

ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2016 № 3 (41)



КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА



O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 3/2016
(41)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 3/2016
(41)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Киличев А.А., Муллабаева Г.У., Курбанов Р.Д. Влияние реваскуляризации миокарда на желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца. *АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

5

Мамараджалова Д.А., Мамутов Р.Ш., Бекбулатова И.Р., Уринов О.У., Хусанов А.А. Основные показатели убыли населения в когорте больных острым инфарктом миокарда в течение года проспективного наблюдения по данным Регистра г. Ташкента. *АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

9

Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Курбанов Н.А., Ахматов Я.Р., Ганиева Н.П., Садыков Д.К. Острая декомпенсация сердечной недостаточности и возможности применения левосимендана в реальной клинической практике. *Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан.*

15

Курбанов Р.Д., Фозилов Х.Г., Гафурова А.Ф. Клиническая и ангиографическая характеристика больных ИБС с различным уровнем показателей по шкале SYNTAX. *АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

22

Алиева Т.А. Ўзбек миллатига мансуб Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмини ўрганиш. *Тошкент тиббиёт академияси.*

25

Аляви А.Л., Кенжаев М.Л., Алимов Д.А., Кенжаев С.Р., Саттаров Х.И., Рахимова Р.А. Влияние высоких доз аторвастатина на реперфузионное повреждение миокарда при остром инфаркте миокарда. *РНЦЭМП МЗ РУз, Ташкент. Узбекистан.*

29

Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Им В.М. Клиническая эффективность однокамерной и двухкамерной постоянной электрокардиостимуляции при нарушении атриовентрикулярной проводимости у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В.В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан.*

34

Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., Ильченко И.А. Амiodарон-ассоциированные тиреопатии в практике кардиолога и эндокринолога. *Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков. Украина.*

40

Срождинова Н.З., Нагай А.В., Курбанова Д.Р. Роль Trp64Arg полиморфизма гена β 3-адренорецепторов в развитии артериальной гипертензии и сердечно-сосудистого ремоделирования. *Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

48

Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З. Клинический аудит и регистрационные стандарты данных в кардиологической практике. *Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

53

Шакирова Н.Ш., Хамидуллаева Г.А. Антигипертензивная и органопротективная эффективность комбинированной терапии амлодипина с индапамидом и вальсартаном у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

56

Низамов У.И., Нагай А.В., Бекметова Ф.М., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Умурзакова М.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б. Значение параметров центральной гемодинамики и скорости распространения пульсовой волны в течении ишемической болезни сердца. *АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

63

Уринов О., Мамутов Р.Ш. Особенности течения Острого коронарного синдрома/ Острого инфаркта миокарда у мужчин в одном из районов г. Ташкента (Фрагмент Регистра РОКСИМ-Уз) *АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

69

Тахирова Ф.А., Акбаров З.С., Тригулова Р.Х. Калькулятор риска инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа узбекской популяции. *Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз, АО Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан.*

75

Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А. Полиморфизм гена АПФ и его значение в развитии цереброваскулярных заболеваний у больных артериальной гипертензией. *АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.*

3

82



**АМИОДАРОН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА И ЭНДОКРИНОЛОГА****БЕЛОВОЛ А.Н., БОБРОННИКОВА Л.Р., ИЛЬЧЕНКО И.А.***Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков. Украина***РЕЗЮМЕ****АМИОДАРОН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА И ЭНДОКРИНОЛОГА****Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., Ильченко И.А.***Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков. Украина*

В статье систематизированы и проанализированы имеющиеся данные о возможных тиреопатиях, связанных с применением антиаритмического препарата – амиодарона. Рассмотрены возможные предикторы амиодарон-ассоциированных тиреопатий (ААТП), механизмы их развития, лечебная тактика при возникновении ААТП. Приведены имеющиеся рекомендации назначения и длительности применения амиодарона при различных нарушениях ритма сердца (НРС). Подчеркнута необходимость совместного ведения больного с НРС кардиологом и эндокринологом при длительном приеме амиодарона, а также профилактические мероприятия, позволяющие минимизировать развитие ААТП.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, амиодарон-ассоциированные тиреопатии, лечение, профилактика.

SUMMARY**AMIODARONE-ASSOCIATED THYROPATHIES IN PRACTICE CARDIOLOGISTS AND ENDOCRINOLOGISTS****Belovol, L. Bobronnikova, I. Ilchenko***Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine*

Summary. It was systematised and analyzed the available data on possible thyropathies associated with the use of anti-arrhythmic drug – amiodarone. It was show possible predictors of amiodarone-associated thyropathies (AATP), the mechanisms of their development, medical tactic in the event of AATP. Results available recommendations destination and duration of the use of amiodarone for heart various arrhythmias (HVA). It was accented the need for joint management of the patient with the HVA, cardiologists and endocrinologists from chronic administration of amiodarone and preventive measures that minimize the development of AATP.

