

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И ВЛИЯНИЕ ЕЕ НА ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

К.М. КОШУМБАЕВА, Ш.М. ИСМАИЛОВА, А.Н. БЕРКИМБАЕВА,
З.И. САЛИХОВА, К.Б. ТЛЕУЖАНОВА, В.И. ГОРБАНЕВА, Л.Ф. МОРОЗОВА
Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК,
г. Алматы

В последние годы распространенность заболеваний щитовидной железы, в том числе с синдромом тиреотоксикоза (ТТ), имеет явную тенденцию к росту, особенно среди лиц трудоспособного возраста.

К основным кардиальным проявлениям при ТТ относятся нарушения ритма сердца (НРС), из которых наиболее часто встречаются фибрилляция предсердий (ФП) и синусовая тахикардия (СТ). В развитии НРС ведущее значение придают токсическому воздействию на миокард тиреоидных гормонов и повышению симпатического тонуса вегетативной нервной системы [1, 2, 3, 4].

С начала 80-х годов фармакотерапия тиреотоксикоза не претерпела принципиальных изменений, а бета-адреноблокаторы (БАБ) стали, практически, обязательным компонентом комплексного лечения этого заболевания. Многие годы из БАБ применялся неселективный короткодействующий пропранолол (обзидан, анаприлин), при назначении которого не всегда удавалось достичь оптимальных доз из-за развития побочных действий, особенней метаболита препарата, необходимости многократного приема в течение суток; наряду с этим нередко применение неселективных БАБ было ограничено из-за наличия противопоказаний.

С появлением на фармацевтическом рынке кардиоселективных БАБ, расширились возможности сочетанного использования их с тиреостатиками [5, 6]. Имеются единичные сообщения, где показан положительный эффект комбинированной терапии тиамазолом и бисопрололом при ТТ, постоянно проводится поиск эффективных методов лечения ТТ, осложненного НРС.

На наш взгляд, для контроля НРС, возникших на фоне ТТ, перспективным может оказаться самый кардиоселективный БАБ нового поколения небиволол, обладающий липофильными свойствами, действие которого сохраняется в течение 24 часов и более. В доступной литературе мы не нашли сведений о применении его при НРС у больных с ТТ.

Цель исследования – изучение клинической эффективности комбинированной терапии (тиамазол + небиволол), влияния ее на структурно-функциональное состояние сердца у больных тиреотоксикозом, осложненным фибрилляцией предсердий

Материал и методы

Под наблюдением находилось 28 пациентов (мужчин – 12, женщин – 16, средний возраст $51,2 \pm 1,7$ года) с диффузно-токсическим зобом (ДТЗ), тиреотоксикозом тяжелой и средней степеней тяжести (в стадии декомпенсации); длительность заболевания колебалась от 1 года до 22 лет, с впервые выявленным ДТЗ, было 3 пациента. Связь возникновения НРС с дебютом ДТЗ была установлена четко: у 7 лиц, наряду с ДТЗ диагностирована ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК, в том числе у 1 – постинфарктный кардиосклероз, у 1 – хронический обструктивный бронхит, в стадии ремиссии.

Первичное обследование проводилось в отделении НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. После выписки пациенты регулярно наблюдались эндокринологом и кардиологом. Эндокринолог осуществлял контроль за структурно-функциональным состоянием щитовидной железы, им регулировалась тиреостатическая терапия (тиамазол). Следует отметить, что, если исследуемые поступали в институт с адекватно подобранной дозой тиамазола, то небиволол назначался сразу; в тех случаях, когда необходимые дозы тиреостатика подбирались со дня поступления в стационар, то в первые 7-10 дней больной принимал тиамазол (контрольный период) и только при отсутствии положительной динамики со стороны НРС, добавляли небиволол (небилет), а также аспирин кардио (100-300 мг).

Всем больным при госпитализации неоднократно (а в ходе подбора индивидуальных доз препаратов – несколько раз в сутки) регистрировалась ЭКГ, затем ЭКГ записывали ежемесячно, в течение 3 и более месяцев. У 11,5% лиц выполнялось также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Эхокардиография (ЭхоКГ) в контрольном периоде проведена всем пациентам, а при завершении исследования – 23. ЭхоКГ выполняли на аппарате «Vivit 3». Анализировались следующие показатели: переднезадний размер левого предсердия (ЛП); диаметр правого желудочка (ПЖ); конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объемы (КСР, КДР, КСО, КДО) левого желудочка (ЛЖ); индексированные КСО и КДО (КСИ и КДИ); ударный объем (УО) и ударный индекс (УИ); фракция выброса (ФВ); относительные изменения внутреннего размера полости левого желудочка на протяжении сердечного цикла (% S); минутный объем сердца (МОС); сердечный индекс (СИ).

