

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

**Т.В.Тавровская, А.В.Власкина, Т.Н.Деменко, А.А.Качесова, Е.Е.Зеленина, А.В.Тимофеев**

### **АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ**

**КГБУЗ «Городская больница № 1», Алтайский государственный медицинский университет,  
Барнаул, Россия**

*Приводятся клинические примеры больных с фибрилляцией предсердий, осложненной амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом, излагаются современные подходы к ведению таких пациентов.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоверсия, амиодарон, щитовидная железа, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, холтеровское мониторирование, сцинтиграфия

*Case reports of patients with atrial fibrillation complicated by Amiodarone-induced thyrotoxicosis are given; up-to-date approaches to the patient management are reported.*

**Key words:** atrial fibrillation, cardioversion, Amiodarone, thyroid gland, Amiodarone-induced thyrotoxicosis, Holter monitoring, scintigraphy.

Амиодарон - антиаритмический препарат (ААП) III класса по классификации V.Williams (1984) - широко используется в лечении фибрилляции предсердий (ФП) как с целью восстановления, так и для последующего удержания синусового ритма (СР). К сожалению, несмотря на высокую профилактическую антиаритмическую эффективность, его постоянный прием в йододефицитных регионах, к которым относится почти вся территория Российской Федерации (РФ), часто сопровождается развитием тиреотоксикоза. Так, по нашим данным, тиреотоксикоз выявляется почти у 10% пациентов, госпитализированных по поводу фибрилляции и/или трепетания предсердий, при этом у 32% из них - на фоне приема амиодарона. Развитие тиреотоксикоза существенно усложняет тактику ведения пациентов, так как почти всегда вызывает ухудшение течения аритмии, сердечной недостаточности и исходной стенокардии, а также - повышает частоту развития тромбоэмболических осложнений ФП. Приведенные клинические примеры подтверждают актуальность проблемы развития, течения, диагностики и лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АмИТ) у пациентов с ФП. В их обсуждении мы цитируем только те работы, которые были опубликованы позже или не были указаны в нашем предыдущем литературном обзоре, посвященном проблеме ФП и тиреотоксикоза [1].

#### **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1.**

Пациент В., впервые обратился к терапевту поликлиники 26.12.2006 г. в возрасте 57 лет с жалобами на одышку и кашель, появляющиеся в горизонтальном положении, а также - отеки голеней и стоп. Эти симптомы появились без видимой причины в течение предшествующих 10 дней. При записи ЭКГ выявлена тахисистолическая ФП и больной направлен на госпитализацию в кардиологическое отделение.

Анамнез жизни: хронические заболевания отрицает, артериальное давление (АД) не измерял, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не отягощена, вредных привычек нет. При объективном осмотре общее состояние средней тяжести, сознание

ясное, положение активное. Вес 98 кг, рост 178 см, индекс массы тела (ИМТ) - 31. Кожные покровы бледные, обычной влажности, чистые. Отеки нижних конечностей до колен. Периферические лимфоузлы, щитовидная железа (ЩЖ), костно-мышечная система, неврологический статус - без особенностей. В легких - дыхание ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) - 22 в 1 мин. Границы сердца перкуторно расширены влево до средне-ключичной линии, тоны приглушены, ритм неправильный с ЧСС около 140 уд/мин, патологических шумов нет. АД 130/90 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации безболезненный, печень - у края реберной дуги. Со стороны мочевыделительной системы патологии не выявлено. Физиологические отправления в норме.

ЭКГ при поступлении: ФП с ЧСС от 110 до 150 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) горизонтальная, QRS=0,09 с., неглубокие отрицательные зубцы Т в V4-6. Общий анализ крови (ОАК): гемоглобин 144 г/л, гематокрит 0,42, лейкоциты  $6.4 \times 10^9$  /л, СОЭ - 4 мм/час. Общий анализ мочи (ОАМ): уд. вес - 1011, белок и сахар - не выявлены, лейкоцитов 0-1 в поле зрения (п/з), плоский эпителий 1-2 в п/з. Кровь на RW, ВИЧ - отрицательно. Креатинин - 116 мкмоль/л, билирубин 15 мкмоль/л, общий холестерин 5,0 ммоль/л, триглицериды 0,7 ммоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, калий 3,7 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, тиреотропный гормон (ТТГ) - 1,53 мЕд/л (норма 0,2-3,4). Рентгенография органов грудной клетки (ОГК): кардиоторакальный индекс 50%, признаки венозного застоя в легких. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ: общий объем 12,7 мл, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, кисты и узлы не лоцируются, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) васкуляризация не изменена.

Эхокардиография (ЭхоКГ): диаметр левого предсердия (ЛП) - 47 мм, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) - 65 мм, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ - 46 мм, фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Тейхольцу - 54%, основание аорты на уровне синусов Вальсальвы (Ao) - 39 мм, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП) - 13 мм, толщина

задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ) - 12 мм, правое предсердие (ПП) - 44 × 64 мм, правый желудочек (ПЖ) - 30 мм, признаки легочной гипертензии на легочном клапане, систолическое давление в ПЖ - 38 мм рт.ст., расширение нижней полой вены (НПВ) до 31 мм.

Начато лечение сердечной недостаточности, контроль ЧСС (дигоксин, карведилол, периндоприл, фуросемид, аспаркам), подбор дозы варфарина. Выписан 30.12.2006 г. в удовлетворительном состоянии, без отеков и одышки, с сохраняющейся ФП с ЧСС около 110 уд/мин, АД 110/70 мм рт.ст., в легких - везикулярное дыхание, хрипов нет, вес при выписке - 90 кг, МНО при выписке - 2,0 на дозе варфарина 5 мг/сут. Диагноз при выписке: впервые выявленная идиопатическая ФП, осложнение - аритмогенная кардиомиопатия, декомпенсация сердечной недостаточности. Рекомендовано продолжить прежнюю терапию в течение ближайшего месяца с последующей госпитализацией для проведения кардиоверсии (КВ) при исключении высокого риска тромбоэмболических осложнений по данным чреспищеводной ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ).

В последующем, 24.01.2007 г. по ЧП-ЭхоКГ выявлен феномен плотного спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) в ушке ЛП с низкой скоростью его опорожнения (<20 см/с), в связи с чем продолжена терапия варфарином с увеличением дозы до 7,5 мг/сут (целевое МНО: 3.0-3.5). Повторная ЧП-ЭхоКГ проведена 15.02.2007 г.: сохранялся феномен плотного СЭК в ушке ЛП, скорость опорожнения ушка ЛП - 28-38 см/с, продолжен прием варфарина в прежней дозе (МНО в целевом диапазоне). Третья ЧП-ЭхоКГ от 02.04.2007 г.: тромбов в полости и ушке ЛП не выявлено, феномен СЭК слабо выражен, скорость опорожнения ушка ЛП - 23-32 см/с, сложных атероматозных бляшек в нисходящем отделе аорты не выявлено. Пациент 03.04.2007 г. госпитализирован с целью плановой КВ. Все время подготовки к КВ состояние оставалось удовлетворительным, ЧСС около 80-90 уд/минуту, АД 110/70-120/80 мм рт.ст., вес стабилизировался на уровне 88-90 кг, продолжал получать: карведилол с постепенным увеличением дозы до 50 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, дигоксин по 0,125 мг 2 раза в день, фуросемид отменен с марта 2007 г. ЭхоКГ в динамике на фоне нормоаритмии: ЛП - 41 мм, КДРЛЖ - 59 мм, КСРЛЖ - 43 мм, ФВ ЛЖ - 52%, Ao - 38 мм, МЖП - 11 мм, ЗСЛЖ - 12 мм, ПП - не увеличено, ПЖ - 23 мм, систолическое давление в ПЖ - 10 мм рт.ст., НПВ не расширена, признаков легочной гипертензии нет.

При госпитализации пациенту отменен дигоксин, уменьшена доза карведилола, доза периндоприла увеличена до 4 мг/сут, назначен амиодарон в насыщающей дозе (1100 мг/сут), на фоне приема которого 06.04.2007 г. проведена электрическая КВ, СР восстановлен однократным разрядом 5,7 кВ. Выписан 11.04.2007 г. в удовлетворительном состоянии с сохраняющимся СР и рекомендациями продолжения приема амиодарона в дозе 600 мг/сут первую неделю, затем 400 мг/сут - 1 неделю, затем по 200 мг/сут - до 6 месяцев. Периндоприл рекомендовано продолжить в дозе 4 мг/сут, доза варфарина снижена до 3,75 мг/сут (на фоне комбинации амиодарона и варфарина МНО повысилось до 4,5-4,3), рекомендован его прием в течение ближайшего меся-

ца с последующей отменой в случае сохраняющегося СР и переходом на аспирин (кардиомагнил 150 мг/сут). Через 3-6 месяцев приема амиодарона рекомендовано провести контроль функции ЩЖ.