Очень часто в своей практической работе врачам различных специальностей приходится сталкиваться с проблемами, вызванными назначением высокоактивных лекарственных препаратов, обладающих, в то же время, достаточно большим спектром побочных действий. Одним из таких препаратов является амиодарон, открытый еще в 1960 году Tondeur и Vinon, который занимает ведущее место среди антиаритмических препаратов (ААП), являясь своего рода «золотым стандартом» лечения различных нарушений сердечного ритма (НРС). Частота применения амиодарона составляет 24,1% от общего назначения ААП [2, 4]. Наиболее часто препарат используют для лечения потенциально опасных и злокачественных желудочковых и наджелудочковых НРС, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий (ФП), в случаях их рефрактерности к терапии другими ААП и имеющими высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [14].

Метаанализ 13 многоцентровых исследований, посвященных первичной профилактике ВСС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН), продемонстрировал способность амиодарона снижать показатели не только аритмической, но и общей летальности [2, 41].

Высокая антиаритмическая эффективность амиодарона при минимальных показателях аритмогенности по сравнению с другими ААП позволила расширить показания для его назначения у пациентов старших возрастных групп с ФП, у которых частота его применения составляет от 18 до 24% [1].

Поскольку амиодарон не оказывает выраженного отрицательного инотропного действия на миокард, возможно его применение при НРС у больных с застойной ХСН. Он также является средством выбора при лечении и профилактике НРС у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта [4].

Однако, кроме выраженного антиаритмического действия, у ряда больных препарат оказывает негативное влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ), вызывая гипер- или гипотиреоз [42]. Влияние амиодарона на ЩЖ связано как со структурным сходством препарата с тиреоидными гормонами, так и с содержанием в нем большого количества йода – 37% (т.е. в состав одной таблетки 200 мг входит около 75 мг йода). Считается, что амиодарон способен индуцировать запуск аутоиммунных процессов в ЩЖ [9, 15].

Распространенность амиодарон-ассоциированных тиреопатий (ААТ) колеблется от 2 до 24%,



чаще – 14–18% [15, 47]. Увеличение частоты ААТ связано также с прогрессированием патологии ЩЖ в старших возрастных группах, где распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ФП достаточно высока [7, 19, 39].

Сочетанная тиреоидная и кардиальная патология, особенно у пациентов старших возрастных групп, может существенно затруднять диагностику и часто становится причиной назначения неадекватного лечения [6, 11, 22]. При длительном приеме амиодарона практически всегда повышается риск развития ААТ, поэтому очень важна своевременная диагностика не только клинически манифестных, но и субклинических форм заболеваний. Этиопатогенез этих осложнений достаточно сложен и складывается из различных факторов, таких как наличие или отсутствие сопутствующей патологии ЩЖ, наследственной предрасположенности, уровня потребления йода и т.п. [36, 38, 44].

Развитие дисфункции ЩЖ при длительном приеме амиодарона зачастую становится проблемой, требующей отмены препарата. В случаях, когда амиодарон назначается по жизненным показаниям или назначение других ААП является неэффективным, это может быть опасным для пациента [4, 18, 30].

В настоящее время активно изучаются вопросы коррекции дисфункции ЩЖ на фоне дальнейшего приема амиодарона, до конца не выяснен вопрос, оптимизирует ли корригирующая терапия препаратом клиническое течение персистирующей формы ФП [13, 18]. Поэтому продолжают исследования в данном направлении, результаты которых позволят разработать новые подходы к диагностике и лечению указанных нарушений.

В результате лечения амиодароном у 1/3 пациентов происходит увеличение уровня общего (Т4об) и свободного тироксина (Т4св), реверсивного (неактивного) трийодтиронина (рТ3), уменьшается уровень общего Т3 (Т3об). Это обусловлено подавлением активности 5-дейодиназы I типа, нарушающей конверсию Т4 в Т3 в периферических тканях, особенно в печени. Подавление активности 5-дейодиназы может сохраняться на протяжении нескольких месяцев даже после отмены препарата. Кроме того, амиодарон снижает проникновение тиреоидных гормонов в клетки периферических тканей. В итоге оба эти механизма способствуют развитию доброкачественной формы эутиреоидной гипертироксинемии (ЭГТ4) с повышением уровней Т4об и рТ3 общего (рТ3об), а также Т4св и рТ3 свободного (рТ3св), нормальным или субнормальным Т3об. Но, несмотря на повышенный уровень Т4св у пациентов с ССЗ, признаки тиреотоксикоза могут отсутствовать [4, 14, 34].

ЭГТ4 не требует медикаментозной коррекции, а диагноз тиреотоксикоза не должен основываться на одном только обнаружении повышенного уровня Т4 у больных, получающих амиодарон. Развитие ЭГТ4 не приводит к утрате амиодароном антиаритмической эффективности и рецидивам предшествующих НСР [40]. Важно чтобы такие па-

циенты оставались под динамическим наблюдением кардиолога и эндокринолога с периодическим мониторингом функционального состояния ЩЖ.

В процессе лечения амиодароном у ряда больных может изменяться уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови без клинических проявлений нарушения функции ЩЖ. Повышение концентрации ТТГ у клинически эутиреоидных пациентов зависит не только от дозы, но и от длительности приема препарата. Известно, что при ежедневном приеме 200–400 мг амиодарона уровень ТТГ обычно находится в пределах нормы. При более высокой дозе препарата увеличение концентрации ТТГ может произойти в первые месяцы приема, с последующим возвращением к норме [5, 20]. Так, по данным проф. Свириденко Н.Ю. и соавт., при длительности терапии амиодароном менее 3 месяцев происходит повышение уровней Т4об или Т4св, рТ3, ТТГ, а уровень Т3об или Т3св понижается. После 6 месяцев терапии амиодароном уровень Т4об или Т4св повышается еще больше и могут превышать 40% от исходного, уровень рТ3 сохраняется умеренно повышенным, в то же время уровень ТТГ нормализуется, а уровень Т3об или Т3св может восстанавливаться до нормы или быть умеренно понижен [15].

