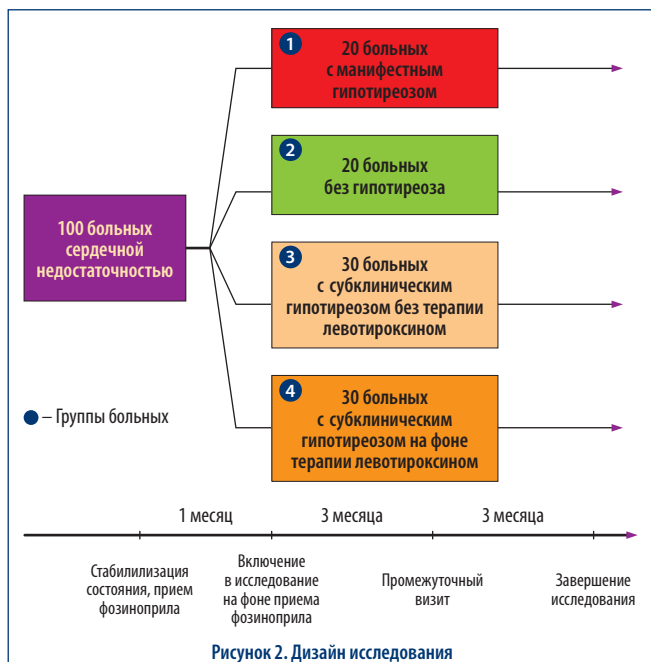
В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании, выполненном Razvi с соавт. и включившем 100 человек без сердечно-сосудистой патологии, показали, что терапия субклинического гипотиреоза левотироксином в дозе 100 мг по сравнению с плацебо достоверно снижает риск развития ССЗ, позволяет скорректировать гиперлипидемию и эндотелиальную дисфункцию, а также улучшает качество жизни таких больных [75]. По мере нормализации гормонального статуса у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается улучшение диастолической функции ЛЖ [56–60].

С другой стороны, результаты обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности заместительной терапии тироксином у больных с субклиническим гипотиреозом, проведенного под эгидой Кокрановской лаборатории [76], показали, что терапия тироксином у таких пациентов не оказывала значимого влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, содержание липидов в сыворотке крови, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность по сравнению с таковыми в группе пациентов, принимавших плацебо. При этом авторами анализа отмечено, что имеются доказательства улучшения некоторых параметров диастолической функции у пациентов с субклиническим гипотиреозом, принимавших заместительную терапию левотироксином.

Вероятно, назрела необходимость проведения крупного исследования, посвященного проблеме лечения субклинического гипотиреоза, которое помогло бы ответить на многие актуальные вопросы.

Оценка влияния комбинации стандартной и гормонзаместительной терапии у больных ХСН и субклиническим гипотиреозом

На сегодняшний день имеется ряд исследований, посвященных целесообразности назначения левотироксина пациентам,



страдающим ИБС и субклиническим гипотиреозом. При этом почти нет публикаций об оценке влияния ГЗТ у больных СН и субклиническим гипотиреозом, где бы проводилось достаточно полное обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Не встретилось в доступной литературе и исследований, оценивающих влияние иАПФ на течение ХСН у пациентов с гипотиреозом, как основного класса препаратов в терапии СН.

В настоящее время в Научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий проводится исследование, посвященное терапии субклинического гипотиреоза в сочетании с СН, в котором планируется изучить параметры центральной, периферической гемодинамики, нейрогуморального статуса и качество жизни больных СН и гипотиреозом (манифестным и субклиническим). По дизайну исследование является открытым, сравнительным, рандомизированным, проспективным. Период наблюдения составит 6 месяцев. В исследование планируется включить 100 пациентов с ХСН II–III ФК (NYHA) в стабильном состоянии. Пациенты, соответствующие критериям включения/невключения будут распределены на 4 группы. В группу 1 планируется включить 20 больных с ХСН в сочетании с манифестным гипотиреозом (в том числе пациенты, получающие заместительную терапию левотироксином, но не достигшие состояния эутиреоза – ТТГ >4,2 uIU/ml), которые будут получать стандартную терапию для больных ХСН и терапию левотироксином. В группу 2 будет включено 20 больных ХСН без признаков гипотиреоза, которые будут получать стандартную терапию для больных ХСН. 60 пациентов с ХСН в сочетании с субклиническим гипотиреозом будут рандомизированы в группу 3 (стандартной терапии ХСН) и группу 4 (стандартной терапии ХСН и ГЗТ) (рис. 2) в соотношении 1:1. Доза левотироксина будет подбираться до оптимальной для каждого пациента, подразумевающей достижение эутиреоидного состояния (значение ТТГ в пределах 1,5–2,5 uIU/ml).