Для статистической обработки материала использовали методы парной и непарной t-статистик с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При поступлении больных в клинику института нами проведен тщательный анализ жалоб, анамнеза болезни и ее течения с попыткой определить возможные причины рецидивов ДТЗ. Ведущими жалобами пациентов при исходном обследовании были: выраженные ощущения сердцебиения, потливость, снижение массы тела, раздражительность, быстрая утомляемость, одышка. Сбор анамнеза показал низкую приверженность больных к лечению, т.к. они нерегулярно принимали лекарства, причем самостоятельно могли прекратить их прием на любом этапе; наряду с этим врачи (терапевты и эндокринологи) сельских регионов необоснованно, без контроля тиреоидного статуса, изменяли схему терапии, подобранную в республиканских или областных медицинских учреждениях. Даже в настоящем исследовании в 5 случаях мы отмечали такие нарушения, из-за которых в ходе длительного наблюдения были повторные госпитализации в клинику института и коррекция тактики ведения пациентов.

Начальная доза тиамазола составила 30 мг, небиволола 1,25-2,5 мг в сутки. Небиволол назначался однократно утром, при необходимости доза постепенно повышалась в зависимости от реакции частоты сердечных сокращений и АД. Максимальные суточные дозы небиволола представлены в таблице 1.

Таблица 1

Суточные дозы небиволола при ФП у больных с тиреотоксикозом

| Суточная доза небиволола (мг) | Фибрилляция предсердий | |
|-------------------------------|------------------------|------|
| | абс. число больных | % |
| 1,25 | 0 | 0 |
| 2,5 | 8 | 28,6 |
| 3,75 | 1 | 3,6 |
| 5,0 | 17 | 60,7 |
| 7,5 | 2 | 7,1 |

Не всегда удавалось завершить индивидуальный подбор адекватных доз небиволола до выписки пациента, поэтому он продолжался амбулаторно. В течение, как минимум, 3 месяцев наблюдения постоянно проводилась коррекция суточной дозы препарата. Через 25-30 дней комбинированной терапии, в ряде случаев (по мере улучшения или нормализации тиреоидного статуса) появлялась возможность снижения дозы небиволола до поддерживающих (1,25-2,5 мг).

У 21 пациента установлена длительно существующая ФП (как минимум в течение последнего года), у 5 – преходящие эпизоды этой аритмии, у остальных двух (женщины) – приступы ФП чередовались с выраженной брадикардией и эпизодами остановки синусового узла (по данным серии ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру) с предсинкопе, т.е. диагностирован синдром слабости синусового узла (СССУ). Из анамнеза выяснено, что у этих женщин на фоне длительно существующей ДТЗ ранее возникали частые пароксизмы ФП, а в последний год стали регистрироваться признаки СССУ. Регулярно проводимая тиреостатическая терапия не приводила к устранению вышеуказанных видов аритмий, что значительно ухудшало качество и прогноз их жизни. В связи с этим им был имплантирован электрокардиостимулятор, затем назначен небиволол для контроля ФП. В дальнейшем эпизоды ФП прекратились, гемодинамика была стабильной (одна пациентка продолжает оставаться на поддерживающих дозах комбинированной терапии, другой – небиволол через 3 недели отменен, т.к. на фоне хронического обструктивного бронхита отмечалось ухудшение бронхиальной проходимости, по данным спирографии, назначен изоптин).

У 5 больных (с преходящими приступами ФП) в течение 3-6-месячного амбулаторного наблюдения эпизоды аритмии полностью прекратились. Что же касается наиболее многочисленной части исследуемых (с длительно существующей ФП), то следует отметить, что у них при монотерапии тиамазолом наблюдалась стабильная тахикардия (максимальная ЧСС, в среднем, составила 156,4±6,0, минимальная – 85,2±3,2 и средняя – 123,61±4,0 в минуту). Через 1-2 месяца после добавления небиволола у 5 пациентов восстановился синусовый ритм с ЧСС от 64 до 74 в минуту (в среднем 66,6±1,9), причем он сохраняется длительное время на фоне достижения медикаментозной компенсации ТТ и приема поддерживающей сочетанной терапии. Динамика ЧСС у 14 (87,5%) из оставшихся 16 пациентов с длительно существующей ФП отражена в таблице 2. Как видно из таблицы, к завер-

