

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64:616.441-008.64

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1502>**В. Д. Немцова, О. М. Євтушенко*, В. В. Чайковська****

Харківський національний медичний університет

Національний фармацевтичний університет*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика**

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ ТА ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА ДИНАМІКУ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

До теперішнього часу немає достатньо чітких рекомендацій щодо ведення пацієнтів з рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) між верхньою межею контрольного діапазону та 10,0 мМО/л і наявністю високого кардіоваскулярного ризику (КВР).

Мета дослідження. Оцінити вплив комбінованої терапії статинами та левотироксином на стан ліпідного обміну та загальний КВР у пацієнтів з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) та субклінічним гіпотиреозом (СГТ).

Матеріали та методи. Включено 67 пацієнтів у віці від 44 до 75 років з АГ II стадії, ЦД2Т та СГТ. Всі пацієнти приймали статини до включення в дослідження. При рівні ТТГ більше 6,0 мМОд/мл додатково був призначений L-тироксин в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 50 мкг/добу. Вимірювали показники ліпідного та тиреоїдного обміну за стандартними методами, концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α). Термін спостереження – 12 місяців.

Результати. У пацієнтів з рівнем ТТГ > 6,0 мМОд/мл, незважаючи на статинотерапію, присутня більш виражена дисліпідемія, більш високі значення СРП ($p < 0,05$) та тенденція до росту ФНП- α ($p > 0,05$). Додаткове застосування левотироксину привело до достовірного зниження рівнів загального холестерину ($p = 0,011$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,025$), високодостовірного зниження рівнів СРП і ФНП- α ($p < 0,001$).

Висновки. Комбінована терапія, що включає статини та левотироксин, приводить до більш значущого, ніж статини без застосування замісної терапії поліпшення ліпідного профілю, зниження ознак системного запалення, що в сукупності позитивно впливає на сумарний КВР у даної категорії хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2 типу; субклінічний гіпотиреоз; ліпідний обмін; статини; левотироксин

V. D. Nemtsova, O. M. Ievtushenko*, V. V. Chaikovska**

Kharkiv National Medical University

National University of Pharmacy*

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik**

The effect of combined therapy with statins and levothyroxine on the lipid profile dynamics in patients with a comorbid course of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism

To date, there are no sufficiently clear recommendations for the management of patients with the TSH level between the upper limit of the control range and 10.0 mIU/L, and with a high cardiovascular risk (CVR).

Aim. To assess the effect of combined therapy with statins and levothyroxine on the state of lipid metabolism and total CVR in patients with comorbid course of arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and subclinical hypothyroidism (SHT).

Materials and methods. 67 patients aged 44 to 75 years with the stage II AH, T2DM and SHT were included. All patients used statins prior to inclusion in the study. At the TSH level of more than 6.0 μ MU/ml levothyroxine was additionally prescribed in individually selected doses from 12.5 to 50 μ g/day. Lipid and thyroid metabolism indexes, the concentration of C-reactive protein (CRP) and the tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured by standard methods. The period of observation was 12 months.

Results. Patients with TSH levels of $>6.0 \mu\text{MU/ml}$, despite statin therapy, have more pronounced dyslipidemia, higher CRP values ($p < 0.05$) and a tendency to increase TNF- α ($p > 0.05$). The additional use of levothyroxine led to a significant decrease in total cholesterol ($p = 0.011$), low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.025$), and a highly significant decrease in CRP and TNF- α ($p < 0.001$).

Conclusions. Combined therapy, including statins and levothyroxine, leads to more significant improvement in the lipid profile than statins without the replacement therapy, a decrease in the signs of systemic inflammation, and, in the aggregate, has a positive effect on the total cardiovascular risk in this category of patients.

Key words: arterial hypertension; type 2 diabetes mellitus; subclinical hypothyroidism; lipid metabolism; statins; levothyroxine

В. Д. Немцова, Е. Н. Евтушенко, В. В. Чайковская***

Харьковский национальный медицинский университет

*Национальный фармацевтический университет**

*Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика***

Влияние комбинированной терапии статинами и левотироксином на динамику липидного профиля у пациентов с сочетанным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза

К настоящему времени нет достаточно четких рекомендаций по ведению пациентов с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) между верхней границей контрольного диапазона и $10,0 \text{ мМЕ/л}$ и наличием высокого кардиоваскулярного риска (КВР).

Цель исследования. Оценить влияние комбинированной терапии статинами и левотироксином на состояние липидного обмена и общий КВР у пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД2Т) и субклиническим гипотиреозом (СГТ).

