

УДК 616.441-02:616.12-008.318-085.222.06

Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В., Тишковский С.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Davydchik E., Snezhitskiy V., Nikonova L., Tishkovskiy S.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Амиодарон-индуцированные тиреопатии

Amiodarone-induced thyreopatiya

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения, занимая одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации. В этой связи важная роль отводится нарушениям ритма, в частности фибрилляции предсердий. С целью восстановления и последующего удержания синусового ритма используется антиаритмический препарат – амиодарон. В данной работе описан механизм действия, побочные эффекты и осложнения со стороны щитовидной железы, возникающие при лечении амиодароном.

Ключевые слова: амиодарон, тиреотоксикоз, тиреоидные гормоны, фибрилляция предсердий, щитовидная железа.

Abstract

Cardiovascular diseases are a burning issue of health care, occupying one of the leading places among the reasons of mortality and invalidization. The important part is assigned by disturbance of rhythm, in particular to fibrillation of auricles. For the purpose of restoration and the subsequent deduction of a sinoatrial rate antiarrhythmic drug – amiodarone is used. In the review the action mechanism, adverse events of amiodarone are described.

Keywords: amiodarone, thyrotoxicosis, thyroid hormones, fibrillation of auricles, thyroid gland.

Актуальность проблемы болезней системы кровообращения обусловлена высокой распространенностью данной патологии. Важное место среди болезней системы кровообращения занимают нарушения ритма, в том числе и фибрилляция предсердий.

Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия, являющаяся причиной около трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Фибрилляция предсердий приводит к повышению уровня смертности, частоты инсультов и других тромбоэмболических осложнений, развитию сердечной недостаточности, снижению качества жизни пациентов, увеличению числа госпитализаций. В последнее время в тактике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий широко применяются интервенционные и хирургические методы лечения, однако медикаментозная терапия остается базовым методом лечения таких пациентов. Наиболее часто

назначаемым препаратом для восстановления и удержания синусового ритма является амиодарон [8, 23, 26, 37, 40].

Амиодарон был синтезирован в начале 60-х гг. в лаборатории Labaz (Бельгия) и с тех пор широко используется в кардиологической практике [9]. Амиодарон создавался как коронарный вазодилататор и первоначально предназначался для лечения стенокардии. В 1962 г. G. Deltour и соавт. описали коронарорасширяющее действие амиодарона и предложили использовать для лечения стенокардии. Вместе с тем оказалось, что антиангинальный эффект препарата обусловлен не столько его коронарорасширяющим действием, сколько неконкурентной блокадой β -адренергических рецепторов сердца. Как антиангинальный препарат амиодарон не получил широкого распространения, поскольку его переносимость при длительном применении хуже, чем у β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. В конце 60-х гг. прошлого века R. Charlier и соавт. в опытах на животных обнаружили антиаритмическое действие амиодарона. В 70-е гг. в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях всесторонне изучены механизмы антиаритмического и антифибрилляторного действия амиодарона, а также эффективность и безопасность препарата при различных формах нарушений ритма сердца [7].

Амиодарон может быть отнесен к III классу антиаритмических препаратов по классификации Vaughan-Williams как средство, увеличивающее потенциал действия кардиомиоцита благодаря блокаде выходящего калиевого тока и, как следствие, удлиняющее интервал QT. Однако, помимо воздействия на калиевый ток, амиодарону присущи свойства всех других классов антиаритмических препаратов, что, вероятно, объясняет его высокую безопасность и эффективность. У амиодарона имеются заметные свойства антиаритмических препаратов I класса. Он блокирует входящий натриевый ток в фазу 0 потенциала действия. Кроме этого, амиодарон обладает отчетливым β -блокирующим действием, но в отличие от традиционных β -адреноблокаторов блокада β -адренорецепторов у амиодарона неконкурентная, и поэтому он может оказывать дополнительное ингибирующее действие на данную группу рецепторов и использоваться в качестве дополнения при необходимости применения β -адреноблокаторов. Помимо вышеуказанных свойств, амиодарон оказывает незначительно выраженное блокирующее действие на медленные кальциевые каналы, обладает α -блокирующим эффектом и антиоксидантным действием [14, 21, 31].

