

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П.
Комиссаренко НАМН Украины»*

**Комплексная антиаритмическая терапия у
пациентов с патологией щитовидной железы
(методические рекомендации)**

Черская М.С., Седея Л.В., Каташова Е.В., Кухарчук К.М., Тронько Н.Д.



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В.П.КОМІСАРЕНКА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 14

засідання Вченої ради інституту від 20.12.2019 року.

СЛУХАЛИ: Обговорення і затвердження методичних рекомендацій «Комплексна антиаритмічна терапія у пацієнтів з патологією щитоподібної залози» авторів Черська М.С., Седая Л.В., Каташова О.В., Кухарчук Х.М.

Доповідач Ковзун О.І.

ПОСТАНОВИЛИ: Затвердити методичні рекомендації «Комплексна антиаритмічна терапія у пацієнтів з патологією щитоподібної залози» авторів Черська М.С., Седая Л.В., Каташова О.В., Кухарчук Х.М. і рекомендувати їх до друку.

Вчений секретар



Н.В. Сологуб

Содержание:

1. Перечень условных сокращений
2. Вступление
3. Значение и роль метаболической терапии у больных с заболеваниями ЩЖ
4. Результаты применения препарата Ритмокор у пациентов с патологией ЩЖ
5. Выводы
6. Литература

1. Перечень условных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ОПСС– общее периферическое сосудистое сопротивление

АТФ – аденозин трифосфат

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТГ – тиреоидные гормоны

НАДФ×Н- никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ВРС – вариабельность сердечного ритма

ВНС – вегетативная нервная система

НЧ – низкие частоты

ОНЧ – очень низкие частоты

2. Вступление

По данным ВОЗ патологией щитовидной железы (ЩЖ) страдает более 200 млн человек в мире. Давно известно, что основные клинические проявления и симптомы заболеваний ЩЖ связаны с эффектом воздействия тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему. Как избыток, так и недостаток тиреоидных гормонов вызывает изменения сердечной сократимости, сердечного выброса, артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [2, 3]. В большинстве случаев, сердечно-сосудистые изменения обратимы при нормализации функции ЩЖ. В последние десятилетия показано, что и субклинические нарушения функции ЩЖ могут оказывать эффект на сердечно-сосудистую систему и увеличивать сердечно-сосудистый риск [4].

Патология сердца при дисфункции щитовидной железы зачастую является ведущей в клинике заболевания. В клинической картине отмечаются разнообразные сложные нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, метаболическая кардиомиопатия с развитием хронической сердечной недостаточности [5].

Морфофункциональным изменениям миокарда всегда предшествуют метаболические нарушения в сердечной мышце. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипертиреозе обусловлены воздействием избыточного количества тиреоидных гормонов на обменные процессы и гемодинамику. Одним из важных эффектов тиреоидных гормонов является разобщение окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению в сердечной мышце содержания АТФ и креатинфосфата. В результате происходит угнетение анаболических процессов: снижается синтез и усиливается распад гликогена и белка, снижается содержание калия в миоцитах и других клетках. Потребление кислорода миокардом увеличивается, однако эффективность его утилизации в процессе биологического окисления снижается. При избытке тироксина нарушается проницаемость митохондриальных мембран [6]. Под влиянием тиреоидных гормонов происходит усиление сократительной функции миокарда,

вероятно, вследствие активизации стимулирующего влияния на сердце и прямого действия тироксина на сердечную мышцу.

Избыток тиреоидных гормонов изменяет симпатические и парасимпатические влияния на миокард. При высокой степени тиреотоксикоза, при длительном его течении в результате резкого снижения эффективности биологического окисления и преобладания распада белка над его синтезом снижается уровень энергетических ресурсов и пластических процессов, что приводит к угнетению сократительной функции миокарда [1, 4, 7]. Снижение уровня тиреоидных гормонов в организме, даже ничтожный дефицит, также обуславливает серьезные нарушения обменных процессов, в том числе дистрофические изменения в сердце, сопровождающиеся снижением интенсивности окислительного фосфорилирования, замедлением синтеза белка, уменьшением поглощения кислорода миокардом, электролитными сдвигами. Поражается как сократительный миокард, так и строма. В кардиомиоцитах откладывается креатинфосфат и возникает, так называемая, псевдогипертрофия миокарда. В сердце, как и в других тканях, депонируются кислые гликозаминогликаны, приводящие к слизистому отеку миокарда и стромы [1, 7].