Пациент продолжал получать варфарин и амиодарон в рекомендованных дозах в течение последующих 2 месяцев, затем их прием по согласованию с кардиологом был прекращен. Самостоятельно прекратил прием периндоприла из-за умеренного симптомного снижения систолического АД до 100-110 мм рт.ст. Повторная госпитализация - с 20 по 29 декабря 2007 г., в связи с досуточным рецидивом ФП, выявленным по автоматическому тонометру при самоконтроле АД. К этому времени пациент принимал только кардиомагнил. Ритм восстановлен назначением амиодарона в дозе 1100 мг/сут (300 мг в/в капельно и 800 мг перорально) на третьи сутки госпитализации, на фоне возобновления приема варфарина. При выписке рекомендовано продолжить прием амиодарона до 6 месяцев, варфарин - 1 месяц. В течение 2008 г., после прекращения постоянного приема амиодарона - 3 рецидива ФП (июль, сентябрь, ноябрь), каждый раз СР восстанавливался на 2-3 сутки возобновлением приема амиодарона в насыщающей дозе, при этом в июле 2008 г. первоначально с целью купирования ФП безуспешно использовались новокаиномид и пропанорм. Во внеприступный период пациент принимал локрен 10 мг/сут и кардиомагнил 75 мг/сут. С ноября 2008 г. возобновлен постоянный прием амиодарона в дозе 200 мг/сут, также продолжал принимать кардиомагнил и непостоянно - периндоприл, прекращен прием локрена. В 2009 г. зафиксиро-

**Таблица 1.**

**Динамика уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4) и свободного трийодтиронина (св.Т3) у пациента В.**

|                  | ТТГ,<br>мЕд/л | Св. Т4,<br>пмоль/л | Св. Т3,<br>пмоль/л |
|------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Июль 2008 г.     | 4,42          | 18,8               | -                  |
| Январь 2010 г.   | 0,01          | 36,2               | 7,71               |
| Февраль 2010 г.  | 0,01          | 27,0               | 6,2                |
| Март 2010 г.     | 0,013         | 24,1               | 5,7                |
| Апрель 2010 г.   | 0,163         | 16,3               | 4,25               |
| Май 2010 г.      | 1,74          | 13,6               | 6,73               |
| Июнь 2010 г.     | 5,68          | 10,7               | 4,62               |
| Июль 2010 г.     | 9,05          | 10,16              | -                  |
| Сентябрь 2010 г. | 7,10          | 11,5               | 4,47               |
| Октябрь 2010 г.  | 2,94          | 14,0               | 4,82               |
| Март 2011 г.     | 1,99          | 13,5               | 8,31               |
| Август 2011 г.   | 1,7           | 13,8               | 5,20               |
| Март 2012 г.     | 2,66          | 16,43              | 4,29               |
| Июль 2012 г.     | 2,5           | 19,97              | 4,62               |

здесь и далее, св. - свободный; диапазон нормальных значений в 2008-2011 гг. для ТТГ - 0,4-4,0 мЕд/л, для св.Т4 - 10,0-25,0 пмоль/л, для св.Т3 - 3,00-7,00 пмоль/л.; в 2012 г. для ТТГ - 0,35-5,50 мЕд/л, для св.Т4 - 11,50-22,70 пмоль/л, для св.Т3 - 3,30-6,50 пмоль/л.

вано 2 рецидива ФП (март, июнь), каждый раз пациент восстанавливал СР самостоятельно в первые 2 дня на фоне увеличения суточной дозы амиодарона до 2000 мг/сут. С декабря 2009 г. на фоне прежней терапии - учащение пароксизмов ФП до 1 раза в неделю, за 2009 г. вес пациента снизился на 7 кг (в январе 2010 г. - 83 кг против 90 кг в начале 2009 г.). При оценке функции ЩЖ 27.01.2010 г. выявлены лабораторные признаки манифестного тиреотоксикоза (табл. 1).

УЗИ ЩЖ проведено 02.02.2010 г.: общий объем 22,4 мл, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, кисты и узлы не лоцируются, при ЦДК васкуляризация повышена. Пациенту рекомендовано прекратить прием амиодарона, вместо него назначен этацизин в дозе 50 мг 3 раза в день, продолжен прием периндоприла и кардиомагнила. Сцинтиграфия ЩЖ с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом проведена 10.02.2010 г.: пониженные показатели функции обеих долей, диффузно неравномерное распределение индикатора в обеих долях на фоне общего снижения захвата индикатора. С 11 февраля 2010 г. пациенту назначен мерказолил 20 мг/сут вместе с 20 мг/сут преднизолона. В последующем доза преднизолона с 25.02.2010 г. снижена до 10 мг/сут, с 24.03.2010 г. - до 5 мг/сут, с 27.04.2010 г. преднизолон отменен. Мерказолил с конца февраля 2010 г. снижен до 15 мг/сут, с апреля - до 10 мг/сут, с мая - до 5 мг/сут, с июня - до 2,5 мг/сут, с августа 2010 г. - отменен. В течение 2010 г. при лабораторном исследовании: ОАК, ОАМ, глюкоза - в пределах нормы. Пароксизмы ФП прекратились с момента назначения этацизина и начала лечения тиреотоксикоза, с августа 2010 г. доза этацизина снижена до 50 мг 2 раза в день, пациент самостоятельно прекратил прием периндоприла. В марте 2012 г. состояние пациента удовлетворительное, вес 90 кг, сохраняется стойкий синусовый ритм, по ЭхоКГ: ЛП - 47 мм, КДРЛЖ - 58 мм, КСРЛЖ - 45 мм, ФВ ЛЖ - 45%, Ao - 37 мм, МЖП - 13 мм, ЗСЛЖ - 13 мм, ПП

- 44 × 55 мм, ПЖ - 24 мм, систолическое давление в ПЖ - 34 мм рт.ст. При очередном контроле функции ЩЖ оценены антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) - 12,8 Ед/мл (норма 0-100). Рекомендовано возобновить прием периндоприла, добавить бисопролол 2,5 мг/сут, продолжать прием кардиомагнила 75 мг/сут и этацизина 100 мг/сут. Осмотр в июле 2012 г.: состояние стабильно удовлетворительное, принимает рекомендованную в марте терапию, только дозу этацизина самостоятельно снизил до 50 мг/сут, ритм не нарушался, ЧСС 72 уд/мин, сохраняется эутиреоз.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2.

Пациент Б., 1948 года рождения (г.р.) в октябре 2005 г. обратился к терапевту поликлиники с жалобами на ощущение непродолжительных (минутных) приступов частого беспорядочного сердцебиения, повторяющихся 2-3 раза в неделю. При записи ЭКГ - СР с частой желудочковой экстрасистолией, атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 степени. С 2000 года страдает артериальной гипертензией (АГ), максимальное повышение АД - до 160/110 мм рт.ст., на фоне регулярной терапии (иАПФ, индапамид) - нормотония; ожирение (вес 107 кг, рост 176 см, ИМТ=38); нетоксический узловый зоб. В сентябре 2000 г. и марте 2004 г. - повторные ишемические инсульты в вертебро-базиллярном бассейне с клиническими проявлениями в виде выраженной вестибулопатии. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 2004 г. выявлены множественные очаговые изменения и признаки церебральной атрофии.

Терапевтом сразу назначен амиодарон, начиная с 600 мг/сут в первую неделю, с последующим уменьшением дозы на 200 мг еженедельно, до поддерживающей - 200 мг 1 раз в сутки 5 дней в неделю. Функция ЩЖ перед назначением амиодарона не оценивалась. Пациент принимал амиодарон первые 2 месяца регулярно, последующие 2 года - по 200-400 мг только в момент появления беспорядочного сердцебиения, которое повторялось 3-4 раза в месяц, длились несколько минут. ЭКГ в момент аритмии не записывалась. По УЗИ от 2006 г. общий объем ЩЖ - 18,7 мл, в левой доле - узлы размерами 10 мм и 14 мм с кистообразованием и петрификациями, эхогенность и васкуляризация железы нормальные. В динамике в 2007 г. - уменьшение размеров узлов до 4-6 мм, единичные кисты, объем ЩЖ - прежний.

С 28.09.2008 г. по 10.10.2008 г. - экстренная госпитализация в кардиологическое отделение Алтайского кардиодиспансера (АККД) с тахисистолической ФП длительностью около 12 часов, сопровождающейся гипотонией. Ритм восстановился в первые часы госпитализации, тогда же стал отмечать ощущение рези, «песка» в глазах, в течение предшествующих нескольких месяцев масса тела снизилась до 95 кг. Результаты обследования в стационаре: гемоглобин 132 г/л, лейкоциты 5,0×10<sup>9</sup>/л, СОЭ 16 мм/час, холестерин 2,3 ммоль/л, калий 4,0 ммоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, билирубин 15 мкмоль/л. ОАМ - без особенностей. УЗИ ЩЖ: эхогенность нормальная, общий объем 23,14 мл, единичные кисты обеих долей до 3 мм в диаметре, множественные полиморфные узлы левой доли диаметром от 5 до 9 мм.

Таблица 2.