По своей химической структуре амиодарон является йодированным производным бензофурана. Сложный фармакокинетический профиль амиодарона может быть обусловлен его высокой липофильностью и большим объемом распределения. Биодоступность амиодарона после перорального приема составляет 30–80% [14, 20, 21]. Метаболизм амиодарона происходит в печени системой цитохрома P450 и в слизистой оболочке кишечника. В печени амиодарон превращается в дизэтиламиодарон. Амиодарон и его метаболит дизэтиламиодарон обладают липофильностью, благодаря которой они в больших количествах накапливаются в печени, легких, коже, жировой ткани, скелетных мышцах, щитовидной железе (ЩЖ). Концентрация амиодарона в миокарде в 10–50 раз выше, чем в плазме крови [9]. Дизэтиламиодарон оказывает

аналогичное действие и может быть даже более мощным, чем амиодарон [12]. Более 95% амиодарона находится в крови в связи с плазменными белками. Большая часть препарата связана с альбуминами (62%), остальная часть – с β -липопротеидами (33,5%) [7].

По структуре молекула амиодарона сходна с гормоном ЩЖ тироксином (Т4). Тиреоидные гормоны являются одними из ключевых регуляторов метаболизма в организме человека [4]. Они непосредственно влияют на кардиомиоциты благодаря ядерным и неядерным процессам, вследствие чего изменяется транспорт аминокислот, глюкозы, кальция, натрия через клеточную мембрану [11, 15]. Гормоны ЩЖ изменяют частоту сердечных сокращений, увеличивая диастолическую деполаризацию синусового узла и облегчая проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Тиреоидные гормоны влияют на предсердные миоциты, укорачивая их рефрактерный период [1]. Эффект тиреоидных гормонов на кардиомиоциты тесно связан с регуляцией экспрессии ключевых структурных и регуляторных генов. Гены тяжелых цепей миозина кодируют 2 изоформы сократительного белка толстого филамента кардиомиоцита. Са-АТФаза саркоплазматического ретикулума и ее ингибитор фосфоламбан регулируют внутриклеточную циркуляцию кальция. Вместе они в значительной степени ответственны за сократительную функцию и диастолическое расслабление сердца. Активация β -адренергических рецепторов и активности Na/K-АТФазы осуществляется трийодитроном (Т3) [3, 27]. Гормоны ЩЖ оказывают также и внеядерное действие на кардиомиоциты. В отличие от эффектов, связанных с воздействием на ядерный рецептор, появление которых занимает от 30 минут до 2 часов, изменения в работе ионных каналов под действием Т3 начинаются в течение нескольких минут. В короткие сроки Т3 изменяет особенности работы натриевых, калиевых и кальциевых каналов в сердце и через изменения во внутриклеточных уровнях содержания кальция и калия может усиливать инотропный и хронотропный эффекты. Таким образом, и транскрипционный, и нетранскрипционный эффекты тиреоидных гормонов могут осуществляться в совокупности, модулируя функцию миокарда и сосудистой системы миокарда в физиологических и патофизиологических условиях [3, 28, 29]. Эффект действия Т3 и Т4 на сердце и периферические сосуды включает уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений в покое, левожелудочковой сократимости и объема крови. Тиреоидные гормоны, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки, вызывают расширение сосудов гладкомышечного типа и снижение среднего артериального давления. В ответ на это в почках происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение почечной абсорбции натрия. Также Т3 увеличивает синтез эритропоэтина, что приводит к увеличению эритроцитарной массы. Вместе эти изменения приводят к увеличению объема циркулирующей крови. Сосудорасширяющее действие тиреоидных гормонов является результатом ответной реакции эндотелиальных клеток сосудов, выделяющих оксид азота, обладающий расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов [3, 39].