Материалы и методы. Включено 67 пациентов в возрасте от 44 до 75 лет с АГ II стадии, СД2Т и СГТ. Все пациенты принимали статины до включения в исследование. При уровне ТТГ более $6,0 \text{ мкМЕд/мл}$ дополнительно был назначен левотироксин в индивидуально подобранных дозах от $12,5$ до 50 мкг/сут . Измеряли показатели липидного и тиреоидного обменов стандартными методами, концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Период наблюдения – 12 месяцев.

Результаты. У пациентов с уровнем ТТГ $> 6,0 \text{ мкМЕд/мл}$, несмотря на статинотерапию, имеет место более выраженная дислипидемия, более высокие значения СРБ ($p < 0,05$) и тенденция к росту ФНО- α ($p > 0,05$). Дополнительное применение левотирокина привело к достоверному снижению уровня общего холестерина ($p = 0,011$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,025$), к высокодостоверному снижению уровней СРБ и ФНО- α ($p < 0,001$).

Выводы. Комбинированная терапия, включающая статины и левотироксин, приводит к более значимому, чем статины без применения заместительной терапии улучшению липидного профиля, снижению признаков системного воспаления и в совокупности положительно влияет на суммарный кардиоваскулярный риск у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; сахарный диабет 2 типа; субклинический гипотиреоз; липидный обмен; статины; левотироксин

Підвищений інтерес до субклінічного гіпотиреозу (СГТ) обумовлений тим, що поширеність цього захворювання набагато вище, ніж поширеність маніфестного гіпотиреозу [1]. Європейська тиреоїдна асоціація пропонує розрізняти легке підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) ($4\text{--}10 \text{ мОд/л}$) і більш виражене підвищення (понад 10 мОд/л) [2]. Впродовж останніх 10 років були опубліковані результати декількох досліджень, які продемонстрували асоціацію СГТ і серцево-судинних подій, включаючи серцево-судинну смертність [3, 4]. Так, у метааналізі N. Rodondi et al., що об'єднав дані більше 55 тис. хворих, виявлено, що ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертності корелював з рівнем ТТГ і підвищувався у хворих з $\text{TTH} > 7 \text{ мОд/л}$ [3].

Існує значна кількість робіт, в яких були досліджені порушення ліпідного обміну ліпідів при СГТ [5]. Однак існують роботи, що не підтверджують порушення ліпідного спектра при СГТ [6], або які виявили дисліпідемію тільки при знач-

ному підвищенні ТТГ (більше 10 мОд/л) [7]. Статини на теперішній час є одними з найбільш часто призначуваних препаратів в силу доведеної високої ефективності в плані корекції дисліпідемії та профілактики кардіоваскулярних подій. Однак застосування цих препаратів в середньо-терапевтичних дозах не завжди супроводжується досягненням цільових рівнів ліпідів, що асоціюється з незначним впливом на зниження загального рівня кардіоваскулярного ризику (КВР). Крім того, існують поодинокі публікації, в яких є інформація про можливий зв'язок гіпотиреозу, в тому числі і субклінічного, з розвитком непереносимості статинів [8].

В існуючих сучасних європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом є досить чіткі рекомендації відносно тактики та ведення пацієнтів старше 80-85 років, вагітних жінок і молодих осіб [9], але багатьма авторами наукових робіт відзначається, що до теперішнього часу в зв'язку з недостатнім рівнем доказовості немає достатньо чітких

рекомедацій щодо ведення пацієнтів з рівнем ТТГ між верхньою межею контрольного діапазону та 10,0 мМО/л, але наявності високого КВР [10, 11]. У зв'язку з великою кількістю епідеміологічних досліджень, в яких містяться дані відносно підвищення частоти серцево-судинних подій і смертності у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом [12], закономірно виникає питання, чи може тривале застосування левотироксину знизити КВР або зменшити симптоми гіпотиреозу?

Таким чином, на цей момент накопичено досить багато даних про негативний вплив СГТ на серцево-судинну систему і збільшення смертності від серцево-судинних подій у хворих з підвищеним рівнем ТТГ. З іншого боку, даних про вплив замісної терапії в поєднанні зі статинотерапією на ліпідний профіль при СГТ, особливо у пацієнтів високого КВР при поєднанні з патологією, що включає найбільш часті захворювання у пацієнтів похилого віку – артеріальну гіпертензію (АГ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т), явно недостатньо. Крім того, до теперішнього часу немає достатньо чіткого розуміння про призначення замісної терапії пацієнтам з рівнями ТТГ менше 10,0 мМО/мл, з урахуванням не тільки віку, але й КВР.