Основой для развития аритмии сердца у пациентов с патологией ЩЖ являются различные патофизиологические сдвиги, развивающиеся под влиянием гормонов ЩЖ, которая секретирует 2 вида гормонов (Т3 и Т4). Основные эффекты ТГ реализуются на уровне клеточного ядра, изменяя экспрессию генома, а также вне генома через воздействие на плазматическую мембрану клетки (регулируя поток субстратов и катионов в клетку и из нее), цитоплазму, митохондрии (влияя на окислительный обмен). В механизмах негеномных эффектов могут участвовать компоненты систем передачи сигналов в клетку: фосфолипид или Са-зависимая протеинкиназа, цАМФ-зависимая протеинкиназа, комплекс кальмодулин – Са. К негеномным эффектам ТГ относятся: регуляция внутриклеточного уровня некоторых ионов и их распределение внутри клетки [10, 11].

Патогенез аритмий при избытке тиреоидных гормонов до конца не изучен, и в настоящее время в их развитии придают значение таким факторам: токсическое воздействие ТГ на миокард, повышение симпати-

ческого тонуса вегетативной нервной системы, снижение внутриклеточного калия (табл. 1). Истощение нормотопной функции синусового узла вследствие уменьшения запасов субстрата автоматизма – ацетилхолина также ведет к развитию синдрома слабости синусового узла и переходу на патологический ритм [11].

Таблица 1. Патогенетические механизмы возникновения аритмий у больных ДТЗ

Эффекты воздействия ТГ	Механизмы воздействия ТГ
Токсическое воздействие на миокард (усиление сократимости миофибрилл и гипертрофия правого предсердия и левого желудочка сердца)	Разобщение окислительного фосфорилирования Увеличение синтеза белка, активности ферментов, потребление O ₂ Нарушение энергетических процессов и изменение К-Na-насоса — ускорение спонтанной диастолической деполаризации
Повышение чувствительности симпатoadренальной системы	Увеличение количества β-адренорецепторов и гуанин-нуклеотидрегулирующего белка
Потеря калия внутри клетки	Гиперфункция сердца и усиление адренергических влияний
Изменение сосудистой реактивности (изменение пред- и постнагрузки; снижение ОПС, АДдиаст., повышение сердечного выброса)	Усиление релаксации мышечных клеток сосудов

3. Значение и роль метаболической терапии у больных с заболеваниями ЩЖ

Кардиопротекторы – это фармакологические средства профилактики нарушений и оптимизации функции сердца при нормальных физиологических и патологических условиях. Данный термин, выделяющий целый класс препаратов цитопротекторного и метаболического действия, применяемых для коррекции и восстановления функционального состояния миокарда, появился в медицинской и научной терминологии еще в 1990-х годах. На сегодня сформировалась точка зрения, согласно которой кардиопротекторы – это лекарственные препараты разных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препят-

ствует формированию метаболического ремоделирования (изменения) миокарда. [9].

Механизм действия кардиопротекторов разнообразный и многоплановый, поэтому необходимо разделить фармакологические средства данной категории на виды по их биологическим свойствам и иным факторам (рис. 1). Так, существует деление кардиопротекторов на два больших типа: прямого и непрямого действия. Активность первых обуславливается как местным (стабилизация мембран, сосудорасширяющий эффект, влияние на процесс обмена веществ в кардиомиоцитах), так и центральным воздействием (регуляция сосудистого тонуса благодаря влиянию на структурные элементы ЦНС). Вторые же примечательны тем, что способны уменьшать нагрузку на миокард и вследствие этого предупреждать метаболические нарушения в кардиомиоцитах [9,12].