В таблетке амиодарона (200 мг) содержится 75 мг йода, и примерно 7,5 мг неорганического йода освобождается ежедневно в процессе метаболизма препарата [9]. При метаболизме амиодарона в печени высвобождается около 10% йода. Таким образом, в зависимости от дозы препарата (200–600 мг/сут) количество свободного йода, поступающего в организм, достигает 7,2–20 мг/сут. Высокая йодная нагрузка вызывает защитное подавление образования и выделения Т4 и Т3 в течение первых двух недель после начала лечения амиодароном. Однако в конечном итоге ЩЖ «ускользает» из-под действия этого механизма, что позволяет избежать развития гипотиреоза. При этом концентрация Т4 нормализуется или даже увеличивается. Амиодарон ингибирует также 5'-монодейодиназу I типа и подавляет превращение Т4 в Т3 в периферических тканях, в основном в ЩЖ и печени, а также снижает клиренс Т4 и обратного Т3. В результате сывороточные уровни свободного Т4 и обратного Т3 увеличиваются, а концентрация Т3 снижается на 20–25%. Ингибирующий эффект сохраняется во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его отмены. Кроме того, амиодарон подавляет гипофизарную 5'-дейодиназу II типа, что приводит к снижению содержания Т3 в гипофизе и повышению сывороточной концентрации тиреотропного гормона по механизму обратной связи. Амиодарон блокирует поступление тиреоидных гормонов из плазмы в ткани, в частности печень. При этом снижается внутриклеточная концентрация Т4 и, соответственно, образование Т3. Дизэтиламиодарон – активный метаболит амиодарона – блокирует взаимодействие Т3 с клеточными рецепторами. Кроме того, амиодарон и дизэтиламиодарон могут оказывать прямое токсическое действие на фолликулярные клетки ЩЖ [5, 30].

Изменения уровня гормонов ЩЖ и тиреотропного гормона отмечаются уже в первые дни после назначения амиодарона [24]. Препарат не оказывает влияния на содержание тироксинсвязывающего глобулина, поэтому концентрации общих и свободных гормонов ЩЖ меняются однонаправленно. В течение 10 дней после начала лечения происходит значительное увеличение уровня тиреотропного гормона и обратного Т3 (примерно в 2 раза) и несколько позднее – Т4, в то время как концентрация общего Т3 снижается. В более поздние сроки (>3 месяцев) концентрация Т4 примерно на 40% превышает исходную, а уровень тиреотропного гормона нормализуется. При длительном лечении концентрации общего и свободного Т3 снижены или находятся на нижней границе нормы. Эти изменения не требуют коррекции, а диагноз индуцированного амиодароном тиреотоксикоза не должен основываться только на обнаружении повышенного уровня Т4 [5].

Степень риска нарушения функции ЩЖ зависит не только от ежедневной или накопившейся дозы амиодарона, но и от йодного обеспечения в регионе проживания. У пациентов, проживающих в областях с достаточным потреблением йода, чаще развивается амиодарон-индуцированный гипотиреоз, а в регионах с низким потреблением йода чаще отмечают тиреотоксикоз.

Возникновение гипотиреоза объясняют эффектом Вольфа – Чайкова (препарат блокирует органификацию йода и нарушает синтез тиреоидных гормонов), а также воздействием амиодарона на содержание тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона в сыворотке крови,

влиянием на течение предшествующих аутоиммунных процессов в ЩЖ, возможно, запуском апоптоза. Нередко при лечении амиодароном может развиваться тиреотоксикоз. Индуцированный амиодароном тиреотоксикоз – это опасное состояние, которое ассоциируется с повышенной смертностью, особенно у пациентов пожилого возраста с нарушенной функцией левого желудочка [5, 34]. Повышение функции ЩЖ может развиваться как в первые месяцы, так и через несколько лет лечения. Благодаря накоплению препарата и его метаболита в тканях, а также их медленному выведению из организма (период полураспада амиодарона составляет 50–100 дней), тиреотоксикоз может развиваться даже через несколько месяцев после отмены препарата [9]. Выделяют два варианта вызванного амиодароном тиреотоксикоза, которые отличаются по механизмам развития и подходам к лечению [5, 9, 17, 18, 36].

Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз 1-го типа (АТ1) развивается у пациентов с заболеваниями ЩЖ, в том числе узловым зобом, функциональной автономией ЩЖ или субклиническим вариантом диффузно-токсического зоба. Причиной АТ1 считают поступление йода, входящего в состав амиодарона и стимулирующего синтез гормонов ЩЖ.

Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз 2-го типа (АТ2) развивается у пациентов, не страдающих заболеваниями ЩЖ, и связан с развитием деструктивных процессов в ЩЖ, причиной которых является действие самого амиодарона, и выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток.

Особенностью клинической картины амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза является то, что классические симптомы тиреотоксикоза – зоб, потливость, тремор рук, потеря веса – могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства. Пациенты предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, перебои, одышку при физической нагрузке, утомляемость [9]. Возможные проявления тиреотоксикоза при лечении амиодароном включают в себя рецидив нарушений ритма сердца, например, фибрилляцию предсердий, развитие желудочковой тахикардии, нарастание стенокардии или сердечной недостаточности [5, 19]. Тиреотоксикоз может вызвать увеличение скорости разрушения витамин К-зависимых факторов свертывания крови, поэтому его следует предполагать при необъяснимом увеличении чувствительности к варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих пероральный антикоагулянт в сочетании с амиодароном [5, 18].

Для того чтобы выбрать правильную тактику ведения и лечения пациентов, важно дифференцировать две формы амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза. Для дифференциальной диагностики двух типов АТ применяют скintiграфию с ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. АТ1 характеризуется нормальным или повышенным накоплением радиоактивного препарата, в то время как при АТ2 оно значительно снижено в результате деструкции ткани ЩЖ. Некоторые авторы предлагают использовать для дифференциальной диагностики уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), который является маркером деструкции ЩЖ. Содержание этого медиатора значительно повышалось при АТ 2-го типа и не менялось или

увеличивалось незначительно при АТ 1-го типа [5, 18, 22]. Кроме того, уровень ИЛ-6 может повышаться при сопутствующих заболеваниях, например, сердечной недостаточности. Существует предположение, что концентрацию ИЛ-6 целесообразно определять в динамике у пациентов с АТ 2-го типа и высоким уровнем этого медиатора (например, в период отмены патогенетической терапии) [5, 41].

Компенсация тиреотоксикоза, развившегося на фоне приема амиодарона, сопряжена со многими трудностями и требует индивидуально подхода в каждом случае [9, 38].

У пациентов с АТ 1-го типа с целью снижения синтеза тиреоидных гормонов применяют антитиреоидные препараты (метимазол). Нормализация тиреоидного статуса достигается через 6–12 недель. В ряде случаев клиницисты для лечения тиреотоксикоза 1-го типа применяют калия перхлорат, который блокирует поступление йода в ЩЖ и улучшает ответ на лечение тионамидом. Этот препарат назначают на 2–6 недель в дозах не более 1 г/сут, чтобы снизить риск нежелательных эффектов [5, 42].

При АТ 2-го типа применяют кортикостероиды (преднизолон). Длительность лечения составляет 3 месяца [5, 16]. У пациентов с АТ 2-го типа обосновано применение тионамидов в случае отсутствия эффекта от приема кортикостероидов. В данном случае высока вероятность развития смешанной формы заболевания. С целью достижения эутиреоза назначают комбинацию тионамида и преднизолона.

Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно кардиологом и эндокринологом [9].

Дифференциально-диагностические особенности АТ 1-го и 2-го типов представлены в таблице.

Особенности амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов

Показатель	АТ1	АТ2
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Пальпация ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветное доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогичен феномену йод-базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани ЩЖ
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней св. Т4 и св. Т3, антитела к рецептору тиреотропного гормона при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение св. Т4
Лечение	Тиреостатики	Глюкокортикоиды как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йод-индуцированный тиреотоксикоз	Вероятен йод-индуцированный гипотиреоз

Таким образом, необходим тщательный мониторинг у пациентов, получающих амиодарон в течение длительного времени, особенно в дозах, превышающих 200 мг/сут, в связи с возможностью развития экстракардиальных побочных эффектов [14].