Мета дослідження. Оцінити вплив комбінованої терапії статинами та левотироксином на стан ліпідного обміну та загальний кардіоаскулярний ризик у пацієнтів з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи

У дослідження включено 67 пацієнтів (17 чоловіків та 50 жінок) у віці від 44 до 75 років з гіпертонічною хворобою II стадії (тривалість захворювання – $10,2 \pm 3,6$ роки), ЦД2Т (тривалість захворювання – $4,3 \pm 2,4$ роки) та діагностованим СГТ. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, ЦД 1 типу, наявністю ускладнень цукрового діабету та іншими ендокринологічними порушеннями, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця або важкими супутніми хронічними захворюваннями. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження також були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літію, прийом препаратів, що містять естрогени, вагітність, пацієнти з раніше встановленим діагнозом маніфестного гіпотиреозу або СГТ, які отримують терапію, пацієнти після хірургічного лікування щитоподібної залози (ЩЗ).

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013) [13]. Діагноз СГТ ставився згідно з реко-

медаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (ЕТА) [9], а діагноз ЦД2Т ставився згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (the American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (the European Association for the Study of Diabetes) (2015) [14]. На тлі дієтичних рекомендацій всі пацієнти не менше 6 місяців до включення в дослідження в індивідуально підібраних дозах отримували базисну терапію згідно з міжнародними і національними рекомендаціями щодо ведення хворих з відповідною патологією [13, 14]. Всі хворі приймали статини (аторвастатин 20 мг/добу або розувастатин 10 мг/добу) щонайменше впродовж одного року до включення в дослідження. Після визначення рівня ТТГ пацієнтам з рівнем ТТГ більше 6,0 мМОд/мл ($n = 29$) додатково був призначений левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 50 мкг/добу з поступовим титруванням дози (крок титрування 21 день) до досягнення еутиреозу. Після спостереження впродовж року 24 (82,76 %) пацієнти завершили дослідження.

Всім пацієнтам проводилося вимірювання показників ліпідного обміну (рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької (ХС ЛПДНЩ) щільності) за стандартними методами. Концентрацію С-реактивного протеїну (СРП, реактиви «Бест Діагностік», Україна) та фактора некрозу пухлин- α – ФНП- α (реактиви АО «Вектор-Бест», Росія) як маркерів неспецифічного запалення на щесерце в сироватці крові досліджували імуноферментним методом. З метою верифікації діагнозу СГ визначалася концентрація тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (ТЗв.) та вільного тироксину (Т4в.) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна), ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ на апараті «LOGIQ5».

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0. Якісні дані були представлені у вигляді процентних часток; кількісні – у вигляді середнього і стандартної помилки ($M \pm m$). Перевірка значущості відмінностей двох груп здійснювалася за t-критерієм Стьюдента. Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і Наказу МОЗ України від

Таблиця 1

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну та маркерів системного запалення в залежності від рівня тиреотропного гормону

Показник	ТТГ до 6,0 мкМОд/мл (n = 38)	ТТГ більше 6,0 мкМОд/мл (n = 29)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,25 ± 0,23	5,88 ± 0,26*
Тригліцериди, ммоль/л	1,92 ± 0,18	2,15 ± 0,21
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	1,31 ± 0,34	1,15 ± 0,11
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	3,19 ± 0,28	3,62 ± 0,16*
Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, ммоль/л	0,78 ± 0,06	0,92 ± 0,11
СРП, мг/л	8,12 ± 0,33	9,01 ± 0,48*
ФНП-α, пг/мл	12,32 ± 0,83	13,46 ± 0,61

Примітка. СРП – С-реактивний протеїн; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α; * – p < 0,05.

23.09.2009 року № 690. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу». Дослідження було схвалено комісією з біоетики при Харківському національному медичному університеті відповідно до принципів, викладених у Гельсінкській декларації.

Результати та їх обговорення

На теперішній час багато авторів сходяться на думці, що навіть мінімальне підвищення концентрації ТТГ тягне за собою значні відхилення в роботі серцево-судинної системи [1]. Також існують роботи, що демонструють значення рівня ТТГ 6-7 мкМОд/мл як порогове в

плані ризику розвитку серцево-судинних подій [1, 15]. У раніше опублікованих роботах нами було показано, що при наявності поєданого перебігу коморбідних станів, що включає АГ, ЦД2Т та СГТ, більш низькі рівні ТТГ можуть мати суттєве значення [16]. Виходячи з вищезазначеного, нами були проаналізовані рівні показників ліпідного обміну і маркерів системного запалення при значеннях ТТГ до 6,0 мкМОд/мл та більше 6,0 мкМОд/мл (табл. 1).