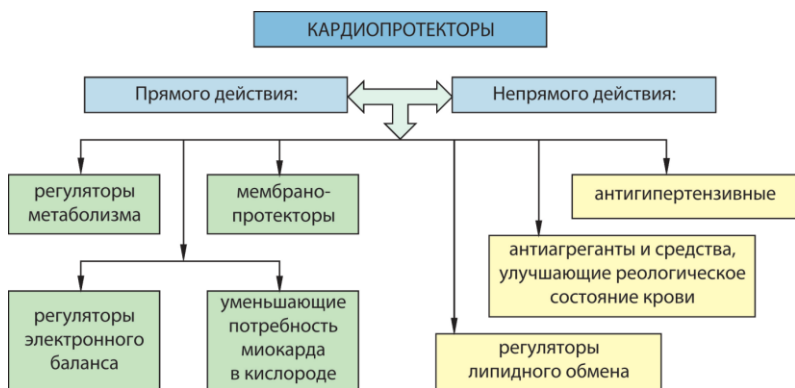


Рисунок 1. Классификация кардиопротекторов

4. Результаты исследования препарата Ритмокор

В ходе экспериментальных исследований установлено, что препарат **Ритмокор** в условиях ишемии стимулирует пентозофосфатный путь окисления глюкозы, способствует угнетению процессов перекисного окисления липидов и свободно-радикального окисления белков, нормализует активность основных ферментов метаболизма миокарда: лак-

татдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, сукцинат- дегидрогеназы, а также способствует нормализации ионного гомеостаза.

Известно, что магний в состоянии способствовать нормализации внутриклеточного содержания ионов натрия, калия и кальция, что тем самым ведет к улучшению коронарного кровообращения вследствие снижения тонуса сосудов и уменьшения миокардального потребления кислорода, предотвращению некроза клетки и ее электрической стабилизации.

Благоприятное влияние на метаболизм обусловлено повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности, Na^+/K^+ -АТФ-азы [10], что, в свою очередь, способствует повышению стабильности электрофизиологических свойств кардиомиоцитов [12].

По результатам экспериментальных исследований, препарат Ритмкор улучшает клеточный метаболизм, оказывает мембраностабилизирующее, антиаритмическое и антиоксидантное действие [12].

Опыт клинического применения препарата Ритмкор до последнего времени ограничивался исследованием антиаритмической эффективности и переносимости капсулированной формы препарата.

В ходе исследования проводился комплексный анализ антиаритмической активности, оценка эффективности и безопасности курсового приема препарата Ритмкор у пациентов с диффузным токсическим зобом в состоянии компенсации в дополнение к базовой терапии бета-блокаторами, которая используется в Украине согласно стандартам ведения таких пациентов по схеме: **Ритмкор по 15 мл 10 % раствора внутривенно 10 дней, далее по 1 капсуле – 3 раза в день в течении 1 месяца.**

Данное клиническое исследование проводилось как наблюдательное (неинтервенционное), открытое, контролируемое, несравнительное, проспективное исследование, в котором препарат Ритмкор назначался в соответствии с зарегистрированными показаниями. В исследовании не проводились дополнительные мониторинговые процедуры, а обследование пациентов выполнялось в рамках обычной рутинной медицинской практики. В исследовании приняли участие 25 пациентов (средний возраст 43 ± 6 лет, 5 мужчин, 20 женщин), которые получали

лечение в Государственном учреждении «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по поводу диффузного токсического зоба.

Также все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (общий анализ крови и мочи, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальное исследование (электрокардиография с оценкой ВРС, холтеровское мониторирование ЭКГ)

Результаты и их обсуждение

В соответствии с принятыми критериями нами проведена оценка эффективности комплексного лечения пациентов с ДТЗ. Анализ полученных данных показал, что у подавляющего большинства пациентов данной выборки, в частности у 21 (84,0%) больных, эффективность комплексной терапии с применением препарата была оценена как «высокая» и только у 4 (16,0%) больных – как «умеренная». Случаев отсутствия или низкой эффективности комплексной терапии с применением препарата в данном исследовании зафиксировано не было.

Аналогично в соответствии с принятыми критериями нами была проведена оценка переносимости комплексного лечения препаратом Ритмокор пациентов с ДТЗ. Анализ полученных данных показал, что у всех пациентов данной выборки (100%) переносимость комплексной терапии с применением препарата Ритмокор была оценена как «хорошая».

Препарат Ритмокор продемонстрировал «яркий» антиаритмический эффект у пациентов с ДТЗ. Так, после 10-ти дневного парентерального введения 15 мл препарата Ритмокор в дополнение к «базовым бета-блокаторам» статистически значимо уменьшилось количество одиночных и парных суправентрикулярных экстрасистол, а также одиночных желудочковых экстрасистол, регистрируемых на ЭКГ (рис.3). Статистически значимая разница в количестве данных нарушений ритма наблюдалась и на 2-м и на 3-м визите по сравнению с первичной ЭКГ-оценкой.