Динамика уровней гормонов у пациента Б.

|            | ТТГ   | Св.Т4 | Св.Т3 | АТ-ТПО |
|------------|-------|-------|-------|--------|
| 08.10.2008 | 0,05  | 31,7  | -     | -      |
| 19.11.2008 | 0,056 | 12    | -     | -      |
| 02.12.2008 | 0,01  | -     | -     | -      |
| 30.12.2008 | 0,7   | 21    | -     | -      |
| 14.01.2009 | 0,02  | 42,1  | -     | -      |
| 02.02.2009 | 0,01  | 22,7  | -     | -      |
| 24.02.2009 | 0,01  | 13,7  | -     | -      |
| 19.03.2009 | 0,018 | 10,7  | -     | -      |
| 29.04.2009 | 0,01  | 21,8  | 9,49  | 17     |
| 26.06.2009 | 0,01  | -     | 10,3  | -      |
| 03.09.2009 | 0,01  | 13,5  | 5,48  | 26,3   |
| 05.11.2009 | 4,3   | 9,6   | -     | -      |
| 14.01.2010 | 4,69  | 9,43  | 5,73  | -      |
| 13.01.2011 | 4,91  | 11,6  | 4,33  | 41,1   |

где, диапазон нормальных значений для АТ-ТПО - 0-30 ед/мл.

Осмотрен эндокринологом, диагностирован АмИТ. Исходный уровень и последующая динамика гормонов представлены в табл. 2. Назначен тирозол 25 мг/сут с рекомендацией снижения дозы на 5 мг каждые 2 недели до поддерживающей дозы 5 мг/сут (с контролем уровня св.Т4 через 1 месяц, ТТГ - через 2-3 месяца), глазные капли с гидрокортизоном, бетаксолол (локрен) 10 мг/сут, кардиомагнил. В последующем - сохранялись еженедельные рецидивы ФП продолжительностью несколько минут, купировались спонтанно. Принимал тирозол до декабря 2008 г., после чего он был отменен (достигнуты лабораторные признаки эутиреоза). В январе 2009 г. возобновились частые (почти ежедневные) пароксизмы ФП, с очередным рецидивом госпитализирован в кардиологическое отделение городской больницы (ГБ) № 1, где вновь выявлены лабораторные признаки тиреотоксикоза. По ЭхоКГ: ЛП-37 мм, КДРЛЖ-54 мм, КСРЛЖ-34 мм, ФВ ЛЖ-66%, клапаны не изменены, Ао-32 мм, ПП - не увеличено, ПЖ-27 мм, систолическое давление в ПЖ-19 мм рт.ст., МЖП-10,3 мм, ЗСЛЖ - 10,1 мм. Возобновлен прием тирозола с дозы 30 мг/сут, в последующем эндокринологом поликлиники его доза к 19 марта 2009 г. постепенно снижена до поддерживающей 2,5 мг/сут, продолжал принимать локрен и кардиомагнил. Пароксизмы аритмии сохранялись еженедельными, непродолжительными, купировались спонтанно. АД оставалось нормальным. Вес стабилизировался на уровне 96-97 кг. В июне 2009 г. - очередная госпитализация в кардиологическое отделение в связи с рецидивом ФП, сопровождающимся выраженным головокружением. С учетом сохраняющихся признаков тиреотоксикоза, доза тирозола увеличена до 20 мг/сут, вместо локрена назначен анаприлин 100 мг/сут, вместо кардиомагнила - варфарин, выписан при МНО=2,6. За 2 недели госпитализации непродолжительные рецидивы ФП отмечались в первые 5 дней, затем прекратились. При выписке рекомендован прием тирозола 20 мг/сут в течение месяца, затем - провести контроль св.Т4 и св.Т3, и только при их снижении начать снижать дозу тирозола по 5 мг каждые 2 недели, контролируя св.Т4 и св.Т3 каждый месяц, а ТТГ - через 3 месяца; анаприлин и варфарин принимать постоянно.

14.07.2009 г. проведена скintiграфия ЩЖ с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетратом: равномерное накопление индикатора на фоне его повышенного захвата, немного увеличены обе доли. Осмотрен кардиологом в сентябре 2009 г.: приступы беспорядочного сердцебиения последние 2 месяца не беспокоят, ЧСС 66 в минуту (дозу анаприлина снизил до 60 мг/сут), АД 130/80 мм рт.ст., с июля 2009 г. доза тирозола - 15 мг/сут, на дозе варфарина 6,25 мг/сут МНО на уровне 1,9-2,03, рекомендовано оставить дозы всех препаратов прежними, повторить контроль ТТГ, св.Т3 и св.Т4 через 2 месяца. В ноябре 2009 г. доза тирозола снижена до 10 мг/сут, в январе 2010 г. - до 5 мг/сут. К февралю 2010 г. - вес 100 кг, аритмия не рецидивирует, принимает анаприлин 60 мг/сут, варфарин 8,75 мг/сут (МНО в целевом диапазоне). При осмотре в январе 2011 г. - вес стабильный, ритм стойко синусовый, МНО в целевом диапазоне на 7,5 мг/сут варфарина, продолжает принимать 5 мг тирозола/сутки, анаприлин. Рекомендовано отменить варфарин, заменив его на аспирин 125 мг/сут. По ре-

комендации эндокринолога и хирурга-тиреоидолога 17 марта 2011 г. пациенту проведена субтотальная резекция ЩЖ. Последний осмотр - 05.04.2011 г.: состояние стабильно удовлетворительное, вес 100 кг, ритм не нарушался, продолжает принимать аспирин и анаприлин, эндокринологом подбирается заместительная терапия левотироксином. В последующем связь с пациентом потеряна из-за смены его места жительства.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3.

Пациент С., 1949 г.р. Анамнез болезни: с 1986 г. стабильное повышение АД до 150-170/100 мм рт.ст., несмотря на регулярный прием гипотензивных препаратов. Максимальное кризовое повышение АД до 220-240/120-130 мм рт.ст. С молодых лет - синусовая брадикардия с ЧСС около 40-50 уд/минуту, с адекватным приростом ЧСС на нагрузку, при попытке назначения β-блокатора - урежение СР до 30 уд/мин, после чего препараты, урежающие ЧСС, не назначались. По ЭхоКГ от 1998 г.: ЛП - 46 мм, КДРЛЖ - 57 мм, КСРЛЖ - 33 мм, ФВ ЛЖ - 72%, Ао - 42 мм, правые отделы не увеличены, МЖП и ЗСЛЖ - по 14 мм. На глазном дне (2000 г.): Salus 1-2 ст., гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Первый симптомный и зарегистрированный по ЭКГ эпизод ФП - в апреле 2006 г., СР восстановлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) внутривенным (в/в) введением 1 гр. новокаинамида. С апреля до ноября 2006 г. - неоднократные рецидивы тахисистолической ФП с частотой 1-2 раза в месяц, длительностью от нескольких часов до 1-2 суток, в большинстве случаев купировал их самостоятельно пероральным приемом новокаинамида (общая доза - от 1 до 4 гр.), также с целью KB использовал хинидин-дурулес по 1 таб. 4 раза в день (800 мг/сут) вместе с анаприлином (60-80 мг/сут), несколько раз вызывал СМП, дополнительно вводились верапамил и/или новокаинамид, при этом один раз на введение верапамила отмечалась симптомная гипотония. Из-за исходной синусовой брадикардии профилактическая антиаритмическая терапия препаратами I или III класса не назначалась, продолжал принимать аккупро, арифон-ретард, кардиомагнил, коринфар-ретард. 30.10.2006 г. - очередной рецидив ФП, на фоне приема новокаинамида 31.10.2006 г. восстановился СР, а 01.11.2006 г. - появилось онемение левых конечностей и левой половины лица, сохранялось около 24 часов, был осмотрен неврологом поликлиники,

Таблица 3.

Динамика уровней гормонов у пациента С.

|            | ТТГ   | Св.Т4 | Св.Т3 |
|------------|-------|-------|-------|
| 16.06.2010 | 0,431 | 17,4  | 5,53  |
| 26.08.2010 | 0,024 | 28,4  | -     |
| 23.09.2010 | 0,032 | 37,3  | 5,18  |
| 05.11.2010 | 0,021 | 26,4  | 4,27  |
| 06.12.2010 | 0,022 | 19,7  | -     |
| 02.03.2011 | 0,742 | 11,9  | -     |
| Июнь 2011  | 1,41  | 15,34 | 3,56  |
| 29.08.2011 | 1,05  | 17,47 | -     |
| 07.02.2012 | 1,35  | 14,8  | -     |

нейровизуализирующие методы диагностики не проводились, состояние расценено как малый ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии (СМА). 18.11.2006 г. с очередным пароксизмом ФП госпитализирован в кардиологическое отделение ГБ №1.

