

Комбинированное применение тиамазола и небиволола

у больных с тиреотоксикозом

Кошумбаева К.М., Молдабек Г.К., Раисова А.М., Беркимбаева А.Н., Биекенова Г.К., Ким З.Г., Исмаилова Ш.М., Ким В.Б., Аубакирова Г.А., Курбанова М.Г.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Тиамазол мен небиволол тиреотоксикоз сырқаттарға біріктіріп қолдану

Көшімбаева К.М., Молдабек Г.К., Раисова А.М., Беркімбаева Ә.Н., Биекенова Г.К., Ким З.Г., Исмаилова Ш.М., Ким В.Б., Аубакирова Г.А.,

Курбанова М.Г.

Авторлар небиволол мен тиамазолды біріктіріп қолданудың тиреотоксикоз сырқаттарға тиімді екенін көрсетті.

Көрсетілген терапия тиреотоксикоз сырқаттардың жүрек ырағының бұзылуының (жүрекіе фибрилляциясы, синусты тахикардия) тиімді бақылауға алынатынын анықтады.

Жоғарыда көрсетілген препараттарды қолдануды тоқтатуға әкелетін жағымсыз әсерлер 3,8% байқалды.

Комбинированное применение тиамазола и небиволола у больных с тиреотоксикозом

Кошумбаева К.М., Молдабек Г.К., Раисова А.М., Беркимбаева А.Н., Биекенова Г.К., Ким З.Г., Исмаилова Ш.М., Ким В.Б., Аубакирова Г.А., Курбанова М.Г.

Авторами показана целесообразность комбинированного применения небиволола с тиреостатиком у больных с тиреотоксикозом.

Установлено, что указанная терапия позволяет эффективно контролировать НРС (фибрилляция предсердий, синусовая тахикардия) при ТТ. Побочные действия препаратов, требующие их отмены, отмечались в 3,8% случаев.

В последние годы распространенность заболеваний щитовидной железы, в том числе с синдромом тиреотоксикоза (ТТ), имеет явную тенденцию к росту, особенно среди лиц трудоспособного возраста (1).

Наиболее частым и серьезным осложнением ТТ является поражение сердечно-сосудистой системы, а значимость тиреоидной патологии существенно повышается при ее сочетании с другими заболеваниями сердца (ИБС, артериальная гипертония, пороки сердца, аритмии). К основным кардиальным проявлениям при ТТ относятся нарушения ритма сердца (НРС), из которых наиболее часто встречаются фибрилляция предсердий (ФП) и синусовая тахикардия (СТ) (2,3). В развитии НРС ведущее значение придают токсическому воздействию на миокард тиреоидных гормонов и повышению симпатического тонуса вегетативной нервной системы (2,4).

С начала 80-х годов фармакотерапия тиреотоксикоза не претерпела принципиальных изменений, а бета-адреноблокаторы (БАБ) стали, практически, обязательным компонентом комплексного лечения этого заболевания (1). Многие годы из БАБ применялся неселективный короткодействующий пропранолол (обзидан, анаприлин), при назначении которого не всегда удавалось достичь оптимальных доз из-за развития побочных действий, особенностей метаболизма препарата, необходимости многократного приема в течение суток (3,5); наряду с этим нередко применение неселективных БАБ было ограничено из-за наличия противопоказаний.

В клинической практике, с появлением на фармацевтическом рынке кардиоселективных БАБ, расширились возможности сочетанного использования их с тиреостатиками. Имеются единичные сообщения, где показан положительный эффект комбинированной терапии тиамазолом и биспрололом при ТТ, постоянно проводится поиск эффективных методов лечения ТТ, осложненного НРС (6).

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 эффективности комбинированной терапии тиамазолом и небивололом у больных с тиреотоксикозом, осложненным нарушениями ритма сердца.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 52 пациента с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), тиреотоксикозом тяжелой и средней степеней тяжести (в стадии декомпенсации), из них 42 (80,8%) - лица казахской национальности. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 22 лет, с впервые выявленным ДТЗ было 3 пациента.

Исследуемые разделены на 2 группы. 1 группу составили 28 человек с различными формами ФП в возрасте от 32 до 73 лет (средний – 51,2±1,7), мужчин – 12, женщин – 16. Во 2 группу включены 24 больных (10 мужчин, 14 женщин) с синусовой тахикардией, их возраст – от 16 до 61 года (средний – 40,1±2,3). Связь возникновения НРС с дебютом ДТЗ была установлена четко. В 1 группе 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 больным 1 группы и аспирином-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.

Статистическую обработку материала проводили методом парной и непарной t- статистик с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При поступлении больных в институт, 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 институт и коррекция тактики ведения пациентов.

Среди лиц, включенных в исследование, несколько больше было женщин (57,7%), чем мужчин (42,3%). Больные 1 группы (с ФП) были старше (средний возраст – 51,2 ± 1,7 лет) лиц 2 группы – с синусовой тахикардией (средний возраст – 40,1 ± 2,3 лет). Исследуемых в возрасте 45 лет и старше в 1 и 2 группах было 23 (82,1%) и 7 (29,2%) соответственно.

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 (ЧСС) и АД. Максимальные суточные дозы небиволола в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Суточные дозы небиволола при НРС у больных с тиреотоксикозом

Сут. доза небиволола (мг)	1 группа (ФП)		2 группа (СТ)	
	абс. число больных	%	абс. число больных	%
1,25	0	0	2	8,3
2,5	8	28,6	9	37,5
3,75	1	3,6	0	0
5,0	17	60,7	13	54,2
7,5	2	7,1	0	0

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).