Порівняльний аналіз показав, що недивлячись на застосування статинів у пацієнтів з рівнем ТТГ > 6,0 мкМОд/мл, виникає більш виражена дисліпідемія, що супроводжується більш високими значеннями проатерогенних фракцій і зниженням антиатерогенних фракцій, хоча достовірні відмінності були отримані тільки для ЗХС (p < 0,05) та ХС ЛПНЩ (p < 0,05).

Відомо, що одним із загальних патогенетичних механізмів розвитку ССЗ та ЦД2Т є уповіль-

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну та маркерів хронічного запалення на тлі комбінованої терапії статинами та левотироксином

Показник	До лікування левотироксином (n = 29)	Через 12 місяців спостереження (n = 24)	Значимість (p)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,88 ± 0,14	5,48 ± 0,12	p = 0,011
Тригліцериди, ммоль/л	2,15 ± 0,21	2,26 ± 0,33	p = 0,067
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	3,62 ± 0,16	3,29 ± 0,11	p = 0,025
Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, ммоль/л	0,92 ± 0,11	0,64 ± 0,07	p = 0,035
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	1,15 ± 0,11	1,25 ± 0,09	p = 0,096
СРП, мг/л	9,01 ± 0,48	7,79 ± 0,55	p < 0,001
ФНП-α, пг/мл	13,46 ± 0,53	12,42 ± 0,44	p < 0,001

Примітка. СРП – С-реактивний протеїн; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α.

нене запалення в інтимі судин, відображенням якого може бути рівень СРП та ФНП- α . Багато дослідників відзначають, що рівень СРП асоціюється з прогресуванням атеросклерозу і розвитком серцево-судинних ускладнень [17]. Крім того, одним з плеотропних ефектів статинів вважається протизапальний. Розподіл пацієнтів за пороговим рівнем ТТГ – 6,0 мкМОд/мл продемонстрував наявність достовірно більш високих значень СРП ($p < 0,05$) та тенденцію до зростання ФНП- α ($p > 0,05$), що свідчить про більш високий ризик серцево-судинних подій у даної категорії хворих, незважаючи на статинотерапію.

Додаткове застосування левотироксину привело до достовірного зниження рівнів ЗХС ($p = 0,011$) і ХСЛПНЩ ($p = 0,025$). Рівні ТГ, ХСЛПВЩ і ХСЛПДНЩ практично не змінювалися. Зазначалося високодостовірне зниження рівнів СРП і ФНП- α ($p < 0,001$) (табл. 2). Ці дані збігаються з результатами робіт, в яких було виявлено поліпшення ліпідного профілю і зниження СРП при комбінованому лікуванні статинами та замісною терапією пацієнтів з СГТ [18].

Питання корекції дисліпідемії при СГТ залишається досить складним. У цьому дослідженні наявність у пацієнтів ЦД2Т з можливим погіршенням вуглеводного контролю на тлі статинотерапії, з одного боку, та СГТ з підвищеним ризиком гіпотиреоїдних міопатій в порівнянні з особами з нормальною функцією ЩЗ, з іншого боку, не дають можливості використовувати високі дози статинів. Також приводом для призначення левотироксину при наявності дисліпідемії можуть бути дані досліджень, які свідчать про те, що ефекти статинів можуть частково залежати

ти від функціонального стану ЩЗ [18]. Але застосування левотироксину також має свої обмеження, оскільки критерієм достатності призначеної дози є досягнення еутиреоїдного стану, а не досягнення цільових рівнів ліпідів, що за даними досліджень не завжди вдається [19]. Так, у нашому дослідженні з використанням комбінованої терапії цільових рівнів ліпідів досягли 63,54 % пацієнтів, що на 12 % вище, ніж із залученням ізольованої статинотерапії. Крім того, додаткове призначення левотироксину привело до зниження рівня СРП та ФНП- α (у 79,17 % та 87,5 % пацієнтів відповідно).

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу була діагностована атерогенна дисліпідемія, ступінь якої залежить від рівня ТТГ.