Анамнез жизни: Правосторонняя пневмония - в апреле 1994 г. Ожирение - с 1997 г. Наследственность: отец страдал ФП, умер в 69 лет от инсульта; у матери - АГ, умерла от инсульта в 69 лет. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Объективный осмотр: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Вес 110 кг, рост 173 см, ИМТ=37. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые. Отеков нижних конечностей нет. Периферические лимфоузлы, ЩЖ, костно-мышечная система, неврологический статус - без особенностей. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД - 20/минуту. Границы сердца перкуторно расширены влево до средне-ключичной линии, тоны приглушены, ритм неправильный с ЧСС около 150 уд/минуту, патологических шумов нет. АД 130/80 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации безболезненный, печень - у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

ЭКГ при поступлении: ФП с ЧСС от 135 до 170 уд/минуту, ЭОС отклонена влево (угол  $\alpha = -30^\circ$ ), признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с систолической перегрузкой. Обследование в стационаре. ОАК: гемоглобин 158 г/л, гематокрит 0.46, лейкоциты  $5.0 \times 10^9$  /л, СОЭ - 24 мм/час. ОАМ: уд. вес - 1020, белок и сахар - не выявлены, лейкоцитов 0-1 в п/з, плоский эпителий - един. в п/з. Кровь на RW, ВИЧ - отрицательно. Креатинин - 118 мкмоль/л, билирубин 14,6 мкмоль/л, общий холестерин 7,0 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, ТТГ - 0,65 мЕд/л (норма 0,2-3,4). ЭхоКГ: ЛП - 43 мм, КДРЛЖ - 52 мм, КСРЛЖ - 36 мм, ФВ ЛЖ - 59%, Ао - 42 мм, ПП - не увеличено, ПЖ - 27 мм, МЖП 13,6 мм, ЗСЛЖ - 12,2 мм.

УЗИ ЩЖ: общий объем 11,5 мл, экзогенность обычная, справа в нижней трети - гипозоенное образование 6 мм в диаметре, в средней трети - анэхогенное образование 4 мм, в нижней трети - анэхогенное образование 4 мм; слева в средней трети анэхогенное образование 3 мм. При ЦДК васкуляризация не изменена. Заключение: мелкий узел правой доли ЩЖ, мелкие кисты обеих долей ЩЖ. УЗИ внутренних органов: диффузные изменения структуры поджелудочной железы, печени, стенок желчного пузыря (повышенной эхогенности); деформация желчного пузыря (изогнут в шейке); признаки полипа (3 мм) задней стенки желчного пузыря; киста левой почки 13 мм и правой почки - 14 мм; мелкий камень правой почки (3 мм). Дуплексное сканирование (ДС) почечных артерий: признаков стеноза не выявлено, повышен индекс периферического сопротивления в правой почечной артерии. ДС брахиоцефальных сосудов: интима-медиа в обеих общих сонных артериях (ОСА) неоднородной структуры, повышенной эхогенности, неравномерно утолщена до 1,3 мм, в синусе правой ОСА - атерома высотой 2,5 мм, неоднородной структуры, преимущественно повышенной эхогенности; нарушение хода правой позвоночной артерии (ПА) в сегменте V1. Заключение: гемодинами-

чески незначимый атеросклероз обеих ОСА. МРТ головного мозга в ангиопрограмме: очаговые изменения головного мозга сосудистого генеза, патологическая извитость обеих ПА, левой внутренней сонной артерии (ВСА), S-образная извитость правой ВСА.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ) на фоне приема микардис-плюс 1 таб/сутки: Средняя ЧСС днем - 61 уд/мин (51-112), ночью - 45 уд/мин (41-70). Суправентрикулярная политопная экстрасистолия - 150 в сутки, не более 30 в час. Максимальный PQ=210 мс, QRS=100-110 мс, QTc = 410-440 мс. .

Осмотр невролога, установлен диагноз: ЦВБ, хроническая дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст., компенсация. Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в бассейне правой СМА от 01.11.2006 г. Осмотрен и обследован гемостазиологом лаборатории федерального центра по диагностике и лечению нарушений гемостаза, установлен диагноз: Тромбофилическое состояние, обусловленное синдромом «мелких» тромбоцитов; аспиринорезистентность; вторичная полиглобулия. Рекомендован прием клопидогреля (плавикс) 75 мг/сут ежедневно, в сочетании с кардиомагнилом 75 мг/сут 2 раза в неделю, а также - ангиовит 1 таб/сутки в течение 4 месяцев.

Находился в кардиологическом отделении в течение 10 дней, СР восстановлен в первые сутки новокаиномидом, в последующем рецидивов ФП не было, проведена коррекция гипотензивной терапии: микардис-плюс 1 таб/сутки, кардиопин (амлодипин) 5 мг/сут; после проведения СМ-ЭКГ с целью контроля ритма назначен аллапинин по 25 мг 2 раза в день. Выписан в удовлетворительном состоянии 27.11.2006 г., при выписке АД 150/90 мм рт.ст., ЧСС 54 уд/мин. Через неделю приема рекомендованных препаратов - очередной рецидив ФП, СР восстановлен в первые сутки новокаиномидом (общая доза 2,75 гр.), с целью контроля ритма вместо аллапинина назначен этагизин 50 мг 3 раза в день, остальная терапия оставлена прежней.

Следующий рецидив ФП - 13.12.2006 г., дополнительно к плановой терапии принял 100 мг этагизина, обратился за помощью 15.12.2006 г., повторно госпитализирован. Начато в/в введение 1 гр. новокаиномидом - без эффекта. При последующей КВ пропанормом через 2 часа от приема 600 мг - брадиаритмия с ЧСС 35-40 уд/мин, в последующие 12 часов СР не восстановился. С целью КВ начат прием хинидина-дурулес 200 мг 4 раза в день в комбинации с анаприлином 80 мг/сут, СР восстановился через 20 часов. С момента поступления с целью гипокоагуляции использовались п/к введения гепарина, продолжал получать кардиомагнил и плавикс. После восстановления СР с целью его удержания вновь назначен этагизин 150 мг/сут, продолжал получать микардис-плюс, амлодипин.

На фоне этого лечения 21.12.2006 г. проведено СМ-ЭКГ: Средняя ЧСС днем - 60 уд/мин (50-107), ночью - 44 уд/мин (40-51). Циркадный индекс: 1,36. Отмечено уменьшение количества желудочковых экстрасистол до 10/сутки, замедление атриовентрикулярного (PQ=260 мс) и внутрижелудочкового проведения (QRS=120-130 мс), QTc = 410-450 мс. Суправентрикулярная экстрасистолия - 170 в сут, в том числе одиночная политопная, парная и групповая, в ночное время и во время отды-

ха - периоды дыхательной и недыхательной синусовой аритмии. Выписан 26.12.2006 г. на прежней дозе этацизина, проведена коррекция гипотензивной терапии - вместо амлодипина назначен фелодипин 10 мг/сут (АД сохранялось на уровне 150-160/90-100 мм рт.ст.), антитромботическая терапия оставлена прежней. 28.01.2007 г. повторено СМ-ЭКГ на той же терапии - средние значения ЧСС, реакция ЧСС на нагрузку, интервалы ЭКГ и эктопическая активность - без существенной динамики от декабря 2006 г. 31.01.2007 г. проведен нагрузочный тест на велоэргометре (исходно ЧСС=56 уд/мин, АД 150/95 мм рт.ст., по ЭКГ: PQ=240 мс, QRS=120 мс): предельное утомление достигнуто на мощности нагрузки 200 Вт (продолжительность теста - 12 мин), АД на пике нагрузки - 235/100 мм рт.ст., ЧСС - 122 уд/мин (73% от максимальной возрастной ЧСС). Сразу после прекращения нагрузки развился пароксизм несогласованного трепетания предсердий (ТП) с ЧСС 170-100 уд/мин, общей продолжительностью 14 минут. СР с ЧСС 70 уд/мин восстановился спонтанно через периоды чередования СР и ТП. Ишемических изменений ST-T, усугубления внутрижелудочковой проводимости - не выявлено. Рекомендации по лечению оставлены прежними, рекомендовано избегать нагрузок высокой интенсивности.

В течение последующего года состояние оставалось удовлетворительным, вел активный образ жизни, целенаправленно снизил массу тела до 104 кг, всю рекомендованную терапию принимал, АД снизилось до 130/80-140/90 мм рт.ст. Рецидивы ФП возникали не ежемесячно, длились не более 1 суток, самостоятельно купировал их комбинацией хинидина с анаприлином. 01.01.2008 г., через сутки после очередного рецидива ФП, самостоятельно купированного приемом хинидина, появились боли в левом подреберье, нижних отделах грудной клетки слева, повышение температуры, госпитализирован в терапевтическое отделение с подозрением на пневмонию, при дальнейшем обследовании (УЗИ, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства) - вероятный подкапсульный разрыв селезенки, 09.01.2008 г. проведена спленэктомия (интраоперационно выявлен тромбоз селезеночной артерии с абсцедированием и подкапсульным разрывом селезенки). Выписан из хирургического отделения в удовлетворительном состоянии, медикаментозная терапия ФП и АГ оставлена прежней.