Приступая к анализу результатов изменений клинко-функционального состояния исследуемых на фоне сочетанного приема тиамазола и небиволола, следует отметить, что 1 пациент (с СТ) был исключен из исследования на раннем этапе из-за развития аллергической реакции (кожная сыпь с зудом). После отмены небиволола указанные явления прошли – это позволило предположить, что именно он явился причиной этих нежелательных эффектов.

В 1 группе у 21 пациента установлена постоянная ФП (как минимум в течение последнего года), у 5 – переходящие 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 переходящими приступами ФП) в течение 3-6 месячного амбулаторного наблюдения эпизоды аритмии полностью прекратились. Что же касается наиболее многочисленной части 1 группы (с постоянной 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 постоянной ФП отражена в таблице 2.

Таблица 2. Динамика ЧСС у больных с постоянной ФП при тиреотоксикозе на фоне комбинированной терапии (М±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

Как видно из таблицы 2, к завершению 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 комбинацию небольших доз небиволола и дигоксина с тиреостатиком.

В ходе длительного наблюдения у 1 из 16 лиц с постоянной ФП при очередной контрольной регистрации ЭКГ обнаружено трепетание предсердий I типа, «истмус-зависимое»; ему и еще одному пациенту с постоянной ФП на фоне устойчивого эутиреоза и сохраняющейся нормосистолии успешно выполнена закрытая катетерная радиочастотная абляция. Синусовый ритм у этих больных регистрируется до настоящего времени.

Во 2 группе исследуемых, с синусовой тахикардией, исходная ЧСС, в среднем, составила 100,4 ± 2,7 в минуту (индивидуальные значения варьировали от 88 до 130 уд/мин), причем у 9 человек ЧСС была более 100 в минуту, у 11 – более 90 в минуту, у 4 – от 88 до 90 в минуту. На 6-8 сутки комбинированной терапии (тиамазол+небиволол) средняя ЧСС в группе достоверно уменьшилась до 78,8 ± 3,0 в минуту, оставаясь через 3 месяца на достигнутом уровне (78,5 ± 3,0 в минуту). Оценка индивидуальных данных показала, что к

завершению запланированного срока исследования (3 мес.) у 4 пациентов ЧСС оставалась в пределах 90-98 в минуту, причем у 2 лиц это наблюдалось на фоне нормализации тиреоидного статуса (проведена коррекция дозы небиволола), у двух – на фоне существенного снижения свободного Т3, свободного Т4 и повышения ТТГ, хотя полной нормализации показателей достигнуто не было (им также проведена коррекция терапии).

На фоне терапии тиамазолом и небивололом отмечалось незначительное снижение средних значений систолического и диастолического АД в обеих группах (таблица 3).

Таблица 3. Динамика АД при комбинированной терапии (М±м)

Группы	АД систолическое			АД диастолическое		
	Исход	Тиамазол + Небиволол	P	исход	Тиамазол + Небиволол	P
1 группа (ФП)	131,4 ± 6,1	123,6 ± 4,3	<0,05	83,2±3,5	79,3±2,9	<0,05
2 группа (СТ)	125,0±3,1	121,5±2,8	>0,05	81,0±1,5	77,0±1,3	<0,05

В контрольном периоде (до начала приема изучаемых препаратов) повышенные цифры систолического (>140 мм.рт.ст.) и диастолического (>90 мм.рт.ст) АД отмечались у 4 и 1 пациентов 1 и 2 групп соответственно; в ходе длительного наблюдения у всех вышеуказанных лиц произошла стабильная нормализация АД.

Резюмируя, следует отметить, что во 2 группе (с синусовой тахикардией), как и ожидалось, у подавляющего большинства исследуемых (82,6%) на фоне комбинированной терапии (тиамазол+небиволол) произошла устойчивая медикаментозная компенсация ДТЗ и нормализация ЧСС.

В 1 группе, в целом, к завершению исследования (при достижении лабораторного эутиреоза), регистрировалась по-

ложительная 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. Итого в 1 группе стабильный синусовый ритм достигнут у 12 (42,8%) из 28 больных, у 14 (50%) - наблюдается нормо-систолическая форма ФП (из них 2 пациентам, в дальнейшем выполнена радиочастотная абляция).

Таким образом, применение небиволола в сочетании с тиреостатиком позволяет эффективно контролировать НРС (фибрилляция предсердий, синусовая тахикардия) у

больных с тиреотоксикозом. Побочные действия комбинированной терапии, требующие ее отмены, отмечались лишь в 3,8% случаев.

Литература

1. Н.В. Васильева «Корвитол® в комплексном лечении тиреотоксикоза» Медицина 2006, № 11, с.57-60
2. Бурумкулова Ф.Ф., Котова Г.А., Герасимов Г.А. Сердечно-сосудистая система при ДТЗ. Проблемы эндокринологии, 1995, 41 (6): 41-5
3. Болезни щитовидной железы/ Под ред. Л.И.

Бравермана. М: Медицина, 2000, 417 с.

4. Buchinger W., Lindner W., Miesmer M. Heart and Thyroid. Wien, 1994, P.185-187
5. Н.А. Петунина. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. Русский медицинский журнал, 2005, том 13, № 28, с.1927-1932.
6. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе// Consilium Medicum. -2003.-Т.5, W 11, с.1-8