

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА РІВНІ ХОЛЕСТЕРИНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ



Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Клінічно виражений гіпотиреоз проявляється зниженням рівнів тиреоїдних гормонів. За таких патологічних станів рівень тиреотропного гормону (ТТГ) є підвищеним, а сироватковий уміст тироксину – нижчим за норму. Поширеність клінічно вираженого гіпотиреозу в різних дослідженнях і різних регіонах світу є різною

й залежить від географічного розташування, харчування, раси, статі та діапазону ТТГ, який вважають нормою. Гіпотиреоз є поширенішим серед жінок, осіб похилого віку та представників європеїдної раси. Гіпотиреоз асоціюється з вищим індексом маси тіла, нижчим основним обміном, дисліпідемією й інсулінорезистентністю.

Виражений гіпотиреоз виступає чинником ризику серцево-судинних захворювань і гіперліпідемії. Розлади ліпідного профілю є поширеним проявом дисфункції щитоподібної залози: підвищення сироваткового рівня ТТГ асоціюється з поступовим підвищенням середніх сироваткових рівнів загального холестерину (ХС), тригліцеридів і ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Первинним механізмом гіперхолестеринемії при гіпотиреозі є накопичення ХС ЛПНЩ у зв'язку зі зменшення кількості реципієнтів ЛПНЩ на поверхні клітин, що знижує катаболізм ЛПНЩ. Повідомлено також про зниження активності рецепторів до ЛПНЩ. Іншими механізмами, що впливають на рівень ХС у разі гіпотиреозу, є значне посилення окиснення ЛПНЩ, зниження секреції ХС у жовч, погіршення перенесення естерів ХС і зниження активності ліпопротеїнази.

Лікуванням гіпотиреозу виступає синтетичний тироксин (левотироксин) – прогормон із низькою власною активністю, який дейдується в периферичних тканинах і перетворюється на високоактивний трийодтиронін. Останніми роками низка досліджень виявила поліпшення ліпідного профілю в пацієнтів із гіпотиреозом, які отримували левотироксин, зокрема зниження вмісту ЛПНЩ, що здатне покращити функцію серцево-судинної системи. На противагу цьому, результати мета-аналізу Е.А. McAninch і співавт. (2018) виявили на тлі прийому левотироксину лише нормалізацію ТТГ, а рівні ЛПНЩ та загального ХС не досягли

норми. Результати досліджень, присвячених впливу левотироксину на неатерогенні ліпіди (ліпопротеїни високої щільності – ЛПВЩ), також є суперечливими.

Оскільки високий рівень ТТГ може спричиняти підвищення рівня ХС, належне лікування може становити ефективну стратегію зниження ризику дисліпідемії та профілактики несприятливих серцевих подій у пацієнтів із гіпотиреозом. Отже, враховуючи суперечливі результати досліджень щодо впливу левотироксину на ліпіди крові, це дослідження мало на меті оцінити вплив терапії левотироксином на ліпідні параметри в пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це проспективне інтервенційне дослідження проводилося за участю пацієнтів із вираженим гіпотиреозом віком понад 18 років. Осіб, які отримували левотироксин, вагітних, пацієнтів із цукровим діабетом і хворих, які отримували ліпідознижувальні препарати, було виключено з дослідження.

Пацієнтам із клінічно вираженим гіпотиреозом було призначено натрію левотироксин у дозі 1,6 мкг/кг/добу, проте залежно від рівня ТТГ могла застосовуватися й нижча доза. Для покращення всмоктування препарату пацієнтам було рекомендовано вживати левотироксин за 30-45 хвилин до сніданку та щонайменше через 3 години після останнього прийому їжі. Після призначення левотироксину всім пацієнтам раз на місяць проводився забір крові з метою оцінювання рівня ТТГ. Після нормалізації ТТГ визначалися сироваткові рівні ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та тригліцеридів. Отримані показники зіставлялися з вихідними.

