

УДК 616.441-06:616.1-085:615.222

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1427>Шкала Л.В. , Мальчевська Т.Й. , Пленова О.М. , Шкала О.В. 
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу при лікуванні серцево-судинних захворювань: особливості клінічного випадку

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20(5):400-406. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1427

Резюме. Актуальність. Лікування пацієнтів з коморбідною патологією, що включає гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь, часто потребує застосування аміодарону. На жаль, використання аміодарону в деяких випадках супроводжується ускладненнями, в тому числі дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ). Найбільш серйозна ситуація розвивається при виникненні аміодарон-індукованого тиреотоксикозу, що призводить до додаткового токсичного впливу на міокард та змін чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів. Маніфестація аміодарон-індукованого тиреотоксикозу не завжди типова, що викликає певні труднощі в діагностиці та лікуванні, особливо в геріатричних пацієнтів з коморбідними станами. **Мета:** проаналізувати клінічний випадок розвитку аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу у пацієнта похилого віку, який страждає на гіпертонічну та ішемічну хворобу серця, з перенесеним інфарктом міокарда, порушеннями серцевого ритму; з'ясувати особливості клінічних проявів дисфункції щитоподібної залози, підходів до діагностики та лікування. **Матеріали та методи.** Розглянутий клінічний випадок лікування пацієнта із серцево-судинною патологією, ускладненою розвитком дисфункції ЩЗ при використанні аміодарону: наведені та проаналізовані дані анамнезу, об'єктивного обстеження, результати лабораторно-інструментального дослідження та лікування. **Результати.** Пацієнт П., 88 років, госпіталізований в кардіологічне відділення з клінічними ознаками тиреотоксичної кардіоміопатії, енцефалопатії, міопатії, дермопатії. Хворіє близько 45 років, переніс інфаркт міокарда. Отримувач на постійній основі антигіпертензивні препарати, статини, нітрати, антитромботичні препарати. У зв'язку із погіршенням стану і виникненням фібриляції передсердь рік тому був призначений аміодарон по 200 мг щоденно. При огляді пацієнта виявлено значне схуднення, ознаки серцевої недостатності ІІА ст. зі зниженням фракції викиду до 34–36 %, комбіновані порушення ритму, зокрема фібриляція передсердь. За даними лабораторно-інструментального обстеження зареєстровано різке зниження тиреотропного гормону до 0,007 мкМО/мл на тлі помірного збільшення вільного тироксину при майже нормальних розмірах ЩЗ, наявній помірно підвищеній ехогенності з ділянками гіперваскуляризації та невеликим неоднорідної структури вузлом в правій частці. Крім того, спостерігались підвищення ШОЕ, анемія легкого ступеня, незначна гіперкреатинемія. З огляду на коморбідну патологію, вік пацієнта, зміни в ЩЗ одночасно з тиреоїдною дисфункцією, прогресування серцевої недостатності та порушення ритму серця на тлі тривалого прийому аміодарону був встановлений діагноз аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу. У лікуванні передусім був відмінений аміодарон, призначений тіамазол по 20 мг щоденно, також протианемічні, заспокійливі препарати. Перхлорат калію не застосовувався. Через чотири місяці вдалося досягти еутиреоїдного стану за відсутності побічних реакцій від тиреостатичної терапії. Рецидиву тиреотоксикозу протягом року не спостерігалось. **Висновки.** Враховуючи, що застосування аміодарону в коморбідних пацієнтів літнього віку, зокрема з преваляючими серцево-судинними проявами, може супроводжуватись ураженням ЩЗ, необхідно проводити ретельний моніторинг стану і функції ЩЗ як перед призначенням препарату, так і в динаміці терапії для виключення можливого розвитку аміодарон-індукованих станів, особливо тиреотоксикозу. Лікування аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу має включати тиреостатичну терапію, дозування якої повинно враховувати вік, коморбідну патологію, ступінь тяжкості, а тривалість її прийому — визначатись досягненням еутиреозу з подальшою медикаментозною підтримкою. **Ключові слова:** аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу, коморбідний пацієнт похилого віку, тиреостатична терапія, серцево-судинні захворювання, фібриляція передсердь

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шкала Любов Володимирівна, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: lyubov5shkala@ukr.net; phone: +380 (50) 775-22-11

For correspondence: Lyubov Shkala, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: lyubov5shkala@ukr.net; phone: +380 (50) 775-22-11

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Використання фармакотерапії при коморбідних станах передбачає певні труднощі у зв'язку з можливим розвитком токсичного впливу лікарських засобів та побічних реакцій, особливо в гериатричних хворих. При поєднанні ішемічної хвороби серця (ІХС) з гіпертонічною хворобою (ГХ) та синдромом порушень ритму серця часто застосовують аміодарон, насамперед при наявній фібриляції передсердь (ФП) [1].