Перед началом лечения амиодароном пациентам следует выполнить ультразвуковое исследование ЩЖ, а также определить функцию ЩЖ, антитела к тиреодной пероксидазе. Через 3 месяца от начала лечения амиодароном целесообразно определить сывороточные уровни тиреотропного гормона, свободных Т4 и Т3. Исходные изменения уровней тиреодных гормонов и тиреотропного гормона, а также наличие аутоантител повышают риск развития дисфункции ЩЖ при лечении амиодароном [5, 10, 36].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Demidova T., Drozdova I. (2015) Vliyanie subklinicheskogo tireotoksikoza na serdechno-sosudistuyu sistemu [The influence of subclinical thyrotoxicosis on the cardiovascular system]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, vol. 11, no 2, pp. 33–37.
2. Ivanova M. (1999) Rol' interleikina-6 v patogeneze zabolevanii cheloveka [The role of the interleukin-6 in human diseases process]. *Mezhdunarodniy zhurnal meditsinskoj praktiki*, no 4, pp. 40–50.
3. Karas' A., Obrezan A. (2009) Vliyanie gormonov schitovidnoi zhelezi na serdtse: molekulyarnie, kletochnie, tkanevie i organnie aspekti [Influence of the thyroid hormones on the heart: molecular, cellular, tissular and organ aspects]. *Vestnik SPbGU*, vol. 4, no 11, pp. 28–35.
4. Kohenderfer O., Kohenderfer A. (2015) Osobennosti narusheniya funktsii schitovidnoi zhelezi u pozhilih patsientov [Features of thyroid dysfunction in elderly patients]. *Vyatskii meditsinskii vestnik*, no 1, pp. 37–40.
5. Moiseev S., Sviridenko N. (2012) Disfunktsiya schitovidnoi zhelezi, vizvannaya amiodaronom [Thyroid dysfunction associated with Amiodarone]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 4, no 21, pp. 33–39.
6. Poskotinova L., Krivonogova E., Dyomin D. (2014) Rol' interleikina-6 v realizatsii effekta bioupravleniya parametrami variabel'nosti serdechnogo ritma u cheloveka [The role of interleukin-6 in the realization of the effect of biofeedback by the parameters of heart rate variability in humans]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki*, no 2, pp. 146–149.
7. Preobrazhenskii D., Sidorenko B., Pataraya S., Kiktev V. (2008) Amiodaron (kordaron): antiaritmicheskii preparat s shirokim diapazonom klinicheskogo primeneniya. *Russkii meditsinskii zhurnal*, vol. 16, no 25, pp. 1659–1666.
8. Sviridenko A., Bunyatyan N., Korsun L. (2011) Narushenie funktsii pecheni na fone terapii amiodaronom u bol'nih s persistiruyushei formoi fibrillyatsii predserdii [Liver function abnormality on Amiodarone treatment in patients with obstinate form of atrial fibrillation]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, no 9, pp. 41–44.
9. Sviridenko N., Platonova N., Molashenko N. (2012) Endokrinnie aspekti primeneniya amiodarona v klinicheskoi praktike (Algoritm nablyudeniya i lecheniya funktsional'nih rasstroistv schitovidnoi zhelezi) [Endocrine aspects of the Amiodarone application in clinical practice (Algorithm of observation and treatment of thyroid gland functional disorders)]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, vol. 94, no 2, pp. 63–71.