Влияние амиодарона на миокард состоит в его способности снижать чувствительность кардиомиоцитов к действию тиреоидных гормонов, в результате чего развивается так называемый «местный» тканевой гипотиреоз. Развитию этого состояния способствуют взаимодействие амиодарона с рецепторами тиреоидных гормонов, сокращение числа катехоламиновых рецепторов и снижение эффекта Т3 на кардиомиоциты [6, 45].

На клеточном уровне амиодарон действует как антагонист тиреоидных гормонов. Наиболее активный метаболит амиодарона, диэтиламиодарон (ДЭА), действует как конкурентный ингибитор присоединения Т3 к α -1-Т3-рецептору и как некокурентный ингибитор β -1-Т3-рецептора. Действие ДЭА зависит от его концентрации в различных тканях. При низкой концентрации ДЭА может выступать как агонист действия Т3 и только при больших концентрациях как антагонист Т3. Известно, что α -1-Т3-рецепторы находятся в основном в сердечной и скелетной мускулатуре, тогда как в печени, почках и мозге преобладают β -1-Т3-рецепторы. Таким образом, при достаточной концентрации амиодарон действует как конкурентный ингибитор Т3, обуславливая развитие «местного» гипотиреоза в сердечной мышце [22, 41]. Кроме того, исследования последних лет показали, что амиодарон вызывает мутацию гена ядерного рецептора Т3 [24].

Антиаритмический эффект амиодарона осуществляется за счет уменьшения проникновения Т3 в кардиомиоциты, в результате чего происходит изменение экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков. Амиодарон непосредственно влияет на ионные каналы, вне зави-



симости от его воздействия на тиреоидные гормоны. Экспериментально доказано, что амиодарон способен ингибировать Na-K-АТФ-азу. Препарат блокирует несколько ионных токов на мембране кардиомиоцита: выход ионов K⁺ во время фаз реполяризации, а также вход ионов Na⁺ и Ca²⁺ [32, 33].

Кроме описанных эффектов амиодарон и его метаболит ДЭА оказывают цитотоксическое действие непосредственно на ЩЖ. Экспериментальными исследованиями установлено, что амиодарон и ДЭА вызывают лизис клеток линии человеческих тиреоцитов, а также нетиреоидной ткани. Амиодарон оказывает самостоятельный, токсический эффект, который усиливается содержанием йода в молекуле, при этом его активный метаболит ДЭА обладает большей цитотоксичностью, а его интратиреоидная концентрация выше, чем у самого препарата [29].

В настоящее время активно обсуждаются вопросы о влиянии амиодарона на течение аутоиммунных процессов в ЩЖ. Предполагается, что избыток йода, который высвобождается из амиодарона, может приводить к индукции или манифестации аутоиммунных изменений в ЩЖ. Классическими маркерами аутоиммунного процесса являются антитела к тиреоглобину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО). У ряда пациентов АТ-ТПО появляются уже на ранних этапах лечения амиодароном, а их уровень остается повышенным даже спустя 6 месяцев после отмены препарата. По мнению ряда исследователей, этот феномен объясняется ранним токсическим эффектом амиодарона на ЩЖ, который приводит к высвобождению аутоантигенов и последующему запуску иммунных реакций. В то же время у большинства пациентов, получающих амиодарон, не происходит увеличения тиреоидных антител [10, 28].

Как правило, у больных с ССЗ, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоз. Однако у некоторых пациентов может развиваться ААТ [42].

В основе развития гипотиреоза лежит эффект Wolff–Chaikoff, характеризующийся длительным блоком органификации йода и нарушением синтеза тиреоидных гормонов. В развитие этого состояния вносит вклад и ингибирование тиреоидных рецепторов в тканях [15].

В основе патогенеза другой дисфункции ЩЖ – тиреотоксикоза, развивающегося на фоне приема амиодарона, лежат два основных механизма, приводящих к формированию двух вариантов амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза (ААТТ) [23].

ААТТ I типа обусловлен повышением синтеза тиреоидных гормонов в ЩЖ под действием йода, который высвобождается из препарата. Этот вариант ААТТ развивается, преимущественно, у больных с исходной патологией ЩЖ, включая узловой и диффузный токсический зоб [24].

ААТТ II типа развивается у пациентов без предшествующих заболеваний ЩЖ и связан с развитием деструктивных процессов, которые ин-

дуцируют не только йод, а непосредственно сам амиодарон – так называемый лекарственный тиреодит [23].

Различные ААТ встречаются с разной частотой, имеют свои характерные клинические особенности и требуют различного лечения. Так, распространенность амиодарон-ассоциированного гипотиреоза (ААГТ) варьирует от 6% в странах с низким потреблением йода до 13% в странах с высоким потреблением йода [3]. Чаще гипотиреоз встречается у женщин и пациентов пожилого возраста [47].