2. Наявність значного підвищення проатерогенних фракцій ліпідів на тлі збільшення рівнів маркерів системного запалення при рівні ТТГ понад 6 мкОД/мл дозволяє розцінювати даний рівень як пороговий, що впливає на кардіоваскулярний ризик у осіб з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та з субклінічним гіпотиреозом.

3. Комбінована терапія, що включає застосування статинів та левотироксину, приводить до більш значущого, ніж статинотерапія без застосування замісної терапії поліпшення ліпідного профілю, зниження ознак системного запалення, що в сукупності позитивно впливає на сумарний кардіоваскулярний ризик у даної категорії хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Шестакова, П. П. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему / П. П. Шестакова // Рус. мед. журн. – 2016. – № 1. – С. 6–8.
2. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу европейской тиреоидной ассоциации 2013 года / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидол. – 2013. – № 9 (4). – С. 10–14.
3. Thyroid studies collaboration: subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W. P. den Elzen, D. C. Bauer et al. // JAMA. – 2010. – № 304. – P. 1365. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
4. Субклинический гипотиреоз как одно из причин дислипидемии / А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, Е. С. Дробышева, А. А. Феськова // Клиническая медицина. – 2015. – № 1. – С. 13–17.
5. Pearce, E. N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism / E. N. Pearce // J. Clin. Endocr. – 2012. – № 97 (2). – P. 326–333. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2532>
6. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipo-protein profile : results from a large cross-sectional study / S. Tognini, A. Polini, G. Pasqualetti et al. // Thyroid. – 2012. – № 22. – С. 1096–1103. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0013>
7. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism / A. Hernández-Mijares, A. Jover, L. Bellod et al. // Clin. Endocr. (Oxf.). – 2013. – № 78 (5). – P. 777–782. <https://doi.org/10.1111/cen.12064>
8. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance / C. D. Robison, T. L. Bair, B. D. Horne et al. // J. Clin. Lipidol. – 2014. – № 8 (4). – P. 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.005>
9. 2013 ETA Guideline : Management of Subclinical Hypothyroidism / S. H. S. Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas et al. // Eur. Thyroid J. – 2013. – № 2. – P. 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
10. Redford, C. Subclinical hypothyroidism : Should we treat? / C. Redford, B. Vaidya // Post Reprod Health. – 2017. – № 23. – С. 55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>

11. Biondi, B. Subclinical Hypothyroidism : A Review / B. Biondi, A. Cappola, D. Cooper // JAMA. – 2019. – № 322. – С. 153–160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
12. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality / S. Razvi, J. U. Weaver, T. J. Butler, H. S. Pears // Arsh. Intern. Med. – 2012. – № 172. – P. 811–818. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1159>
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // J. Hypertens. – 2013. – № 31. – P. 1281–1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
14. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015 : A Patient-Centered Approach : Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse et al. // Diabetes Care. – 2015. – № 38. – P. 140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
15. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors : a PreCIS database study / C. McQuade, M. Skugor, D. M. Brennan et al. // Thyroid. – 2011. – № 21. – P. 837–843. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0298>
16. Nemtsova, V. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity : focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism / V. Nemtsova, O. Bilovol, A. Shalimova // Arterial Hypertension. – 2019. – № 23. – P. 98–104. <https://doi.org/10.5603/AH.a2019.0006>
17. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция / Р. И. Стрюк, М. И. Свиридова, А. М. Мкртумян, А. А. Голикова // Клини. мед. – 2016. – № 94. – P. 683–687.
18. Krysiak, R. Different effects of atorvastatin on metabolic and cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic women with normal thyroid function and subclinical hypothyroidism / R. Krysiak, W. Gilowski, B. Okopien // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2015. – № 123. – P. 182–186. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396886>
19. Рымар, Д. Назначение статинов у пациентов с гипотиреозом : возможные риски / О. Д. Рымар, С. В. Мустафина, Ю. А. Малышенко // Атеросклероз. – 2012. – № 2. – С. 32–38.