Для статистичного аналізу застосовувався пакет програм SPSS 22; за рівень значущості було прийнято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У цьому дослідженні взяли участь 112 пацієнтів із гіпотиреозом віком від 18 до 71 року. У таблиці представлено результати впливу терапії левотироксином на сироватковий рівень ТТГ і ліпідний профіль цих пацієнтів. Як можна побачити, рівні тригліцеридів, загального ХС та сироваткових ЛПНЩ пацієнтів із гіпотиреозом достовірно зменшилися після лікування левотироксином і досягнення нормального вмісту ТТГ ($p < 0,05$), однак сироватковий рівень ЛПВЩ після лікування не змінився ($p = 0,274$). Сироватковий рівень глюкози натще до лікування становив $100,11 \pm 17,02$ мг/дл, а після – $98,50 \pm 18,41$ мг/дл ($p > 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати цього дослідження свідчать, що лікування левотироксином значно знижувало середні рівні ТТГ, тригліцеридів, загального ХС і сироваткових ЛПНЩ у пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом із досягненням нормальних рівнів ТТГ, однак ця терапія не мала жодного достовірного впливу на сироватковий вміст ХС ЛПВЩ у цих осіб. Відповідно до отриманих результатів левотироксин

є терапевтичною стратегією, яка здатна усунути відхилення від норми показників ХС, тригліцеридів і ЛПНЩ у пацієнтів із гіпотиреозом, таким чином знижуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Аналогічно цьому дослідженню інші автори також виявили сприятливий вплив терапії левотироксином на ліпідний профіль пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом. Наприклад, у дослідженні A. Saxena та співавт. (2020) лікування левотироксином усувало дисліпідемію, знижуючи загальний ХС, ЛПНЩ та тригліцериди в пацієнтів із клінічно вираженим і субклінічним гіпотиреозом. Z. Gluvic і співавт. (2015) також відзначили достовірне зниження загального ХС і ЛПНЩ у пацієнтів із гіпотиреозом уже через 3 місяці терапії левотироксином. S. Singh і співавт. (2014), які також вивчали вплив терапії левотироксином на сироваткові ліпіди при клінічно вираженому та субклінічному гіпотиреозі, виявили, що після лікування вміст ТТГ, загального ХС, тригліцеридів і ЛПНЩ достовірно зменшився в обох групах пацієнтів. Про сприятливий вплив терапії левотироксином (до досягнення нормального рівня ТТГ) повідомили й M. Ito та співавт. (2007); у дослідженні цих авторів левотироксин сприяв зниженню рівня загального ХС, тригліцеридів і ЛПНЩ у пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом.

Подібне дослідження проводили також S.J. Packard і співавт. (1993), які виявили, що терапія левотироксином нормалізувала рівень ТТГ та достовірно знижувала ЛПНЩ у пацієнтів із гіпотиреозом. В іншому дослідженні за участю пацієнтів із клінічно вираженим і субклінічним гіпотиреозом R. Arem і співавт. (1995) також підтвердили позитивний вплив лікування левотироксином на вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ. Аналогічно A. Vecerra та співавт. (1999) зафіксували зниження рівня ХС ЛПНЩ й загального ХС при досягненні пацієнтами з гіпотиреозом, які отримували левотироксин, нормального рівня тиреоїдних гормонів. Такого самого висновку дійшли R. Nylander та U. Rosenqvist, які ще в 1982 р. повідомили, що терапія левотироксином здатна зменшувати вміст ЛПНЩ

ТАБЛИЦЯ. Порівняння різних біохімічних показників до та після терапії левотироксином

Показник	До лікування	Після лікування	Відмінність	p
ТТГ (мМО/мл)	54,15±62,03 (7,0-360,0)	2,33±1,95 (0,5-5,5)	51,82±61,88 (6,50-358,8)	<0,0001
Тригліцериди (ммоль/л)	145,57±88,65 (37-706)	121,91±59,52 (44-380)	29,20±82,86 (-133-509)	0,002
Загальний ХС (ммоль/л)	203,90±53,73 (98-429)	166,65±40,07 (98-305)	41,46±65,82 (-53-242)	<0,0001
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	123,61±45,03 (25-301)	95,99±24,20 (42-195)	21,06±58,73 (-40-193)	<0,0001
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	54,18±16,60 (18-112)	51,59±18,38 (16-154)	1,45±28,41 (-89-71)	0,274

Примітка. Дані представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (мінімум-максимум).