Динамика ЧСС у больных с длительно существующей ФП при тиреотоксикозе на фоне комбинированной терапии (M±m)

| Показатель | Контрольный период | Тиамазол + небиволол (3 мес) | P |
|------------------|--------------------|------------------------------|--------|
| максимальная ЧСС | 157,3±7,0 | 108,0±3,9 | <0,001 |
| минимальная ЧСС | 86,3±3,2 | 58,9±1,9 | <0,001 |
| средняя ЧСС | 124,8±4,6 | 80,6±2,1 | <0,001 |

шению 3-х месячного амбулаторного этапа лечения регистрируется достоверное урежение изучаемых средних величин ЧСС (максимальной, минимальной и средней), причем уже на 6-8 сутки назначения оптимальных доз небиволола появляется положительный эффект (улучшение общего состояния больных, уменьшение ЧСС). Оценка индивидуальных значений ЧСС показала, что у всех 14 лиц удалось добиться стабильной нормосистолии через 2-4 недели от начала лечения, которая сохранялась весь период наблюдения. Эндокринологи констатировали достижение и стойкой медикаментозной компенсации ДТЗ. У 2 из 16 (12,5%) пациентов желаемого результата через месяц терапии получено не было (средняя ЧСС свыше 95 в минуту), им дополнительно назначен дигоксин (0,025 мг в сутки), что позволило достичь нормосистолии. Следует отметить, что исходно у этих 2 исследуемых отмечались низкая фракция выброса левого желудочка (ниже 45%), увеличение его конечно-диастолического размера (клинически – одышка при незначительной физической нагрузке), длительный анамнез ДТЗ, в том числе у одного в сочетании с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом. В этих случаях мы посчитали целесообразным назначение комбинации небольших доз небиволола и дигоксина с тиреостатиком.

Итак, к завершению исследования (при достижении лабораторного эутиреоза) регистрировалась положительная динамика течения ФП, но изменения оказались неоднородными: у 7 больных с преходящими приступами тахикардии (в том числе у 2 лиц с СССУ и имплантированными кардиостимуляторами) они полностью прекратились, у 5 пациентов с исходно устойчивой ФП восстановился синусовый ритм, у 14 – тахисистолическая форма ФП стабильно перешла в нормосистолическую.

Динамика показателей структурно-функционального состояния сердца в ходе длительного наблюдения (3 месяца и более) статистически проанализирована у 13 лиц с длительно существующей ФП, у которых тахисистолическая ее форма перешла в нормосистолическую. Исходно (до назначения лечения) передне-задний размер ЛП, диаметр ПЖ, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объемы, ударный объем левого желудочка, МОС и СИ заметно превышали нормальные возрастные значения. Инотропная функция ЛЖ была снижена (ФВ – 52,6±2,7%). При анализе индивидуальных величин ФВ выявлено, что у 5 больных этот показатель оказался ниже 50%, у 6 – ниже 60% и только у 2 (15,4%) был в пределах нормы. Необходимо указать, что у 4 из 13 исследуемых с длительно существующей ФП, наряду с ДТЗ, диагностирована сопутствующая патология сердца (ИБС, в том числе у 1 – постинфарктный кардиосклероз).

На фоне комбинированной фармакотерапии в группе лиц с постоянной ФП (при достижении стабильной

нормосистолии) произошло достоверное уменьшение средних значений МОС и СИ, заметное увеличение показателей сократительной способности ЛЖ, причем ФВ к концу срока наблюдения была нормальной уже у 8 (61,5%) из 13 пациентов. Не зафиксировано отрицательной динамики и остальных параметров структурно-функционального состояния сердца. Анализ данных гемодинамического обследования (без статистической обработки из-за малого числа исследуемых) был проведен у 5 больных с преходящими эпизодами ФП и у 5 – с длительной ФП, у которых в ходе сочетанной терапии восстановился синусовый ритм. У последних в контрольном периоде регистрировались умеренная дилатация ЛЖ (КДР от 5,6 до 5,8 см), снижение ФВ (от 38 до 56%), повышение МОС и СИ. После восстановления синусового ритма у всех наблюдались положительная динамика ряда параметров (уменьшение КДР, КСР, КДО, КСО, увеличение ФВ), а также нормализация МОС и СИ. Что же касается 5 человек с преходящими приступами ФП, то существенных изменений большинства исходно нормальных показателей структурно-функционального состояния сердца не произошло. У 3 из 5 лиц с исходно повышенной ФВ (>73%) зарегистрирована нормализация этого параметра (от 60 до 68%), у одного – со сниженной и у одного – с нормальной ФВ – динамики не отмечено.