ФП — одна з найпоширеніших форм аритмії, що виникає на тлі атеросклеротичного кардіосклерозу, ревматичних вад серця, ГХ, кардіоміопатій, міокардитів, серцевої недостатності (СН), тиреотоксикозу. Зазначається, що ФП розвивається переважно в осіб похилого та старечого віку, майже в 5 разів збільшуючи ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, що врешті-решт може призвести до смерті або інвалідності, збільшення частоти рецидивів на відміну від інсультів іншої етіології [2, 3]. Тому потрібна своєчасна діагностика і систематичний скринінг ФП для прогнозу життя пацієнтів віком понад 65 років [4].

Згідно із сучасними рекомендаціями щодо алгоритму лікування ФП пропонується використання підходу ABC Pathway (Atrial fibrillation Better Care), що включає антикоагулянтну терапію для профілактики інсультів, тактику контролю симптомів, зокрема ЧСС, а також контроль супутніх захворювань та факторів ризику, зокрема артеріального тиску (АТ), дисліпідемії, усунення ризику кровотеч і лікування СН [4, 5]. Вибір лікувального засобу залежить від форми ФП, наявного органічного захворювання серця, дисфункції лівого шлуночка, порушень ритму та ін. При цьому у пацієнтів з ГХ та істотним ураженням серця — гіпертрофією лівого шлуночка, а також СН — препаратом вибору є аміодарон.

Фармакодинаміка аміодарону пов'язана з блокадою передусім калієвих каналів і уповільненням збудження α - та β -адренорецепторів, що зумовлює іноді появу кардіальних ускладнень. Проте аміодарон вважається досить безпечним для застосування у пацієнтів з ФП і СН, тому що не справляє негативного інотропного ефекту на міокард [6]. Разом з тим при лікуванні аміодароном іноді можливий розвиток токсичних ускладнень. Так, відомо, що на тлі прийому аміодарону іноді спостерігаються ураження легень, печінки, шкіри, периферичної нервової системи, очей. Повідомляється, що частота побічних ефектів при застосуванні аміодарону становить 15 % в перший рік, а при тривалому лікуванні — до 50 % [7]. У молекулі аміодарону наявний йод, а за структурою препарат є аналогом тиреоїдних гормонів. Дейодування аміодарону призводить до вивільнення великої кількості йоду з подальшим розвитком порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ), а саме гіпотиреозу або тиреотоксикозу, що спостерігається приблизно у 15–20 % пацієнтів, які отримують цей препарат [8, 9]. Слід зауважити, що не тільки власне аміодарон, але і його метаболіт — дезетиламідарон може викликати дисфункцію ЩЗ шляхом прямого цитотоксичного впливу на тиреоїдні фолікули [8].

Аміодарон здатний перешкоджати утворенню трийодтироніну з тироксину внаслідок інгібування 5'-дейодинази 1-го типу, а також пригнічувати вплив гормонів ЩЗ шляхом блокування захоплення їх гепатоцитами та кардіоміоцитами [10]. Гальмування активності дейодинази нерідко зберігається протягом декількох місяців і після відміни препарату. Попри зазначені зміни у периферичному метаболізмі тиреоїдних гормонів, більшість хворих перебувають у стані еутиреозу, тобто концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) утримується в межах норми. І все ж таки в окремих хворих, у більшості випадків за умов тривалого прийому аміодарону, розвиваються ураження ЩЗ [8]. Існують дані, що гіпотиреоз на тлі прийому аміодарону розвивається в 14,0 % і частіше в літніх жінок, що мешкають в регіонах з високим вмістом йоду в навколишньому середовищі [11]. При цьому слід відзначити, що розвиток аміодарон-індукованого гіпотиреозу не викликає серйозної проблеми на відміну від аміодарон-індукованого тиреотоксикозу (АмІТ) [12]. При розвитку пригнічення функції ЩЗ, яке має відомі клінічні прояви, як-от збільшення маси тіла, сухість шкіри, сонливість, зниження концентрації уваги, апатія, лікування не потребує відміни аміодарону та пов'язане з призначенням левотироксину [11].