В исследование включаются пациенты в стабильном состоянии и на рекомендованной терапии ХСН. В качестве иАПФ для лечения больных выбран фозиноприл (Фозикард, Actavis), как препарат, доказавший свою высокую эффективность в лечении таких пациентов. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FEST (Fosinopril Efficacy/Sa fety Trial) оценивалась эффективность фозиноприла при СН – влияние на толерантность больных к физической нагрузке и выраженность клинической симптоматики. В исследование были включены 308 больных ХСН II–III ФК, 155 из которых получали фозиноприл, 153 – плацебо. У больных, получавших фозиноприл, среднее время нагрузки (по ВЭМ-тесту) возросло достоверно больше, чем в группе плацебо – 38,1 с и 23,5 с соответственно, $p=0,01$). При лечении фозиноприлом достоверно снизился ФК ХСН, уменьшилась одышка, снизилась потребность в дополнительном назначении диуретиков, сократилась частота госпитализаций из-за ухудшения течения ХСН. Общая смертность достоверно не различалась между группами [77]. В дру-

гом двойным слепым рандомизированным исследованием 241 пациент с ХСН II или III ФК по NYHA был рандомизирован для приема фозиноприла по 10–20 мг/сут. или плацебо в течение 24 недель. Особенностью исследования было отсутствие в терапии больных дигоксина. Эффективность лечения оценивалась по клинической симптоматике, толерантности к физической нагрузке (ВЭМ-тест) и по наличию признаков прогрессирования ХСН (смерть от ХСН, потребность в повторных госпитализациях, необходимость в парентеральном введении мочегонных средств). У пациентов, принимавших фозиноприл, значительно уменьшалась выраженность клинических симптомов и достоверно увеличивалось время нагрузки. Риск развития исходов, связанных с ухудшением течения ХСН, также был достоверно ниже в группе получавших фозиноприл [78].