При этом уровень электролитов и гормонов у пациентов с ДТЗ статистически значимо не менялся.

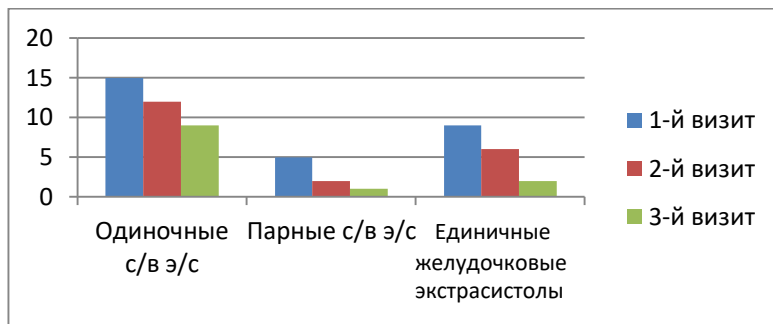


Рисунок 3. Динамика изменения количества экстрасистол за 3 визита на фоне лечения препаратом Ритмокор.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ нами также отмечен положительный антиаритмический эффект препарата Ритмокор. Прежде всего, обращает на себя внимание статистически значимое снижение (нормализация) максимальной ЧСС за сутки, в дневное и ночное время, а также нормализация среднесуточного значения ЧСС (рис.4).

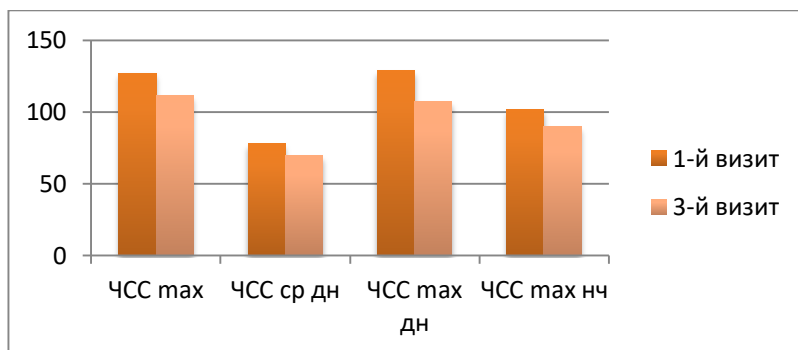


Рисунок 4. Характеристика изменения ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ на фоне лечения препаратом Ритмокор

Антиаритмический эффект препарата Ритмокор также подтверждается статистически значимым уменьшением общего количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, а также в отдельности одиночных, парных и групповых по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Для оценки влияния препарата Ритмокор на вегетативный статус был проведен анализ вариабельности ритма сердца до и после применения данного препарата. Одним из наиболее информативных методов оценки вегетативного статуса является исследование вариабельности ритма сердца (ВРС). Нарушения ВРС могут рассматриваться в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. При анализе полученных данных, у больных ДТЗ, отмечено статистически значимое снижение спектральных показателей после лечения препаратом Ритмокор, в частности, до лечения $НЧ=1,46\pm 0,19$, после лечения – $1,02\pm 0,08$ мс*2/Гц и $ОНЧ=1,73\pm 0,14$, после лечения – $1,18\pm 0,15$ мс*2/Гц, что может свидетельствовать о снижении симпатической активности ВНС после курсового лечения препаратом Ритмокор. Такая тенденция демонстрирует характерное смещение симпато-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активизации подкоркового парасимпатического центра у пациентов с ДТЗ, несмотря на компенсированный гормональный фон и нормализацию данного состояния после лечения.

Данные изменения при спектральном анализе ВРС свидетельствуют о гармонизации симпатико-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы у данной категории больных после лечения препаратом Ритмокор.

5. Выводы

Принципиальным отличием в механизме действия препарата **Ритмокор** (Фармацевтическая компания "ФарКоС"), является активация обмена глюкозы при ишемии, без блокады окисления жирных кислот в нормоксических условиях. Действующим веществом препарата является глюконовая кислота в виде магниевой и калиевой солей, обладающая метаболическим, мембрано-стабилизирующим, антиоксидантным и антиаритмическим действием. Метаболическая активность препарата определяется активацией пентозофосфатного цикла (гексозомонофосфатный шунт) – сложного ферментативного процесса прямого аэробного окисления фосфорилированной глюкозы до CO_2 и H_2O , сопровождающегося накоплением важного кофермента – восстановленного никотинамидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ×Н). Установлено, что парентеральное введение препарата Ритмокор на фоне базисной терапии улучшает переносимость физических нагрузок и уменьшает клинические проявления стенокардии напряжения у больных пожилого возраста, а также оказывает выраженный антиаритмический эффект [12].