С января по май 2008 г. на фоне прежней медикаментозной терапии - 3 рецидива ФП, дважды СР восстановлен новокаиномидом, один раз - электрической КВ (ЭИТ) после предварительного безуспешного введения новокаиномидом. 30.05.2008 г. госпитализирован в связи с очередным пароксизмом ФП давностью около 1 суток, развившимся на фоне повышения АД до 200/120 мм рт.ст., который не смог купировать приемом новокаиномидом. На фоне п/к введения гепарина в сочетании с плавиксом и кардиомагнилом, 30.05.2008 г. проведена безуспешная попытка КВ методом ЭИТ (дважды, разрядами 5,7 и 6,9 кВ), после чего назначен амиодарон в насыщающей дозе (1100 мг/сут), антитромботическая терапия оставлена прежней, проведена коррекция гипотензивной терапии: добавлен эстулик 1 мг/сут, вместо фелодипина - осмо-адалат 60 мг/сут, продолжал по-

лучать микардис-плюс 1 таб/сутки. На фоне лечения 09.06.2008 г. проведена повторная ЭИТ, восстановлен СР, а 10.06.2008 г. у пациента при удовлетворительном самочувствии и СР, на фоне прежней антитромботической терапии (гепарин, кардиомагнил, плавикс) развился левосторонний гемипарез, дисфагия, дезориентация. Экстренно проведена КТ головного мозга, очаговой патологии не выявлено. Через сутки - полное восстановление двигательных, речевых, ментальных функций. Вместо прежней антитромботической терапии начат подбор варфарина, переведен в неврологический стационар, где 25.06.2008 г. проведена МРТ головного мозга, выявлен смешанный инфаркт в правой височной доле (ишемический с геморрагической трансформацией, в кортикальных отделах правой височной доли, размерами 64\*31 мм), а также - очаговые изменения ствола мозга до 3 мм, белого вещества лобно-теменных долей до 5 мм, патологическая извитость обеих ПА, ВСА, S-образная извитость правой ВСА.

После выписки из неврологического стационара продолжал получать амиодарон в поддерживающей дозе 100 мг/сут, осмо-адалат, микардис-плюс, эстулик, варфарин (на дозе 6,25 мг/сут МНО от 1,6 до 2,8, в большинстве измерений от 1,9 до 2,2). Рецидивов аритмии не было, АД 140/90 мм рт.ст. с редким повышением до 170-180/100 мм рт.ст., ЧСС около 50-60 уд/минуту. За 2009-2010 гг.: контроль ДС БЦС, УЗИ внутренних органов - без существенной динамики; УЗИ ЩЖ в апреле 2010 г. - мелкие кисты правой доли (3 мм), общий объем ЩЖ 17 мл; ОАК, ОАМ - без особенностей; креатинин 116 мкмоль/л, билирубин 13 мкмоль/л, АСТ 31 ед/л (норма до 40), АЛТ 29 ед/л (норма до 31), холестерин 6,3 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль, калий 4,0 ммоль/л; по ЭКГ - синусовая брадикардия 52-56 уд/мин, PQ=240 мс, QTс. 460 мс, косвенные признаки ГЛЖ; в связи с неопределенным болевым синдромом в грудной клетке проведена мультиспиральная КТ коронарных артерий - признаков стенозирующего атеросклероза не выявлено (индекс кальциноза по Агатстон - 0).

В начале июня 2010 г. кардиологом поликлиники отменен амиодарон, назначен конкор 5 мг/сут, на этом фоне 15.06.2010 г. - рецидив ФП, купирован новокаиномидом в первые сутки, проведен контроль функции ЩЖ (табл. 3) и вместо конкора возобновлен прием амиодарона 200 мг/сут, остальная терапия оставлена прежней. 21.09.2010 г. пациент госпитализирован с очередным 3-часовым пароксизмом ФП, в течение первых суток получал новокаиномид (общая доза 4 гр.), после чего проведена ЭИТ с восстановлением СР, после которой поддерживающая доза амиодарона увеличена до 400 мг/сут. Результат исследования гормонов ЩЖ и ТТГ получен после выписки пациента из стационара - выявлены лабораторные признаки тиреотоксикоза, при уточнении анамнеза выявлено, что аналогичные изменения были уже в августе 2010 г. (табл. 3). С учетом сохраняющегося СР и сложностей подбора антиаритмической терапии из-за исходной брадикардии, отсутствия эффекта на аллапинин и этацин в прошлом, решено прием амиодарона не прекращать, дозу снизить до 200 мг/сут. В октябре 2010 г. проведены: скинтигра-

фия ЩЖ: визуализация ЩЖ слабая - слабее подчелюстных и околоушных желез и незначительно выше уровня мягких тканей шеи, размеры ЩЖ, форма, контуры и распределение радиофармпрепарата (РФП), а также - перешеек ЩЖ достоверно не определяются из-за слабого захвата индикатора; УЗИ ЩЖ: общий объем 20,8 мл, кисты обеих долей диаметром 3-10 мм, мелкий узел левой доли (5 мм), при ЦДК васкуляризация умеренно повышена; ЭхоКГ: ЛП-55 мм, КДРЛЖ-58 мм, КСРЛЖ - 36 мм, ФВ ЛЖ - 67%, Ао - 39 мм, правые отделы не увеличены, МЖП 13 мм, ЗСЛЖ - 12 мм. .

С 13.10.2010 г. пациенту назначены тирозол 30 мг/сут и преднизолон 20 мг/сут, продолжен прием амиодарона 200 мг/сут. На этом фоне 04.11.2010 г. развился очередной пароксизм ФП, предпринята безуспешная попытка восстановления СР новокаиномидом, дополнительным введением амиодарона (в течение суток - 300 мг в/в и 800 мг перорально), после чего решено попытки восстановления ритма прекратить. Выписан 12.11.2010 г. с рекомендациями постоянного приема варфарина, микардис-плюс, осмо-адалата, эстулика - в прежних дозах, вместо амиодарона добавлен конкор 2,5 мг/сут, продолжено лечение тиреотоксикоза с постепенным снижением доз тирозола и преднизолона под контролем лабораторных показателей функции ЩЖ. Контрольные исследования клинических и биохимических анализов в декабре 2010 г. - без существенной динамики. К марту 2011 г. принимал 20 мг/сут тирозола и 5 мг/сут преднизолона, затем снижение дозы тирозола проводилось на 5 мг каждые 2 недели до поддерживающей дозы 5 мг/сут с отменой к июлю 2011 г., преднизолон отменен с марта 2011 г. Динамика уровней ТТГ, св.Т4, св.Т3 представлена в табл. 3. В апреле 2011 г. осмотрен ревматологом, установлен диагноз подагры с артритом левого голеностопного сустава, к лечению добавлен аллопуринол 200 мг/сут для постоянного приема, для купирования острых приступов рекомендован нимесулид 100 мг 2 р/день.

С 28 июня по 5 июля 2011 г. - госпитализация в кардиологическое отделение с декомпенсацией ХСН на фоне указанной выше терапии (снижение переносимости нагрузок, одышка при малых нагрузках, тяжесть за грудиной, небольшая отечность голеней, увеличение массы тела до 107 кг). Обследование за время госпитализации: гемоглобин 152 г/л, гематокрит 0,47, лейкоциты  $8,1 \times 10^9$  /л, тромбоциты  $374 \times 10^9$  /л, СОЭ - 6 мм/час; ОАМ - без особенностей; креатинин 104 мкмоль/л, билирубин 19 мкмоль/л, АСТ 29 ед/л, АЛТ 27 ед/л, холестерин 6,8 ммоль/л, триглицериды 2,6 ммоль/л, глюкоза 4,5 ммоль, калий 3,8 ммоль/л, МНО-1,9, мочевиная кислота - 221 мкмоль/л, СРБ - отрицательный; функция ЩЖ в норме (табл. 3). По ЭКГ - ФП около 60 уд/мин (36-85), нагрузка на левый желудочек. ЭхоКГ: ЛП-56 мм, КДРЛЖ-59 мм, КСРЛЖ - 38 мм, ФВ ЛЖ - 64%, Ао - 40 мм, правые отделы не увеличены, МЖП - 13 мм, ЗСЛЖ - 12 мм. Рентгенография ОГК - в легких без очаговых и инфильтративных теней, легочный рисунок фиброзно изменен, корни тяжистые, правый купол диафрагмы релаксирован, срединная тень расширена за счет ЛЖ. УЗИ внутренних органов - без существенной динамики. УЗИ ЩЖ - кисты правой доли от 5 до 9 мм, объем ЩЖ 13,3

мл, при ЦДК васкуляризация не изменена. СМ-ЭКГ от 03.07.2011 г. (микардис-плюс 1 таб/сутки, конкор 2,5 мг/сут, осмо-адалат 30 мг/сут, тирозол 5 мг/сут, дигоксин 0,125 мг/сут) - все время мониторингирования регистрировалась ФП, средняя ЧСС днем - 61 уд/мин (44-141), ночью - 57 уд/мин (34-106). Циркадный индекс = 1,07. Зарегистрированы одиночные политопные желудочковые экстрасистолы (750 в сутки, от 15 до 107 в час, 0,9% от всех зарегистрированных QRS), парных - 10 эпизодов, аберрантные QRS, во время сна - 133 паузы от 2 до 3 с. (максимальная - 2942 мс), на минимальной ЧСС: QRS=110 мс, QTc= 490 мс.