По данным исследований среди больных с ААГТ органическая патология ЩЖ выявляется в 70,8% случаев, из которых подавляющее большинство составляют аутоиммунный тиреодит (42%) и диффузный нетоксический зоб (34%) [3, 16].

Клинические проявления ААГТ такие же, как и классические признаки гипотиреоза: повышенная утомляемость, сонливость, сухость кожи, зябкость, запоры, ухудшение внимания, отечный синдром, брадиаритмии и др. Субклинический вариант долгое время может протекать бессимптомно, маскируясь проявлениями сопутствующих ССЗ [3, 20]. Ранними признаками заболевания могут быть нарушения липидного обмена, проявляющиеся повышением уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности и уменьшением липопротеинов высокой плотности в сочетании с характерными клиническими проявлениями, такими как депрессия и ухудшение памяти [7].

Диагностика ААГТ основана на определении повышенного уровня ТТГ (чаще выше 10 мМЕ/л) при пониженном или нормальном (при субклиническом варианте) уровне Т4св. Уровень Т3 не является информативным диагностическим критерием гипотиреоза, так как он может быть в пределах нормы или даже несколько повышен в результате компенсаторного дейодирования Т4 в биологически более активный Т3 [5].

Лечение ААГТ предполагает два основных направления: либо отменить амиодарон, либо назначить заместительную терапию тиреоидными гормонами. После отмены амиодарона функция ЩЖ обычно восстанавливается, но следует помнить, что это может занять несколько месяцев из-за длительного периода выведения препарата [14]. В случаях лечения НСР у пациентов с ССЗ это может представлять большие трудности, и часто на практике отмена амиодарона невозможна, особенно если препарат назначен по жизненным показаниям, особенно для лечения желудочковых НСР [46]. В таких случаях необходимо продолжить лечение амиодароном и одновременно назначить заместительную терапию тиреоидными гормонами. Рекомендуется начинать заместительную терапию L-тироксином с минимальных доз 12,5–25 мкг/сут с постепенным повышением ее под контролем ТТГ с интервалом в 4–6 недель до достижения эффекта, не допуская при этом декомпенса-



ции ССЗ или развития НСР. Уровень ТТГ снижается обычно до верхней границы нормы [8, 14].

При субклиническом течении гипотиреоза вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Назначение L-тироксина может быть показано при выявлении атерогенной дислипидемии, депрессии, повышении уровня ТТГ более чем на 10 мМЕ/л, при этом необходимо назначать препарат в минимально эффективных дозах для коррекции выявленных нарушений. Очень важно чтобы пациент оставался под динамическим наблюдением кардиолога и эндокринолога для оценки состояния на фоне лечения первые 6 недель, а затем каждые 3 месяца. При отсутствии изменений в показателях липидограммы и клинической симптоматике заместительную терапию отменяют [8, 17].

При постоянном приеме амиодарона ААТТ развивается в 2–12% случаях. Проведенные исследования показали, что распространенность ААТТ существенно варьирует в зависимости от потребления йода с пищей. Так, ААТТ превалирует в районах с низким потреблением йода, например, Центральная Европа (61,8%) и редко встречается в районах, где пища насыщена йодом, например, Северная Америка (11,2%), Великобритания (7,4%) [3, 43, 47].

Не установлено зависимости между частотой развития ААТТ от суточной и кумулятивной дозы амиодарона [46]. Между началом приема препарата и развитием ААТТ может пройти достаточно долгое время – до 3 лет. Описаны случаи возникновения ААТТ даже через несколько месяцев после отмены амиодарона [36, 41].

Клиническими особенностями ААТТ являются большое количество пациентов пожилого возраста, у которых обычные симптомы тиреотоксикоза, такие как наличие зоба, похудание, потливость, тремор пальцев рук, могут быть либо незначительно выражены, либо вовсе отсутствуют. У таких пациентов доминирующими клиническими проявлениями часто являются симптомы ССЗ и психические расстройства [37].

Очень важно своевременно распознать кардиальные эффекты, вызванные избытком тиреоидных гормонов. Часто это могут быть учащение ангинозных приступов, ухудшение течения сопутствующих НСР, появление или усиление желудочковых аритмий, что связано с повышением чувствительности к адренергической стимуляции при тиреотоксикозе. Токсическое действие тиреоидных гормонов на центральную нервную систему приводит к развитию тиреотоксической энцефалопатии, проявлениями которой могут быть повышенная нервная возбудимость эмоциональная лабильность, нарушение сна [14, 26]. У пожилых пациентов наоборот могут доминировать противоположные признаки: психическая заторможенность, апатия, отсутствие аппетита, слабость, адинамия, депрессия, что может значительно затруднять диагностику ААТТ [35].

Выделяют два типа ААТТ. ААТТ I типа развивается на фоне существующих или предшеству-

ющих заболеваний ЩЖ. В этих случаях, кроме изменений гормонального спектра и повышения титра антитиреоидных антител при манифестации диффузного токсического зоба, регистрируется нормальный или, гораздо реже, сниженный захват радиоактивного йода, а при ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ отмечаются признаки узлового или аутоиммунного зоба с нормальным или повышенным кровотоком [31].