10. Serdyuk S., Bokalov S., Golitsin S. (2005) Chastota vozniknoveniya i prediktori razvitiya disfunktsii schitovidnoi zhelezi, vizvannie dlitel'nim priyomom amiodarona [Incidence and development predictors of the thyroid dysfunction caused by Amiodarone chronic ingestion]. *Terapevticheskiy arkhiv*, no 77, pp. 33–39.
11. Skvortsov V., Fomina N. (2011) Izmeneniya elektrokardiogrammi pri sindrome gipertireoza [Electrocardiogram changes while hypothyreosis syndrome]. *Meditsinskii alfavit*, no 2, pp. 37–39.
12. Starodubova A. (2011) Amiodaron. Chto dodzhen znat' praktikuyuschii vrach [Amiodarone. What a practicing physician should know]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, no 1, pp. 19–25.
13. Stilidi E. (2012) Rol' faktora nekroza opuholi al'fa i interleikina-6 v patogeneze nealkogol'nogo steatogepatita [The role of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis]. *KTZH*, no 1, pp. 91–98.
14. Sulimov V., Gilyarov M. (2008) Amiodaron: osobennosti klinicheskogo primeneniya [Amiodarone: clinical management peculiarities]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, vol. 16, no 6, pp. 375–381.
15. Shustov S., Yakovlev V., Yakovlev V. (2000) Osobennosti gemodinamiki pri narusheniyah funktsii schitovidnoi zhelezi [The features of hemodynamics in thyroid gland disorders]. *Klinicheskaya meditsina*, no 8, pp. 61–65.
16. Bahn R., Burch H., Cooper D. (2011) Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, vol. 21, no 6, pp. 593–646.
17. Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. (2012) Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J. Endocrinol. Invest*, vol. 35, no 3, pp. 340–348.
18. Bogazzi F., Bartolena L., Martino E. (2010) Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, vol. 95, pp. 2529–2535.
19. Cardenas G., Cabral J., Leslie C. (2003) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin. J. Med*, vol. 70, pp. 624–631.
20. Chatelain P., Laruel R. (1985) Amiodarone partitioning with phospholipids bilayers and erythrocyte membranes. *J. Pharm Sci*, vol. 74, pp. 783–784.
21. Connolly S. (1999) Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation*, vol. 100, pp. 2025–2034.
22. Erdogan M., Gulec S., Tular E. (2003) Stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*, vol. 13, pp. 205–209.
23. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. (2010) Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J*, vol. 31, pp. 967–975.
24. Iervasi G., Clerico A., Bonini R. (1997) Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, vol. 82, pp. 275–280.
25. Kelly M., Keller C., Avilucea P. (2004) AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 320, no 2, pp. 449–454.
26. Kirchhof P. (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J*, vol. 28, pp. 2803–2817.
27. Klein I., Danzi S. (2007) Thyroid disease and the heart. *Circulation*, vol. 116, pp. 1725–1735.
28. Klein I., Ojamaa K. (2001) Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med*, vol. 344, pp. 501–509.
29. Klemperer J., Ojamaa K., Klein I. (1996) Thyroid hormone therapy in cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis*, vol. 38, pp. 329–336.
30. Loh K. (2000) Amiodaron-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad. Med. J*, vol. 76, pp. 133–140.



31. Mason J.W., Honegham L.M., Katzung B.G. (1984) Block of inactivated sodium channels and of depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle by amiodarone. *Circ. Res*, vol. 55, pp. 277–285.
32. Matola D.I., D'Ascoli F., Frenzi G. (2000) Amiodarone induces cytochrome C release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, vol. 85, no 11, pp. 4323–4330.
33. Natitoh Y., Fukata J., Tominaga T. (1988) Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochemical and biophysical research communication*, vol. 155, pp. 1459–1463.
34. O'sullivan A., Lewis M., Diamond T. (2006) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur. J. Endocrinol*, vol. 154, pp. 533–536.
35. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C. (1998) The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Annals of Internal Medicine*, vol. 128, no 2, pp. 127–137.
36. Rajeswaran C., Shelton R., Gilbey S. (2003) Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Swiss. Med. Wkly*, vol. 133, pp. 579–585.
37. Stewart S. (2002) A population-based study of the long-term risk associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew. *Am. J. Med*, vol. 113, pp. 359–364.
38. Sviridenko N., Molashenko N., Platonova N. (2004) Functional condition of a thyroid gland of the patients accepting amiodarone. Methods of correction of thyroid dysfunction. *Clin. Thyroid*, vol. 2, no 4, pp. 19–26.
39. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. (2003) Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, vol. 88, pp. 3731–3737.
40. Thrall G. (2006) Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med*, vol. 19, pp. 119–448.
41. Tsang W., Houlden R. (2009) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can. J. Cardiol*, vol. 25, no 7, pp. 421–424.
42. Wolf J. (1998) Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol. Rev*, vol. 50, pp. 89–105.

Поступила/Received: 12.02.2018
Контакты/Contacts: davydchike@mail.ru