К лечению добавлены мочегонные, дигоксин, аспаркам, снижена доза конкора до 1,25 мг/сут, варфарин увеличен до 6,875 мг/сут, продолжал принимать микардис-плюс, эстулик, осмо-адалат, аллопуринол. Выписан в удовлетворительном состоянии, вес 103 кг, ЧСС около 70 уд/мин, АД 140/90 мм рт.ст., сохранялась небольшая пастозность голеней. Осмотр в июле 2012 г.: состояние стабильное, сохраняется нормоформа ФП, ведет активный образ жизни, продолжает принимать: фуросемид 20 мг/сут, дигоксин 0,125 мг/сут, конкор 1,25 мг/сут, микардис-плюс 1 таб/сутки, аспаркам 2 таб/сутки, аллопуринол 2 таб/сутки, варфарин 6,875 мг/сут (МНО в целевом диапазоне), в связи с нормотонией дозу осмо-адалата снизил до 30 мг/сут и прекратил прием эстулика.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### *Частота и сроки развития АМИТ*

В йоддефицитных регионах АМИТ развивается у 10-17% пациентов, принимающих амиодарон. В 3 раза чаще он встречается у мужчин, чем у женщин. Если учесть, что в нашем отделении половые различия среди пациентов с ФП отсутствуют [2], то именно большей распространенностью АМИТ у мужчин можно объяснить отсутствие в приведенных примерах женщин. АМИТ обычно выявляется не раньше, чем через несколько месяцев после начала систематического приема амиодарона. Он может развиваться и через несколько месяцев после отмены амиодарона, так как повышенное содержание йода сохраняется до 9 месяцев после прекращения его приема. Например, Гайсенко О.В. приводит пример развития АМИТ уже после отмены амиодарона, который пациент принимал в течение 3-4 месяцев [3]. У наших пациентов лабораторные признаки АМИТ были выявлены через 1-2 года постоянного (или через 2,5-3 года периодического) приема амиодарона.

### *Клинические и лабораторные признаки АМИТ*

Диагностика АМИТ может быть затруднена из-за невыраженности клинических проявлений тиреотоксикоза вследствие антиадренергических свойств самого амиодарона, а также - вследствие развития относительного тканевого гипотиреоза, обусловленного ингибированием амиодароном процесса конверсии Т4 в Т3 (а именно действие Т3 и проявляется клиническими симптомами тиреотоксикоза). Свидетельствовать о развитии АМИТ может появление или возобновление наджелудочковых аритмий (как это было и в наших примерах), а также - появление симптомов кардиальной декомпенсации (синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия,

стенокардия, сердечная недостаточность). В то же время, вместо кардиальных симптомов, у пациентов могут присутствовать такие проявления тиреотоксикоза, как потеря веса, тремор, мышечная слабость, субфебрилитет, тревога или увеличение ЩЖ.

Маркером АМИТ является сниженный ТТГ в сочетании с повышением уровней св.Т3 и св.Т4. При этом основным признаком АМИТ считается повышение св.Т3, так как при отсутствии тиреотоксикоза он обычно находится на нижней границе нормы из-за замедления конверсии св.Т4 в св.Т3, обусловленной амиодароном. По этой причине диагноз тиреотоксикоза при приеме амиодарона не может базироваться на изолированном повышении св.Т4 (при нормальных ТТГ и св.Т3), так как это может быть проявлением доброкачественной тироксинемии - лабораторного феномена, не требующего медикаментозной коррекции, так как он не сопровождается клиническими симптомами тиреотоксикоза и не ухудшает течения исходных аритмий. Субклинический АМИТ диагностируется в случае снижения уровня ТТГ в сочетании с нормальными св.Т4 и св.Т3, при этом низкий ТТГ должен быть подтвержден повторным исследованием для исключения возможных нетиреоидных причин его снижения. Интересно, что в одном из последних исследований [4] лабораторным критерием постановки диагноза АМИТ считалось снижение ТТГ с одновременным повышением св.Т4, а исследование св.Т3 не являлось обязательным методом обследования. В наших примерах у всех пациентов диагноз АМИТ базировался на снижении ТТГ с повышением св.Т4, а св.Т3 во втором примере впервые был оценен только через 7 месяцев от постановки диагноза АМИТ, а в третьем примере все время наблюдения оставался в пределах нормальных значений.

#### **Типы АМИТ**

Напомним, что существуют 2 типа АМИТ. Первый тип (АМИТ-1) характеризуется неконтролируемым избыточным синтезом тиреоидных гормонов за счет большого количества поступающего с амиодароном йода. Второй тип (АМИТ-2) является результатом деструктивного тиреоидита, развивающегося вследствие непосредственного цитотоксического эффекта самого амиодарона, в результате чего из разрушенных тиреоцитов в кровотоки высвобождается избыточное количество гормонов ЩЖ. Проведение дифференциальной диагностики для уточнения типа АМИТ необходимо в связи с тем, что лечение АМИТ-1 и АМИТ-2 различается: АМИТ-1 лечится тиреостатиками, а АМИТ-2 - глюкокортикостероидами (ГКС).

Наличие предшествующих болезней ЩЖ, таких как эутиреоидный узловой зоб (узлом считается образование не менее 1 см в диаметре), болезнь Грейвса (диффузно-токсический зоб - ДТЗ) свидетельствует в пользу 1 типа, а отсутствие исходной патологии ЩЖ - в пользу 2 типа АМИТ. Учитывая это, можно предположить, что у пациента из второго примера был АМИТ-1, а у остальных - АМИТ-2. В пользу АМИТ-1 у второго пациента свидетельствует и повышение титра АТ-ТПО, хотя оно было незначительным и выявлено лишь в одном из 3-х проведенных анализов. У остальных пациентов титр АТ-ТПО или не повышался, или просто не

был определен (у третьего пациента). Напомним, что отсутствие АТ-ТПО не исключает наличия АМИТ-1, так как при многоузловом токсическом зобе (МУТЗ) и у 30% пациентов с типичным ДТЗ тиреоидные антитела могут не определяться. Основными методами дифференциальной диагностики между подтипами АМИТ являются сцинтиграфия ЩЖ и УЗИ ЩЖ с ЦДК.

#### **Сцинтиграфия ЩЖ**

Сцинтиграфия ЩЖ позволяет оценить степень активности ЩЖ по характеру распределения РФП. В норме полученное изображение ЩЖ выглядит как два равномерно и более интенсивно окрашенных, чем фон мягких тканей шеи, овалоподобных участка, которые образно сравнивают с бабочкой. Участки ЩЖ, не вырабатывающие гормоны, а значит - не накапливающие изотоп, называют «холодными». Интенсивно окрашенные зоны («горячие» участки ЩЖ) соответствуют зонам, которые активно секретируют гормоны. Если тиреотоксикоз обусловлен деструктивным тиреоидитом (АМИТ-2), то накопление РФП в проекции ЩЖ будет отсутствовать, в то время как при АМИТ-1 захват РФП почти всегда присутствует, хотя и может колебаться от повышенного до сниженного. Затрудняет диагностику подтипов АМИТ тот факт, что на фоне избыточного содержания йода в организме, обусловленного приемом амиодарона, поглощение РФП ЩЖ снижается или прекращается даже при отсутствии деструктивного тиреоидита («блокированная ЩЖ»). При использовании радиоактивного йода считается, что при снижении ТТГ захват I131 через 24 часа от его введения <1% является признаком АМИТ-2, а поглощение >3% или выявление зон активного накопления - признаком АМИТ-1. Нормальные значения I131-поглощения ЩЖ через 24 часа от его введения составляют 10-45%. Снижение (и даже отсутствие) захвата РФП может наблюдаться при сочетании АМИТ-1 и АМИТ-2 [5].

При сцинтиграфии ЩЖ в РФ чаще используется пертехнетат технеция<sup>99m</sup> (<sup>99m</sup>Tc), так как он дешевле и сама процедура при его использовании требует меньших временных затрат, так как в отличие от йода, <sup>99m</sup>Tc не используется в синтезе гормонов и очень быстро выводится. Скорость его распада быстрее, чем у радиоактивного йода, поэтому сканирование проводится уже через 10-20 минут от его в/в введения. Однако, единые методики и показатели нормы и патологии по тесту захвата <sup>99m</sup>Tc - пока отсутствуют, и обычно заключение о степени активности ЩЖ делается на основе визуальной, а не количественной оценки накопления РФП. При этом полное отсутствие накопления РФП тканью ЩЖ у пациентов с вероятным АМИТ (снижение ТТГ, повышение гормонов ЩЖ) предлагается расценивать как «отрицательный» результат, а любое видимое накопление - как «положительный» [5]. Если говорить о количественных критериях, то по данным Tzen K.Y. с соавт., у эутиреоидных пациентов средние значения захвата <sup>99m</sup>Tc составляли около 3%, а верхняя граница нормы в 6,3% обладала 96% прогностической ценностью в разделении между эу- и гипертиреоидными пациентами [6]. В работе Atkins H.L. с соавт. нормальный уровень поглощения <sup>99m</sup>Tc составлял от 0,5 до 3,75% [7]. В приведенных нами примерах только у второго

пациента по данным скинтиграфии ЩЖ были явные признаки АмИТ-1 (повышенное накопление РФП). В то время как у пациентов из примеров 1 и 3 - визуализация ЩЖ хотя и была явно сниженной, но присутствовала, что, вероятнее всего, свидетельствует о смешанной форме АмИТ (сочетании АмИТ-2 и АмИТ-1).