ААТТ II типа развивается на фоне интактной ЩЖ. Главной клинической особенностью этого состояния является внезапное развитие и тяжесть тиреотоксикоза, в том числе развитие болевых форм, клинически похожих на подострый тиреоидит. При исследовании с радиоактивным йодом отмечается снижение накопления препарата в ЩЖ. В биоптате ЩЖ, полученном при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства, определяется большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тиреоцитов [15]. При проведении УЗИ с доплерографией наблюдается отсутствие или снижение кровотока в ЩЖ [5].

В последнее время активно обсуждается вопрос о прогностической роли цитокинов и маркеров системного воспаления, в частности С-реактивного протеина, как критериев, характеризующих ААТТ I и II типов и возможности их использования в качестве дополнительных диагностических критериев. Однако имеющиеся данные весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения [10].

Кроме ААТТ I и II типов в клинической практике встречаются смешанные формы, имеющие признаки обоих типов. У больных с деструктивным тиреотоксикозом в результате действия амиодарона может развиваться гипотиреоз [23].

В качестве основных диагностических критериев ААТТ I и II типов могут быть следующие [15]:

1) при ААТТ I типа есть сопутствующая патология ЩЖ, а в основе патогенеза лежит избыточный синтез и секреция тиреоидных гормонов; при ААТТ II типа – ЩЖ интактна, а патогенез связан с избыточным высвобождением тиреоидных гормонов в результате деструктивных процессов в железе;

2) при пальпации ЩЖ при ААТТ I типа определяется узловой или диффузный зоб, а при II типа – ЩЖ нормальная или может быть незначительно увеличена и чувствительна при пальпации;

3) при УЗИ с доплерографией при ААТТ I типа кровоток умеренно выражен, а при ААТТ II типа – отсутствует;

4) лечение ААТТ I типа следует проводить тиреостатиками, а ААТТ II типа – глюкокортикостероидами или как монотерапия, или в сочетании с тиреостатиками;

5) в результате избытка йода после тиреотоксической фазы при ААТТ I типа может развиваться йод-индуцированный тиреотоксикоз, а при ААТТ II типа – вероятно развитие йод-индуцируемого гипотиреоза.



В качестве важного раннего признака, позволяющего заподозрить ААТТ, может быть снижение или отсутствие антиаритмической эффективности амиодарона во всех случаях НСР. Это может проявляться рецидивами НСР при восстановленном синусовом ритме, появлением новых НСР, учащением количества экстрасистол при суточном мониторинге электрокардиограммы и т.п. Особого внимания заслуживают желудочковые НСР, имеющие прогностически неблагоприятное значение [12].

Лечение ААТТ представляет гораздо большие трудности, чем лечение ААГТ, который достаточно легко компенсируется назначением заместительной терапией тиреоидными гормонами. Во всех случаях лечения ААТТ всегда требуется очень тщательный индивидуальный подход.

У больных с легким тиреотоксикозом, с исходно неизменной ЩЖ и небольшим зобом для устранения тиреотоксикоза достаточно только отмены амиодарона. В то же время у пациентов с предшествующими заболеваниями ЩЖ тиреотоксикоз, как правило, не проходит без лечения даже спустя несколько месяцев после прекращения приема препарата [18].

В каждом конкретном случае врач, отменяя амиодарон, должен оценивать опасность НСР для жизни пациента и возможность их коррекции альтернативными ААП.

Для лечения тиреотоксикоза применяют тионамиды, пропилтиоурацил, высокие дозы глюкокортикоидов, конкурентный ингибитор захвата йода – перхлорат калия, плазмаферез, оперативное лечение [13].

Для компенсации тиреотоксикоза для ингибирования синтеза тиреоидных гормонов используют высокие дозы антитиреоидных препаратов. Терапия должна быть длительной, т.к. для нормализации уровня Т4_{св} может потребоваться от 6–12 недель и более. Также длительная терапия высокими дозами тиреостатиков необходима пациентам, которым отменить амиодарон невозможно, и они продолжают его получать по жизненным показаниям. Некоторые клиницисты предпочитают продолжать терапию поддерживающими дозами тиреостатиков с тем, чтобы сохранить полный или частичный блок синтеза тиреоидных гормонов в течение всего периода терапии амиодароном. В случае развития гипотиреоза к лечению добавляется L-тироксин [5, 14].

В основе патогенеза ААТТ II типа, особенно возникшего у лиц без предшествующей патологии ЩЖ, лежит развитие деструктивного тиреоидита с увеличением секреции ранее синтезированных гормонов в кровоток. В таких ситуациях препаратами выбора являются глюкокортикоиды, в частности преднизолон, в суточной дозе 30–40 мг/сут и длительностью лечения до 3 месяцев, так как описаны случаи возвращения симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата [25].

Если у пациентов, перенесших ААТТ II типа, в результате лечения развивается гипотиреоз, к те-

рапии добавляется L-тироксин. По показаниям в схему лечения могут входить бета-блокатор – пропранолол и другие симптоматические средства [5].