References

1. Shestakova, P. P. (2016). *Russkii meditsinskii zhurnal (RMZh)*, 1, 6–8.
2. Fadeev, V. V. (2013). *Klinicheskaja i eksperimentalnaja tireoidologija*, 9(4), 10–14.
3. Rodondi, N., den Elzen, W. P. J., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., ... Thyroid Studies Collaboration, for the. (2010). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, 304(12), 1365. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
4. Budnevskii, A. V., Kravchenko, A. Ia., Drobysheva, E. S., & Feskova, A. A. (2015). *Klinicheskaja medicina*, 93(1), 13–17.
5. Pearce, E. N. (2012). Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(2), 326–333. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2532>
6. Tognini, S., Polini, A., Pasqualetti, G., Ursino, S., Caraccio, N., Ferdeghini, M., & Monzani, F. (2012). Age and Gender Substantially Influence the Relationship Between Thyroid Status and the Lipoprotein Profile: Results from a Large Cross-Sectional Study. *Thyroid*, 22(11), 1096–1103. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0013>
7. Hernández-Mijares, A., Jover, A., Bellod, L., Bañuls, C., Solá, E., Veses, S., ... Rocha, M. (2013). Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, 78(5), 777–782. <https://doi.org/10.1111/cen.12064>
8. Robison, C. D., Bair, T. L., Horne, B. D., McCubrey, R. O., Lappe, D. L., Muhlestein, J. B., & Anderson, J. L. (2014). Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(4), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.005>
9. Pearce, S. H. S., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J.-L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, 2(4), 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
10. Redford, C., & Vaidya, B. (2017). Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reproductive Health*, 23(2), 55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>
11. Biondi, B., Cappola, A. R., & Cooper, D. S. (2019). Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*, 322(2), 153. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
12. Razvi, S., Weaver, J. U., Butler, T. J., & Pearce, S. H. S. (2012). Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Archives of Internal Medicine*, 172(10). <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1159>
13. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., ... Zannad, F. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 31(7), 1281–1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
14. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., ... Matthews, D. R. (2014). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
15. McQuade, C., Skugor, M., Brennan, D. M., Hoar, B., Stevenson, C., & Hoogwerf, B. J. (2011). Hypothyroidism and Moderate Subclinical Hypothyroidism Are Associated with Increased All-Cause Mortality Independent of Coronary Heart Disease Risk Factors: A PreCIS Database Study. *Thyroid*, 21(8), 837–843. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0298>
16. Nemtsova, V., Bilovol, O., Shalimova, A. (2019). Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension*, 23(2), 98–104. <https://doi.org/10.5603/AH.a2019.0006>

17. Stryuk, R. I., Sviridova, M. I., Mkrtyumyan, A. M., Golikova, A. A. (2016). *Klinicheskaya meditsina*, 94, 683–687.
18. Krysiak, R., Gilowski, W., & Okopien, B. (2015). Different Effects of Atorvastatin on Metabolic and Cardiovascular Risk Factors in Hypercholesterolemic Women with Normal Thyroid Function and Subclinical Hypothyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 123(03), 182–186. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396886>
19. Rymar, O. D., Mustafina, S. V., Malysenko, Iu. A. (2012). *Ateroskleroz*, 2, 32–38.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Немцова В. Д., кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>). E-mail: valeriyaukr.net

Nemtsova V. D., Candidate of Medicine (Ph.D), associate professor of the Clinical Pharmacology and Internal Medicine Department, Kharkiv National Medical University (<https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>). E-mail: valeriyaukr.net

Немцова В. Д., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины, Харьковский национальный медицинский университет (<https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>). E-mail: valeriyaukr.net

Євтушенко О. М., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>). E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Ievtushenko O. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor of the Department of Pharmaceutical Marketing and Management, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>). E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Євтушенко Е. Н., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического маркетинга и менеджмента, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>). E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Чайковська В. В., доктор медичних наук, професор кафедри паліативної та хоспісної медицини, НМАПО імені П. Л. Шупика, член Експертної ради з паліативної медицини та геріатрії МОЗ України (<https://orcid.org/0000-0003-0066-0925>)

Chaikovska V. V., Doctor of Medicine (Dr. habil), professor of the Department of Palliative and Hospice Medicine, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik, member of the Expert Council on Palliative Medicine and Geriatrics of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-0066-0925>)

Чайковская В. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры паллиативной и хосписной медицины НМАПО имени П. Л. Шупика, член Экспертного совета по паллиативной медицине и гериатрии МЗ Украины (<https://orcid.org/0000-0003-0066-0925>)

Адреса для листування: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.

Тел.: +38 0504068123. E-mail: valeriyaukr.net

Mailing address: 4, Nauki av., Kharkiv, 61022, Ukraine, Kharkiv National Medical University, Clinical Pharmacology and Internal medicine Department. Tel.: +38-050-406-8123. E-mail: valeriyaukr.net

Адрес для переписки: 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины ХНМУ.

Тел.: +38 0504068123. E-mail: valeriyaukr.net