у пацієнтів із гіпотиреозом до досягнення нормального рівня ТТГ. Іншими авторами було продемонстровано, що в осіб із тяжким гіпотиреозом і гіперхолестеринемією терапія левотироксином швидко – вже через 1 місяць лікування – знижувала вміст ХС ЛПНЩ, причому це покращення зберігалося ще через рік разом із поліпшенням тиреоїдного статусу (Pazos F. et al., 1995). Перелічені дані попередніх досліджень підтверджують отримані в цьому дослідженні результати.

Як і в попередніх випробуваннях, виявилось, що терапія левотироксином не чинила значного знижувального впливу на вміст ХС ЛПВЩ, хоча G.A. Sigal і співавт. (2011) виявили достовірне зниження цього показника після лікування левотироксином. Це питання потребує подальших досліджень.

Дисліпідемія та підвищені рівні загального ХС і ЛПНЩ є найпоширенішими змінами ліпідного профілю в пацієнтів із гіпотиреозом, натомість щодо інших параметрів, зокрема тригліцеридів і ХС ЛПВЩ, дані є суперечливими. У низці публікацій було повідомлено, що терапія левотироксином достовірно не впливала на рівень зазначених показників, хоча в цьому дослідженні було зафіксовано достовірне зниження тригліцеридів після лікування.

Слід зауважити, що деякі дослідження не виявили клінічно значущого впливу терапії левотироксином на ліпідний профіль пацієнтів із клінічно вираженим чи субклінічним гіпотиреозом. Відмінність між результатами можна пояснити різними визначеннями клінічно вираженого й субклінічного гіпотиреозу та відмінностями в популяціях цих досліджень (за віком, статтю, расовою приналежністю). Іншою можливою причиною цих відмінностей може бути те, що більшість досліджень, які не підтвердили ефективність терапії левотироксином у поліпшенні ліпідного профілю пацієнтів, включали осіб із субклінічним гіпотиреозом. У цьому контексті варто звернути увагу на дослідження M. Ito та співавт. (2007), які з'ясували, що в пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом уже через 3 місяці терапії левотироксином спостерігалось зниження всіх

ліпідних показників, включаючи загальний ХС, тригліцериди, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, натомість у осіб із субклінічним гіпотиреозом знизився лише рівень загального ХС, а на інші ліпідні параметри терапія левотироксином не впливала.

Враховуючи наростання серцево-судинної захворюваності, навіть невелике зниження рівнів загального ХС, ЛПНЩ та тригліцеридів здатне значно знизити тягар серцево-судинних хвороб. Відповідно до результатів цього дослідження та більшості подібних досліджень замісна терапія гіпотиреозу за допомогою левотироксину й досягнення нормального рівня ТТГ має сприятливий вплив на рівень ХС крові. Отже, належне лікування гіпотиреозу здатне допомогти знизити ризик розвитку серцево-судинних захворювань у цій групі пацієнтів.

Найважливішими перевагами цього дослідження є його масштабність і проспективний дизайн. Проте, хоча популяція цього дослідження перевищувала кількість пацієнтів більшості інших досліджень, для остаточного підтвердження результатів існує потреба в іще більших і ще триваліших випробуваннях. Обмеженням цього дослідження є відсутність оцінювання пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і відсутність порівняння отриманих результатів із результатами тих пацієнтів, які не досягли нормальних показників ТТГ після лікування левотироксином.

ВИСНОВКИ

Результати цього дослідження свідчать, що левотироксин має сприятливий терапевтичний вплив на атерогенність ліпідного профілю, а саме знижує сироваткові рівні тригліцеридів, загального ХС і ЛПНЩ у пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом, однак не чинить значущого впливу на ХС ЛПВЩ. У пацієнтів із гіпотиреозом надзвичайно важливо проводити належне лікування цього стану до досягнення нормального рівня ТТГ та, відповідно, поліпшення ліпідного профілю. Для оцінювання впливу терапії левотироксином на кількість серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпотиреозом потрібні масштабні проспективні дослідження.

Література

Moradi L., Zaman F., Tangestani M., Amiri F., Sedaghat A.R. Investigating the effect of levothyroxine replacement on cholesterol levels in hypothyroid patients. *J. Family Med. Prim. Care.* 2024; 13 (6): 2295-2299. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1008_23.