Российское исследование ФАССОН, включавшее 1945 пациентов с ХСН II–III ФК, находящихся на амбулаторном лечении, продемонстрировало высокую эффективность и безопасность применения фозиноприла у данной категории пациентов [79].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (4):526–534.
- Fadeyev V, Zakharova S, Artemova A et al. The epidemiology of the thyroid disorders in the elderly: results of screening in nursing homes in Moscow. *Turkish J Endocrinology and Metab.* 2004; 8 (Suppl. 1):142 Abstracts of the 30th annual meeting of the European Thyroid Association
- Wilson S, Parle JV, Roberts LM et al.; Birmingham Elderly Thyroid Study Team. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (12):4809–4816.
- Hak AE, Pols A, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (4):270–278.
- Everett AW, Umeda PK, Sinha AM, et al. Expression of myosin heavy chains during thyroid hormone-induced cardiac growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83 (11):2568–2572.
- Rohrer D, Dillmann WH. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart. *J Biol Chem.* 1988; 263 (15):6941–6944.
- Kahaly GJ, Wagner S, Nieswandt J et al. Stress echocardiography in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (7):2308–2313.
- Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (6):2064–2067.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344 (7):501–509.
- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for hypothyroidism. *Endocrine.* 2004; 24 (1):1–13.
- Virtanen V, Saha H, Grundstroem K et al. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients. *Cardiology.* 2001; 96 (2):59–64.
- Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *Clin Invest.* 1986; 77 (5):1694–1698.
- Johansson C, Venstrom B, Thoren P. Evidence that decreased heart rate in thyroid hormone receptor-alpha1-deficient mice is an intrinsic defect. *Am J Physiol.* 1998; 275 (2 Pt 2):R40–R46.
- Park K, Kai H, Ojamaa K et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg.* 1997; 85 (4):734–738.
- Ojamaa K, Klemperey JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996; 6 (5):505–512.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (3):968–974.
- Taddesi S, Caraccio N, Viridis A et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (8):3731–3737.
- Bengel F, Nekolla S, Ibrahim T et al. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5):1822–1827.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6):2438–2444.
- Saiter AM, Fisher SC, Lindley DN. Interactions of triiodothyronine, insulin and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture. *Atherosclerosis.* 1988; 71 (1):77–80.
- Scarabottolo L, Trezzi E, Roma P, Catapano AL. Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis.* 1986; 59 (3):329–333.
- Gross G, Sykes M, Arellano R et al. HDL clearance and receptor-mediated catabolism of LDL are reduced in hypothyroid rats. *Atherosclerosis.* 1987; 66 (3):269–275.
- Rush J, Danzi S, Klein I. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *The Endocrinologist.* 2006; 16:279–285.
- Drover VA, Agellon LB. Regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice. *Endocrinology.* 2004; 145 (2):574–581.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291 (2):228–238.
- Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P et al. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest.* 1991; 14 (9):743–746.
- Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (3):1206–1211.
- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12 (4):287–293.
- Staub JJ, Althaus BU, Engler H et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med.* 1992; 92 (6):631–642.
- Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med.* 2006; 260 (1):53–61.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (10):4860–4866.
- Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. *The HUNT Study.* *Eur J Endocrinol.* 2007; 156 (2):181–186.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (21):2467–2472.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008; 148 (11):832–845.
- Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI et al. Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease. *The HUNT Study.* *Arch Intern Med.* 2008; 168 (8):855–860.
- Singh S, Duggal J, Molnar J et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008; 125 (1):41–48.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006; 295 (9):1033–1041.
- Imazumi M, Akahoshi M, Ichimaru S et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (7):3365–3370.
- Taddesi S, Caraccio N, Viridis A et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (8):3731–3737.
- Napoli R, Biondi B, Guadaola V et al. Impact of hyperthyroidism and correction on vascular reactivity in humans. *Circulation.* 2001; 104 (25):3076–3080.
- Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens.* 2003; 16 (5 Pt 1):407–415.
- Marcisz C, Jonderko G, Kucharz EJ. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens.* 2001; 14 (10):995–1002.
- Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study. *J Hum Hypertens.* 2006; 20 (12):932–936.
- Volzke H, Alte D, Dörr M et al. The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens.* 2006; 24 (10):1947–1953.
- Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (3):841–845.
- Nagasaki T, Inaba M, Yamada S et al. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61 (8):482–487.
- Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (6):2126–2132.
- Dagre AG, Lekakis JP, Papanou TG et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005; 103 (1):1–6.
- Lekakis J, Papamichael C, Alevisaki M et al. Flow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.* 1997; 7 (3):411–414.
- Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol.* 2004; 3 (4):233–244.
- Ripoli A, Pingitore A, Favilli B et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (3):439–445.
- Iqbal A, Schirmer H, Lunde P et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9):3404–3405.
- Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002; 12 (6):447–452.
- Kiss E, Jakab G, Krnacs EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res.* 1994; 75 (2):245–251.
- Vitale G, Galdenzi M, Lupoli GA et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (9):4350–4355.
- Yazici M, Gorgulu S, Serbas Y et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004; 95 (2–3):135–143.
- Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (6):2064–2067.
- Arinç H, Gunduz H, Tamer A et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2006; 22 (2):187–189.
- Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (3):1110–1115.
- Virtanen VH, Saha HH, Grundstroem KW et al. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients. *Cardiology.* 2002; 98 (1–2):99.
- Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Respons to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977; 296 (1):1–6.
- Schmidt-Ott UM, Asceim DD. Thyroid hormone and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2006; 3 (3):114–119.
- Pingitore A, Landi P, Taddesi M et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005; 118 (2):132–136.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003; 107 (5):708–713.
- Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, Pa. W. B. Saunders; 2005:2051–2065.
- Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *The Cardiovascular Health Study.* *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (14):1152–1159.
- Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (26):2686–2692.
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Meier C et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid states. *Swiss Med Wkly.* 2005; 135 (37–38):549–554.
- Manuchehri AM, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Atkin SL. The effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43 (Pt 3):184–188.
- Ertugrul DT, Gursay A, Sahin M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Natl Med Assoc.* 2008; 100 (4):401–405.
- Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z et al. Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res.* 2007; 32 (1–2):1–8.
- Mayer Jr O, Symon J, Cech J et al. Even mild changes in free thyroxine could influence the degree of heart failure measured by its biological surrogates. *Physiol Res.* 2008; 57 (4):525–529.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (11):1573–1575.
- Nagasaki T, Inaba M, Yamada S et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double blind, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan 15 PMID: 19114542 [PubMed – as supplied by publisher]
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (5):1715–1723.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD003419.
- Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosiopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosiopril efficacy/safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J.* 1995; 16 (12):1892–1899.
- Brown EJ Jr, Chew PH, MacLean A et al. Effects of fosiopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure nontaking digitalis. Fosiopril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol.* 1995; 75 (8):596–600.
- Карпов Ю. А., Мареев В. Ю., Чазова И. Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиоприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАССОН, ФАТОГ). Журнал сердечная недостаточность. 2003; 4 (5):261–265.
- David D, Jallad N, Germino FW et al. A comparison of the cough profile of fosiopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther.* 1995; 2 (10):806–813.
- Deedwama PC. Clinical profile of fosiopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Heart Failure.* 1995; 11:3.
- Ford NF, Lassetter KC, Van Harken DR et al. Single-dose and steady – state pharmacokinetics of fosiopril and fosioprilat in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35 (2):145–150.
- Hui K. K. et al. Pharmacokinetics of fosiopril in patients with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35 (2):145–150.