Кроме того, существует целый ряд клинических ситуаций, при которых препарату Ритмокор может быть отдано предпочтение в сравнении с другими метаболическими препаратами: наличие нарушений сердечного ритма, изменение уровня калия, магния, натрия в сыворотке крови, при непереносимости антиангинальных средств основных классов и при ограничениях или противопоказаниях к их назначению [12].

При экспериментальном моделировании нарушений сердечного ритма антиаритмический эффект препарата Ритмокор сопоставим с эффектами амиодарона. Ритмокор обладает широким спектром антиаритмической активности в т.ч. снижает риск развития желудочковой тахикардии и экстрасистолии высоких градаций.

Глюконовая кислота и ее соли обладают свойством нормализовать нарушенный баланс калия и натрия в миокарде при коронарной недостаточности (повышается содержание калия и снижается содержание

натрия), что обуславливает антиаритмическое действие в условиях экспериментального моделирования ишемии сердца [12].

Таким образом, можно сделать соответствующие **выводы:**

1. У пациентов с ДТЗ препарат Ритмокор доказал свою антиаритмическую эффективность. Так, статистически значимо уменьшилось количество одиночных и парных суправентрикулярных экстрасистол, а также одиночных желудочковых экстрасистол, соответственно уменьшилось общее количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол регистрируемых на ЭКГ.

2. Отмечено положительное влияние препарата Ритмокор на нормализацию максимальной ЧСС за сутки, в дневное и ночное время, а также нормализацию среднесуточного значения ЧСС.

3. Снижение спектральных показателей variability сердечного ритма при приеме препарата Ритмокор свидетельствует о снижении симпатической активности ВНС, что в свою очередь, говорит о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

4. Препарат Ритмокор обладает положительным эффектом при ишемической болезни сердца: улучшает переносимость физических нагрузок и уменьшает клинические проявления стенокардии напряжения у больных пожилого возраста.

5. Хорошая переносимость и безопасность препарата Ритмокор позволяет назначать его больным с ДТЗ и нарушениями ритма, в том числе пожилым пациентам.

Список литературы:

1. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 270-278.
2. Шекера О. Г. Ранняя оцінка розвитку кардіоваскулярної патології у безсимптомних пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом / О.Г. Шекера, Х.М. Кухарчук // *Сімейна медицина.* – 2018. - №2 (76). – С. 41-44.
3. Заремба Є.Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? / Є.Х. Заремба, І.С. Шатинська-Мицик // *Сучасні препарати та технології.* – 2010. - №4 (70). - С. 52-55.
4. Mourouzis I. Thyroid Hormone and Cardiac Disease: From Basic Concept to Clinical Application / I. Mourouzis, F. Forini, C. Pantos, G. Iervasi // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – №23 (1). – P. 75–80.
5. Катеренчук В.І. Серцево-судинні маски гіпотиреозу // В.І. Катеренчук, О.П. Берегова // *Внутрішня медицина.* – 2007. - №3 (3). – режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/419.
6. Гома Т.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе / Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М Орлова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2007. - №3. – С. 9-12.
7. Марусенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(3):398-402. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402>.
8. Шекера О. Г. Ранняя оцінка розвитку кардіоваскулярної патології у безсимптомних пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом / О.Г. Шекера, Х.М. Кухарчук // *Сімейна медицина.* – 2018. - №2 (76). – С. 41-44.
9. Долженко М.Н. К вопросу о целесообразности применения метаболической кардиопротекции в эпоху доказательной медицины // *Мистецтво лікування.* — 2012. — № 2–3 (88–89).
10. Zosin Ioana, Значение скрининга для выявления субклинических нарушений функции щитовидной железы // «Международный эндокринологический журнал». 2009. - №1(19). - С. 54-56.
11. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* – 2004. – 291-228 – 238.
12. Компендиум 2018 — Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. — К., 2018.