Анализ литературных источников показал, что имеют место некоторые разногласия, касающиеся направленности изменений ряда гемодинамических параметров при тиреотоксикозе; единогласие прослеживается в оценке динамики МОС, СИ, ЧСС (увеличение), общего периферического сопротивления (уменьшение) [1, 2, 3, 4]. Противоречивость литературных данных, по всей видимости, связана с тем, что некоторые авторы изучали особенности центральной и внутрисердечной динамики при ТТ без учета характера нарушений ритма сердца, возникающих при этом заболевании, наличия или отсутствия сопутствующей патологии, срока давности развития ДТЗ и состояния тиреоидного статуса.

Подводя итог анализу результатов, полученных нами при изучении структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ТТ, следует отметить, что при длительно существующей ФП отмечались дилатация левых отделов сердца, правого желудочка, увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров и объемов ЛЖ, повышение МОС и СИ, снижение сократительной способности сердца. На фоне комбинированного применения тиамазола и небиволола наблюдаются значительное снижение МОС и СИ, улучшение инотропной функции ЛЖ, значимых изменений остальных гемодинамических показателей не происходит, что также может быть расценено как положительный результат у этой категории лиц, т.к. не усугубляются процессы ремоделирования сердца.

Таким образом, использование небиволола в сочетании с тиреостатиком позволяет эффективно контролировать фибрилляцию предсердий у больных тиреотоксикозом.

Стабильная нормализация частоты сердечных сокращений, МОС (при достижении устойчивого эутиреоза) сопровождается положительной динамикой структурно-функционального состояния сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурумкулова Ф.Ф., Котова Г.А., Герасимов Г.А. Сердечно-сосудистая система при ДТЗ. Проблемы эндокринологии. – 1995. – 41 (6): 41-5.
2. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // Consilium Medicum. – 2003. – Т.5, W 11. – С. 1-8;
3. Под ред. Бравермана Л.И. Болезни щитовидной железы. М: Медицина, 2000. – 417 с.;
4. Buchinger W., Lindner W., Miesmer M. Heart and Thyroid. Wien, 1994. – P.185-187;
5. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Русский медицинский журнал, 2005. – Том 13. – №28. – С.1927-1932;
6. Васильева Н.В. Корвитол® в комплексном лечении тиреотоксикоза // Медицина. – 2006. – №11. – С. 57-60.

ТҰЖЫРЫМ

ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫМЕН АСҚЫНҒАН ТИРЕОТОКСИКОЗҒА ШАЛДЫҚҚАН АУРУЛАРДЫ ҚҰРЫСТЫРЫЛҒАН ДӘРІЛЕРМЕН ЕМДЕУ ЖӘНЕ ОНЫҢ ЖҮРЕК – ІШЛІК ҚАНАЙНАЛЫМЫНА ТИІМДІЛІГІ

*К.М. Көшімбаева, Ш.М. Исмаилова,
Ә.Н. Беркімбаева, З.И. Салихова,
Қ.Б. Тлеужанова, В.И. Горбанева,
Л.Ф. Морозова*

Кардиология және ішкі аурулары ғылыми зерттеу институты, Алматы қ.

Авторлармен тиреотоксикозға шалдыққан аурулардың жүрекше фибрилляциясымен асқынғандарын құрастырылған дәрілермен (тиамазол+небиволол) емдеу тиімділігі және оның жүрек құрылымы мен функционалды жағдайына әсері зерттелді. Тиреотоксикозға шалдыққан ауруларға небивололды тиреостатикпен (тиамазол) бірге қолдану арқылы жүрекше фибрилляциясын тиімді бақылауға болатыны анықталды. Ұзақ уақыт болған жүрекше фибрилляциясы бар науқастардың (тұрақты эутиреозға жеткендер) синус ырғағының қалпына келуі, жүрек соғуының жиілігінің қалыпты жағдайға келуі жүрек құрылымы мен функционалды жағдайын жақсартуға болатыны анықталды.

SUMMARY

THE EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY AND ITS INFLUENCE ON INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM COMPLICATED BY ATRIAL FIBRILLATION

*K.M. Koshumbayeva, Sh.M. Ismailova,
A.N. Berkimbayeva, Z.I. Salikhova,
K.B. Tleuzhanova, V.I. Gorbaneva,
L.F. Morozova*

Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases MH, Almaty c.

The authors have studied the efficacy of combined therapy (with tiamazol and nebivolol) and its influence on the structural and functional condition of the heart in patients with hyperthyroidism complicated by atrial fibrillation. We found that nebivolol in combination with thyreostatics helps to control atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. Restoration of sinus rhythm and ventricular rate normalization in patients with long-term AF (in achieving sustainable euthyroidism) is accompanied by positive dynamics in structural and functional state of the heart.