При тяжелом течении ААТТ, а такие случаи часто встречаются при сочетании I и II типов ААТТ, рекомендуется использовать комбинацию тионамида и глюкокортикостероида [25]. Если даже при назначении комбинированного лечения эффект не достигается, рекомендуется хирургическое лечение. Оперативное лечение, как правило, проводится в случае недостижения компенсации заболевания после длительного (не менее 6 месяцев) курса медикаментозной терапии или при сочетании ААТТ с узловым зобом. Несмотря на риск тиреотоксического криза во время анестезии и хирургического вмешательства, в мире накоплен опыт лечения таких больных, показавший, что субтотальная резекция ЩЖ позволяет быстро добиться ремиссии тиреотоксикоза и продолжить антиаритмическую терапию. При крайне тяжелом состоянии используют плазмаферез [15, 18, 40].

Для лечения ААТТ радиоактивный йод обычно не применяется, т.к. большая концентрация йода предотвращает достаточное поглощение ЩЖ радиоизотопа и это может привести к усилению тиреотоксикоза в результате высвобождения гормонов [15].

Однако некоторые клиницисты проводят терапию радиоактивным йодом для лечения пациентов с диффузным или узловым зобом, принимающих амиодарон, в районах с пограничным уровнем йодного дефицита [3, 37].

Как правило, амиодарон назначается при тяжелых, жизнеугрожающих аритмиях, когда другие ААП не эффективны, и отмена препарата в такой ситуации невозможна по жизненным показаниям [30]. В таких ситуациях компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном. Более того, поскольку препарат и его метаболит ДЭА вызывают развитие «местного гипотиреоза», это, как ни парадоксально, защищает сердце от действия избытка тиреоидных гормонов, поэтому отмена препарата может усилить токсическое действие тиреоидных гормонов на сердце [1]. В литературе описаны случаи успешного ведения пациентов с тиреотоксикозом без отмены амиодарона, поэтому в каждом конкретном случае решение о замене ААП должно приниматься индивидуально, совместно кардиологом и эндокринологом [4]. Ряд авторов предполагают, что даже в тех случаях, когда планируется отмена препарата, пациенты должны принимать амиодарон, пока тиреотоксикоз не будет полностью компенсирован [14, 27].

Для того чтобы минимизировать риск развития ААТ, всем пациентам с ССЗ, которым планируется лечение амиодароном, необходимо до назначения препарата оценить функциональное состояние ЩЖ и ее структуры. Это позволяет не только выявить наличие тиреоидной патологии, но и прогнозировать возможное развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза после начала терапии амиодароном [5, 18, 20].



Комплекс обследования должен включать в себя:

1. определение ТТГ, а при изменении его уровня – определение Т4св;
2. УЗИ ЩЖ;
3. определение уровня АТ-ТПО;
4. сцинтиграфия ЩЖ при подозрении на аутономию (снижение уровня ТТГ, наличие узлового и/или многоузлового зоба);
5. пункционную биопсию ЩЖ (при наличии узлов, подозрении на новообразование).

Наличие АТ-ТПО увеличивает риск развития ААГТ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, особенно во время первого года лечения [14].

Повторное определение уровня Т4св, ТТГ рекомендуется повторить через 3 месяца, а затем через каждые 6 месяцев лечения. При нормальных показателях мониторинг осуществляется по уровню ТТГ 1–2 раза в год, особенно у пациентов с измененной ЩЖ [18].

Следует отметить, что в обычной клинической практике врачи нередко не выполняют рекомендации по мониторингованию функции ЩЖ при лечении амиодароном [40]. Например, по данным исследования, проводившегося в Новой Зеландии, показатели функции ЩЖ были измерены у 61% пациентов, перед началом лечения амиодароном в стационаре, а через 6 и 12 месяцев – только у 32 и 35% больных, продолжавших терапию [21]. Похожие данные приводят американские авторы [42]. В исследовании, проведенном в университетской клинике, исходная частота определения показателей функции ЩЖ перед началом лечения амиодароном превышала 80%, однако в динамике мониторингование соответствующих показателей с рекомендуемыми интервалами проводили только у 20% пациентов [26]. Статистических данных о том, как часто мониторируется состояние ЩЖ до и в процессе лечения амиодароном в Украине нам найти не удалось, однако, по нашим наблюдениям, рекомендованные временные нормативы часто не соблюдаются.

ВЫВОДЫ

1. Амиодарон на сегодняшний день является наиболее эффективным и широко используемым ААП для лечения и профилактики различных НСР, особенно угрожающих жизни желудочковых аритмий. Как и любой фармакологический препарат, он может вызывать нежелательные эффекты, что осложняет его использование.

Одним из самых распространенных таких эффектов является развитие ААТ.