#### **УЗИ ЩЖ с ЦДК**

По мнению Bogazzi F. с соавт. [8], ЦДК ЩЖ является лучшим методом для быстрой и ранней диагностики типа АмИТ в сравнении со скинтиграфией. Заключение о подтипе АмИТ делается на основании оценки интенсивности кровотока, которая делится на 4 варианта: 0 - отсутствие кровоснабжения, что свидетельствует о деструкции ЩЖ; 1 - неравномерность и неоднородность паренхиматозного кровотока; 2 - диффузное, гомогенное распределение усиленного кровотока, характерное для ДТЗ; 3 - значительно увеличенный кровоток и диффузное гомогенное его распределение. Вариант 0 ассоциируется с АмИТ-2, остальные - с АмИТ-1. Если руководствоваться только этим критерием, то у наших пациентов (кроме второго, у которого при УЗИ ЩЖ оценка ЦДК не проводилась) были УЗИ-признаки АмИТ-1.

#### **Лечение АмИТ**

По мнению зарубежных авторов, выявление лабораторных признаков АмИТ без его клинических проявлений, без ухудшения течения аритмий, стенокардии и сердечной недостаточности, первоначально требует только динамического наблюдения, так как в 20% случаев возможна спонтанная ремиссия АмИТ (обычно это происходит только при АмИТ-2). Это не относится к нашим пациентам, у которых основным клиническим проявлением тиреотоксикоза было ухудшение течения исходной аритмии, что требует начала лечения тиреотоксикоза с момента его выявления.

Как уже говорилось выше, лечение 1 и 2 типов АмИТ отличается: при АмИТ-1 назначаются тиреостатики: тионамид (метимазол, тиамазол) в дозе 30-40 мг/сут или пропилтиоурацил в дозе 200-300 мг/сут (при тяжелом тиреотоксикозе дозы могут быть увеличены до 60 мг/сут для тиамазола и до 800 мг/сут для пропилтиоурацила). Снижение дозы тиреостатика проводится через 6-12 недель под контролем уровня св.Т3, а общая продолжительность лечения составляет не менее 3-6 месяцев, при этом лишь у меньшинства пациентов с МУТЗ и ДТЗ удается добиться эутиреоза. Если лечение АмИТ-1 тиреостатиками в течение 4 недель не приводит к снижению уровня гормонов ЩЖ, то к лечению рекомендуется добавить ГКС [8].

АмИТ-2 обычно длится от нескольких недель до нескольких месяцев и лечится ГКС, оказывающими противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты (преднизолон 20-40 мг/сут с увеличением дозы до 60-80 мг/сут при тяжелом тиреотоксикозе, или дексаметазон 3-6 мг/день). Клинический и биохимический эффект от приема ГКС обычно появляется через неделю, после чего лечение продолжают до 3 и более месяцев до полного исчезновения симптомов. Рекомендуется снижать дозу ГКС только после нормализации уровня св.Т4, иначе возможны рецидивы тиреотоксикоза. Тионамиды неэффективны при АмИТ-2.

Так, в одном ретроспективном исследовании показано, что через 6 недель лечения более чем у 85% пациентов, леченных тионамидами, сохранялся тиреотоксикоз, против 24% - у тех, кого лечили преднизолоном [9]. При неуточненном или смешанном типе АмИТ Erdogan M.F. с соавт. рекомендуют пошаговый подход: сначала назначается тиреостатик, а если через месяц сохраняется тиреотоксикоз, то к лечению добавляется преднизолон [10].

Учитывая, что АмИТ-2 встречается значительно чаще, чем АмИТ-1, и что диагностика подтипов АмИТ представляет существенные трудности даже при использовании всех из рекомендуемых методов обследования (как это видно из приведенных нами примеров), мы склонны придерживаться мнения тех авторов, которые рекомендуют сразу использовать комбинацию тиреостатика и ГКС всем пациентам с АмИТ [11]. Такой подход привел к нормализации св.Т4 у пациентов из первого и третьего примеров через 2 месяца от начала лечения, при этом общая продолжительность приема преднизолона в первом случае составила 2, во втором - 4 месяца, а тиреостатика - 4 и 8 месяцев соответственно. У пациента из второго примера, у которого лечение тиреотоксикоза проводилось только тиреостатиком (из-за очевидного АмИТ-1), стойкий эутиреоз был достигнут только через год лечения, что, возможно, объясняется сначала - необоснованно ранней полной его отменой через 2 месяца от начала терапии, а после возобновления его приема - необоснованно быстрым снижением дозы, проводимым эндокринологом без контроля уровня св.Т3.

#### **Надо ли отменять амиодарон при выявлении АмИТ?**

Как в случае АмИТ-1, так и в случае АмИТ-2, предпочтительно по возможности отменить амиодарон [8, 12, 13]. В реальной практике, при АмИТ-1 прием амиодарона отменяют 90% эндокринологов в Европе и 79% - в Северной Америке, а при АмИТ-2 - 80% и 66% соответственно [11]. В пилотном исследовании Bogazzi F. с соавт., лечение преднизолоном восстанавливало эутиреоз у большинства пациентов с АмИТ-2, независимо от того, прекращался или продолжался прием амиодарона, однако продолжение его приема достоверно замедляло достижение стойкого эутиреоза до 140 дней против 47 дней в группе, где он был отменен [14]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании, несмотря на продолжение приема амиодарона, эутиреоз был достигнут комбинацией преднизолона и тиреостатика (метимазола) у всех пациентов с АмИТ-2 [4].

Следует помнить, что симптомы тиреотоксикоза будут сохраняться еще несколько месяцев после отмены амиодарона из-за длительного периода его полувыведения. Более того, при отмене амиодарона возможно ухудшение симптомов тиреотоксикоза вследствие прекращения его антиадренергических и вызывающих тканевой гипотиреоз влияний. Таким образом, при крайней необходимости (а это скорее - желудочковые тахикардии и фибрилляция желудочков, чем ФП) лечение амиодароном может быть продолжено на все время лечения АмИТ. Причем в большей степени это относится к АмИТ-2.

Среди приведенных примеров первым двум пациентам амиодарон сразу после выявления АмИТ был отменен; пациент С. (клинический пример №3) в течение 3 недель продолжал прием амиодарона на фоне начатой терапии АмИТ, но очередной рецидив ФП оказался устойчивым к попыткам медикаментозного восстановления ритма и амиодарон был отменен, после чего ФП приобрела постоянную форму и осталась такой после восстановления функции ЩЖ. При АмИТ-1 амиодарон следует отменить и при достижении эутиреоза провести абляцию ЩЖ радиоактивным йодом, что, к сожалению, в РФ делается крайне редко. В результате, у пациента Б. (клинический пример №2) вместо лечения радиоактивным йодом была проведена субтотальная резекция ЩЖ (к этому времени у пациента уже не было пароксизмов ФП и сохранялся эутиреоз на поддерживающей дозе тиамазола 5 мг/сут).

Вопрос о тиреоидэктомии при АмИТ-2 рассматривается или при тяжелых формах тиреотоксикоза с целью быстрого достижения эутиреоза, или в случае безуспешности консервативной терапии тиреотоксикоза в течение нескольких месяцев [8]. К сожалению, в реальной практике хирурги-тиреоидологи отказываются оперировать таких пациентов из-за высокого риска кардиальных осложнений в периоперационный период. Из этих же соображений не проводят плазмаферез, хотя в редких случаях тяжелого тиреотоксикоза он может применяться, когда по жизненным показаниям необходимо быстро достичь эутиреоидного состояния, но не удается этого добиться медикаментозно [15, 16].

#### **Лечение ФП при выявленном АмИТ**

Независимо от того, чем вызван тиреотоксикоз (ДТЗ, МУТЗ, АмИТ и пр.), основными целями лечения у этих пациентов являются: достижение эутиреоза, нормосистолии и предупреждение эмболических осложнений. Решение же вопроса о восстановлении и удержании СР должно обсуждаться только при достижении эутиреоза, так как сама ФП считается вторичной к тиреотоксикозу (обратимой) и СР в первые 2-3 месяца достигнутого эутиреоза может восстановиться спонтанно. То есть, следуя последним рекомендациям, при выявлении АмИТ следует не только отменить амиодарон, но и не назначать ААП I и/или III класса, так как при сохраняющемся тиреотоксикозе высок риск рецидивов ФП.