2. Наличие сопутствующей патологии ЩЖ является фактором риска нарушения ее функции и развития ААТ.
3. Ранним признаком ААТТ может быть появление рефрактерности к антиаритмической терапии амиодароном и рецидивирование НСР, что должно насторожить кардиолога и требует выяснения возможной эндокринной причины неэффективности лечения.
4. Выявление ААТТ является показанием к назначению тиреостатической терапии: при неэффективности монотерапии тиреостатиками к лечению добавляют глюкокортикоиды. Рекомендуется проводить лечение тиреотоксикоза в течение не менее 2 лет. В случаях неэффективности медикаментозной терапии показано оперативное лечение.
5. При развитии ААГТ рекомендован прием L-тироксина под контролем уровня ТТГ.
6. У пациентов старшей возрастной группы, получающих амиодарон, чаще развиваются субклинические гипо- и гиперварианты ААТ.
7. Развитие субклинического гипотиреоза на фоне приема амиодарона протекает без снижения антиаритмической активности препарата, но может сопровождаться атерогенной дислипидемией. В таких случаях проведение заместительной терапии L-тироксином улучшает показатели липидограммы.
8. Для предупреждения и прогнозирования возможных ААТ пациенты, которым планируется лечение амиодароном, должны быть проконсультированы эндокринологом для уточнения функции ЩЖ и наличия сопутствующей тиреоидной патологии. В дальнейшем на фоне приема препарата функцию ЩЖ необходимо мониторировать не реже 1 раз в 6 месяцев и всегда при ухудшении течения аритмии.
9. Если амиодарон назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых НСР или отмена препарата невозможна по другим причинам, лечение ААТ проводят на фоне продолжения приема амиодарона.
10. Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно кардиологом и эндокринологом. Клинический опыт показывает, что в большинстве случаев выбор делается в пользу продолжения лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляров М. Ю. Амиодарон: особенности клинического применения / М. Ю. Гиляров, В.А. Сулимов // Рос.мед.жур. – 2007. № 16(6). – С. 375–379.
2. Голицын С.П. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца / С.П. Голицын, С.А. Бакалов, Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, Н.В. Молашенко, С.Е. Сердюк [Электронный ресурс]. Доступ: medi.ru/doc/a1511103_3.htm
3. Дедов И.И. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы / И.И. Дедов, Г.А.



- Мельниченко, Н.Ю. Свириденко и др. // Вестник РАМН. – 2006. №2. – С.15–22.
4. Джанашия П.Х. Роль амиодарона в лечении аритмий / П.Х. Джанашия, Н.М. Шевченко, Т.В. Рыжова // Лечащий врач. – 2006. №3. [Электронный ресурс]. Доступ: <http://www.lvrach.ru>.
 5. Диагностика и лечение при нарушениях функции щитовидной железы (по материалам клинических рекомендаций Медицинской ассоциации по внутренним болезням Нидерландов): пер. и комм. В.В. Фадеева // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2008. – т. 4. №2. [Электронный ресурс]. Доступ: http://rdycant.at.ua/news/diagnostika_i_lechenie_pri_narushenijakh_funkcii_shhitovidnoj_zhelezy/2012-08-06-36.
 6. Дробышева Е. С. Распространенность и клинические аспекты кордарон-ассоциированных тиреопатий у женщин в постменопаузе с фибрилляцией предсердий и сопутствующей патологией / Е. С. Дробышева, Н. М. Семынина, А. В. Чернов // Молодой ученый. – 2014. №5.- С. 141–143.
 7. Дробышева Е.С. Клиническая эффективность коррекции амиодарон-ассоциированных поражений щитовидной железы у лиц пожилого возраста при лечении персистирующей фибрилляции предсердий / Е.С. Дробышева // Автореферат дис.к.м.н.- 2008. – 22 с.
 8. Каверзина М. Ю. Качество жизни и особенности заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / М.Ю. Каверзина, А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – т.10. №1. – С.12–15.
 9. Мельниченко Г. А. Индуцированная амиодароном дисфункция щитовидной железы (патогенез, диагностика, лечение). Обзор. / Г.А. Мельниченко, Н.Ю. Свириденко, Н.В. Молашенко, Н.М. Платонова // Тер. архив. – 2003. – т.75. №8. – С. 92–96.
 10. Моргунова Т. Б. Цитокининдуцированные тиреопатии / Т. Б. Моргунова, Н. А. Решетник, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2011. – Вып. 1. – т. 7. [Электронный ресурс]. Доступ: <http://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinindutsirovannyye-tireopatii#ixzz3xtWeKDWb>
 11. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н.А. Петунина // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – 1(3). [Электронный ресурс].
 12. Провоторов В. М. Клиническая оценка амиодарон-ассоциированной дисфункции щитовидной железы при лечении персистирующей фибрилляции предсердий / В.М. Провоторов, Е.С. Дробышева, Т.М. Селина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – т.6. №2. – С.422–424.
 13. Романова Е.Н. Фибрилляция предсердий и состояние щитовидной железы: взаимосвязь и последствия терапии / Е.Н. Романова, О.С. Сычев // Здоровье Украины. – 2008, март. №5/1. – С. 16–17.
 14. Свириденко Н.Ю. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) / Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, Н.В. Молашенко и др // Рос.кард.жур. – 2012. №2. – С.63–71.
 15. Свириденко Н.Ю. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога / Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, Н.В. Молашенко, С.П. Голицин и др. // Лечащий врач. – 2004. №2. [Электронный ресурс]. Доступ: <http://www.lvrach.ru>.
 16. Сердюк С. Е. Частота возникновения и предикторы развития дисфункций щитовидной железы, вызванных длительным приемом амиодарона / С.Е. Сердюк, С.А. Бакалов, С.П. Голицин и др. // Тер.архив. – 2005. – т.78. №10. – С.33–39.
 17. Сердюк С.Е. Состояние липидного спектра крови у больных гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона. Влияние заместительной терапии L-тироксинном. / С.Е. Сердюк, С.А. Бакалов, С.П. Голицин и др. // Кардиология. – 2005. №2. – С.11–15.
 18. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий и патология щитовидной железы: как назначать амиодарон? / О.С. Сычев, А.И. Фролов, С.В. Лизогуб // Новости медицины и фармации. – 2010. – 4(309). [Электронный ресурс]: <http://novosti.mif-ua.com>.
 19. Ahmed S. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. / S. Ahmed, I. Van Gelder, A. Wiesfeld et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2011.- Vol.75 (3). – P.388–394.
 20. Bahn R. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. / R. Bahn, H. Burch, D. Cooper et al. // Thyroid. – 2011. – Vol.21 (6). – P.593–646.
 21. Bickford C. Adherence to the NASPE guideline for amiodarone monitoring at a medical university / C. Bickford, A.Spencer // J. Manag. Care Pharm. – 2006. – Vol.12 (3). – P.254–259.
 22. Bogazzi F. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update / F. Bogazzi, L. Tomisti, L. Bartalena et al. // J. Endocrinol. Invest. – 2012. – Vol.35(3). – P.340–348.
 23. 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 et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol.96 (11). – P.3374–3380.
 24. 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.





25. 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 et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.94. – P.3757–3762.
26. Burgess C. Monitoring the use of amiodarone: compliance with guidelines. / C. Burgess, A. Blaikie, T. Ingham et al. // *Intern. Med. J.* – 2006. – Vol.36 (5). – P.289–293.
27. Cappola A.R. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. / A.R. Cappola, L.P. Fried, A.M. Arnold et al. // *JAMA.* – Mar. 1. – 2006. – Suppl.295. – P.1033–1041.
28. Cardenas G. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. / G. Cardenas, J. Cabral, C. Leslie // *Cleve Clin. J. Med.* – 2003. – Vol.70. – P. 624–631.
29. Chiovato L. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone / L. Chiovato, E. Martino, M. Tonacchera et al. // *Endocrinology.* – 1994. – Suppl.134(5). – P.2277–82.
30. Connolly S.J. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. / S.J. Connolly // *J. Cardiol.* – 2005. – Vol.45(1). – P.11–18.
31. Eskes S. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. / S. Eskes, E. Endert, E. Fliers et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol.97 (2). – P.499–506.
32. Hilleman D. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. / D. Hilleman, M.A. Miller, R. Parker et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol.30(3). – P.791–98.
33. Houghton S. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. / S. Houghton, D. Farley, M. Brennan et al. // *World J. Surg.* – 2004. – Vol. 28 (11). – P.1083–1087.
34. Iervasi G. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. / G. Iervasi, A. Clerico, R. Bonini et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol.82. – P.275–280.
35. January C.T. 2014 AHA / ACC / HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guideline and the Heart Rhythm Society: Executive summary / C.T. January, S.T. Wann, J.S. Alpert et al // *JACC.* – 2014. – DOI: 10.1016 / J.JACC.–2014.03.021.
36. Komatsu T. Longterm preventive effect and safety of amiodarone in patients with paroxysmal atrial fibrillation refractory to class I antiarrhythmic agents: analysis based on patient profiles. / T. Komatsu, D. Horiuchi, S. Nakamura et al. // *Pharmacotherapy.* – 1998. – Vol.18(6.Pt 2)/ – P.138–145.
37. Loh K. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review / K. Loh // *Postgrad. Med. J.* – 2000. – Vol.76. – P.133–140.
38. Martino E. The effects of amiodarone on the thyroid / E. Martino, L. Bartalena, F. Bogazzi, L.E. Braverman // *Endocrine Rev.* – 2010. – Vol.22(2). – P.240–254.
39. O'Sullivan A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality / A. O'Sullivan, M. Lewis, T. Diamond // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Suppl.154. – P.533–536.
40. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction / H. Padmanabhan // *South. Med. J.* – 2010. – Vol.103 (9). – P.922–930.
41. Pollak P.T. Altered metabolite concentrations with amiodarone genetic substitution cannot be observed without monitoring / P.T. Pollak // *Can. J. Cardiol.* – 2001. – Vol.17(11). – P.1159–63.
42. Rajeswaran C. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis / C. Rajeswaran, R. Shelton, S. Gilbey // *Swiss.Med.Wkly.* – 2003. – Vol.133. – P.579–585.
43. Tanda M. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists / M. Tanda, E. Piantanida, A. Lai et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2008. – Vol.69 (5). – P.812–818.
44. Trip M. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism / M. Trip, W. Wiersinga, T. Plomp // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol.91. – P.507–511.
45. Tsadok M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brandname versus generic formulations / M. Tsadok, C. Jackevicius, E. Rahme et al. // *CMAJ.* – 2011. – Vol.183 (12). – P.817–823.
46. Zipes D.P. ACC/AHA/ ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the ACC/AHA Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe // *Circulation.* – 2006. – Suppl.114. – P.385–484.
47. Zosin I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data / I. Zosin, M. Balas // *Endokrynol. Pol.* – 2012. – Vol.63 (1). – P.2–9.