Среди приведенных нами примеров только во втором случае ФП, очевидно, исходно была связана с тиреотоксикозом, поэтому его адекватная терапия привела к полному исчезновению аритмии и назначения ААП I и/или III класса не потребовалось. У остальных пациентов на фоне АмИТ ухудшилось течение исходной ФП. И, если учесть, что амиодарон обычно назначается пациентам или с исходными структурными болезнями сердца, или с частыми пароксизмами ФП, у которых уже оказались неэффективны другие ААП, а лечение АмИТ требует нескольких месяцев (в течение которых будет сохраняться ФП, приводя к еще большему структурным и функциональным изменениям сердца), то тактика смены амиодарона на другой ААП I или III класса еще на этапе лечения тиреотоксикоза представляется нам вполне оправданной. Конечно, предварительно следует оценить противопоказания к

их применению в каждом конкретном случае. Возможность такого подхода продемонстрирована в первом примере, когда на фоне замены амиодарона этацизином (одновременно с началом лечения тиреотоксикоза) у пациента полностью прекратились рецидивы ФП.

Несмотря на отсутствие доказательной базы, всем пациентам с тиреотоксической ФП и хотя бы одним фактором риска тромбоэмболических осложнений (по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), рекомендуется назначение антикоагулянта (варфарина) вплоть до достижения эутиреоза, после чего решение о продолжении его приема принимается в соответствии с общепринятыми принципами антитромботической терапии ФП [12]. Если в первом случае антитромботическая терапия проводилась в соответствии с этими рекомендациями, то во втором клиническом примере варфарин был назначен только через 8 месяцев от выявления АмИТ, а у третьего пациента, который уже исходно имел 3 балла по шкале CHADS<sub>2</sub> (АГ, ТИА), варфарин хотя и был назначен еще до выявления тиреотоксикоза, но позже, чем это следовало бы сделать.

#### **Можно ли было не назначать этим пациентам амиодарон?**

Неблагоприятные внекардиальные эффекты амиодарона давно и хорошо известны. Существующие ограничения его использования в большей степени объясняются именно ими, а не возможными проаритмогенными эффектами препарата. Именно из-за внекардиальных осложнений амиодарон с целью контроля ритма при ФП не рекомендуется применять в качестве препарата первой линии. Его назначение рекомендуется тем пациентам с частыми и симптомными пароксизмами ФП, у которых оказалась неэффективной терапия другими ААП [12]. В приведенных примерах выбор амиодарона был оправдан во всех случаях, кроме второго, когда терапевт назначил именно его, а не другой ААП, пациенту без явных исходных структурных изменений сердца, с многоузловым зобом, без ЭКГ-верификации ФП и без контроля функции ЩЖ до его назначения. У первого пациента амиодарон был первоначально назначен на периконверсионный период как самый эффективный из применяемых в России в отношении улучшения результатов электрической КВ и последующего удержания СР. Исходя из того, что его первоначальный непродолжительный прием был у этого больного эффективным, именно он и был рекомендован в последующем, сначала с целью восстановления СР, а потом - и для профилактики рецидивов ФП. У третьего пациента амиодарон был назначен в последнюю очередь, когда другие ААП оказались неэффективными.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проблема АмИТ будет сохранять свою актуальность все время, пока используется амиодарон. Специалисты, назначающие амиодарон, или участвующие в лечении тех, кто его принимает, должны знать об особенностях развития, течения и лечения АмИТ. К сожалению, узкая специализация медицины способствует разобщенности и несогласованности действий специалистов, наблюдающих этих пациентов. Хотя АмИТ, как за рубежом, так и в России, обычно лечится эндокрино-

логами, приведенные примеры еще раз показывают, что у последних все еще нет единого представления о тактике ведения таких больных. Так, несмотря на многочисленные публикации, свидетельствующие о положительном эффекте ГКС при АМИТ-2, по нашим наблюдениям, в большинстве случаев эндокринологи не склонны заниматься дифференциальной диагностикой подтипов АМИТ, а стереотипно всем пациентам с АМИТ сразу назначают тиреостатики, крайне редко рекомендуя к лечению ГКС. Так было и в приведенных примерах, когда во всех случаях эндокринологами сразу назначался тиамазол, а проведение сцинтиграфии ЩЖ и назначение преднизолона инициировались уже кардиологами.

В тех случаях (а их большинство), когда основным симптомом АМИТ является ухудшение течения исходных сердечно-сосудистых болезней, пациент в первую очередь обращается к кардиологу. Это тем более закономерно, что исходно амиодарон обычно назначается именно этим специалистом. По нашему мнению, именно кардиолог, а не эндокринолог, должен и может объяснить больному, что для нормализации функции ЩЖ потребуются месяцы и все это время придется ми-

риться с непрерывным рецидивированием аритмии и плохим самочувствием, терпеливо выполняя рекомендации обоих специалистов и ожидая благоприятного исхода. Общение с этими пациентами затрудняется еще и из-за возникающих при тиреотоксикозе нарушений психики (неустойчивость настроения, депрессии, раздражительность, плаксивость), что требует от врача максимально терпеливого отношения к пациенту.

Таким образом, приведенные клинические примеры подтверждают необходимость соблюдения единых принципов ведения пациентов с АМИТ кардиологами и эндокринологами, во избежание неблагоприятных исходов из-за несогласованности врачебных действий. Возможно, они изложены нами излишне подробно, но нам хотелось акцентировать внимание читателей не только на самом АМИТ, но и на том исходном фоне, на котором он развивается (сопутствующие болезни; исходное течение, лечение и осложнения ФП), так как от этого зависит выбор дальнейшей тактики ведения в каждом конкретном случае. Будем надеяться, что использование нашего опыта позволит другим врачам избежать тех ошибок, которые были допущены нами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тавровская, Т.В. Фибрилляция предсердий и тиреотоксикоз / Т.В. Тавровская, Т.Б. Моргунова, А.В. Тимофеев, Л.Н. Берестенникова // Вестник Аритмологии. - 2009. - № 56. - С. 59-80.
2. Тавровская, Т.В. Восстановление синусового ритма при фибрилляции предсердий: опыт кардиологического отделения / Т.В. Тавровская, А.В. Тимофеев, И.П. Селезнева, Е.М. Овчаренко, О.А. Соколова, Я.В. Видергольд, Н.А. Лих, Д.Ю. Полозов // Вестник Аритмологии. - 2004. - № 37. - С.5-13.
3. Гайсенек, О.В. Нарушения сердечного ритма в реальной врачебной практике: амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа как причина рецидивирующей фибрилляции предсердий / О.В. Гайсенек // РФК. - 2010. - Vol. 6(4). - С.518-521.
4. Eskes, S.A. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial / S.A. Eskes, E. Endert, E. Fliers, R.B. Gekus, R.P. Dullaart, T.P. Links, W.M. Wiersinga // J Clin Endocrinol Metab. - 2012. - Vol. 97. - P. 499-506.
5. Piga, M. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis / M. Piga, M.C. Cocco, A. Serra, F. Boi, M. Loy, S. Mariotti // European Journal of Endocrinology. - 2008. - Vol. 159. - P. 423-429.
6. Tzen, K.Y. Using a computerized method to measure 99mTc pertechnetate uptake for the assessment of thyroid function: a clinical validation / K.Y. Tzen, H.Y. Chen, P.F. Kao, M.J. Huang // J Formos Med Assoc. - 1990. - Vol. 89(5). - P.356-362.
7. Atkins, H.L. A Comparison of 99mTc and I123 in Thyroid Imaging / H.L. Atkins, J.F. Kloppner, R. Lambrecht, A.P. Wolf // Am. J. Roentgenol., Radium Ther. and Nucl. - 1973. - Vol. 117. - P. 195.
8. Bogazzi, F. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis / F. Bogazzi, L. Bartalena, E. Martino // J Clin Endocrinol Metab. - 2010. - Vol. 95. - P. 2529-2535.
9. Bogazzi, F. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study / F. Bogazzi, L. Tomisti, G. Rossi, E. Dell'Unto, P. Pepe, L. Bartalena, E. Martino // J Clin Endocrinol Metab. - 2009. - Vol. 94. - P. 3757-3762.
10. Erdogan, M.F. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis / M.F. Erdogan, S. Güleç, E. Tutar, N. Başkal, G. Erdogan // Thyroid. - 2003. - Vol. 13(2). - P. 205-209.
11. Tanda, M.L. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists / M.L. Tanda, E. Piantanida, A. Lai, G. Liparulo, L. Sassi, F. Bogazzi, W.M. Wiersinga, L.E. Braverman, E. Martino, L. Bartalena // Clin Endocrinol (Oxf). - 2008. - Vol. 69. - P. 812-818.
12. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. - 2010. - Vol. 31. - P. 2369-2429.
13. Shashithey, K. Management of Amiodarone-related Thyroid problems / K. Shashithey, Narayana et al. // Ther Adv in Endo and Metab. - 2011. - Vol. 2(3). - P.115-126.
14. Bogazzi, F. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study / F. Bogazzi, L. Bartalena, L. Tomisti, G. Rossi, S. Brogioni, E. Martino // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Vol. 96(11). - P. 3374-3380.
15. Nayak, B. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm / B. Nayak, K. Burman // Endocrinol Metab Clin N Am. - 2006. - Vol. 35. - P. 663-686.
16. Babić, B.K. The role of plasmapheresis in the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis / B.K. Babić, D. Ljutić, D. Brnić, J. Dodig // Dialysis and Transplantation. - 2007. - Vol. 36 (4). - P. 227-229.