АмІТ реєструється в 3 % пацієнтів при лікуванні аміодароном, як зазначають автори [13]. Не завжди клінічна симптоматика є типовою. У пацієнтів спостерігаються переважно серцево-судинні та психоневротичні розлади. Серцево-судинні розлади, що виникають завжди, маніфестують у вигляді серцебиття, перебоїв, задишки при навантаженні, рецидиву порушень ритму серця. Отже, особливості клінічної маніфестації, а саме наявні на першому плані серцево-судинні порушення та незначно виражені або зовсім відсутні деякі класичні симптоми тиреотоксикозу (зоб, пітливість, тремор рук), вказують на необхідність негайного обстеження функції ЩЗ. Визначення підвищеного рівня вільного тироксину (vT_4) поряд з істотним зменшенням концентрації ТТГ, підвищення вмісту антитіл до рецептора ТТГ в разі вже наявної хвороби Грейвса (дифузного токсичного зоба) надає можливість вчасно встановити правильний діагноз — АмІТ [12].

Відомо, що надлишок тиреоїдних гормонів справляє пряму та опосередковану дію: токсичний вплив на міокард, зміни чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів, розвиток артеріальної гіпертензії з переважним підвищенням систолічного тиску. Діастолічний тиск знижується, що призводить до збільшення пульсового тиску, формування гіперкінетичного типу кровообігу на тлі вазодилатації [14]. Як правило, наявна тахікардія, виникають різні порушення ритму — екстрасистолія, ФП, особливо в осіб віком понад 60 років, що реєструється втричі частіше та зумовлена дуже низьким рівнем ТТГ [15]. Виявляється міокардіодистрофія з подальшим розвитком СН, чому також сприяє трикуспідальна регургітація [15, 16]. Попри те, що досі не підтверджена кореляція між розвитком тиреотоксикозу і СН [11], у пацієнтів наявні ознаки діастолічної дисфункції зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка та різними порушеннями ритму серця. АмІТ виявляє себе дуже часто саме наявною рефрактерністю до антиарит-

мічної терапії, вираженими порушеннями ритму серця, а у хворих зі шлуночковими аритміями — збільшенням загальної кількості шлуночкових екстрасистол. Слід зауважити, що за наявності у вихідному варіанті порушень серцевого ритму відбувається лише їх посилення.

Розрізняють дві основні форми АмІТ [12, 13, 17] — тип 1 та тип 2. АмІТ 1-го типу — це форма йод-індукованого гіпертиреозу, а АмІТ 2-го типу — медикаментозний деструктивний тиреоїдит. Є також і змішані форми, що пов'язані з можливими обома механізмами розвитку. АмІТ 1-го типу зазвичай виникає при вже наявній патології ЩЗ, зокрема це вузловий зоб, дифузний токсичний зоб. Тоді як другий тип спостерігається переважно без попереднього ураження ЩЗ. При АмІТ 1-го типу препаратами вибору, звісно, є тіонаміди. Водночас перенасичена йодом ЩЗ може погано реагувати на терапію, що потребує додавання перхлорату калію для інгібування поглинання ЩЗ йоду, а це, у свою чергу, сприятиме посиленню реакції на тіонаміди [10, 18]. Що стосується 2-го типу, препарати першої лінії в таких пацієнтів — глюкокортикоїди, ефективність лікування якими залежить від тяжкості тиреотоксикозу [19]. У разі рефрактерності до медикаментозного лікування та погіршення СН у пацієнтів з АмІТ рекомендується застосувати оперативне втручання — тиреоїдектомію, що сприяє досягненню еутиреозу в більш короткі терміни, і яку автори, за результатами досліджень [20], розглядали як терапевтичний вибір для пацієнтів з наявною тяжкою систолічною дисфункцією порівняно з пацієнтами з нормальною або помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Таким чином, лікування за допомогою аміодарону в деяких випадках супроводжується певними ускладненнями, які слід мати на увазі, саме тому нами пропонується розгляд конкретного випадку аміодарон-індукованого тиреотоксикозу, зумовленого застосуванням аміодарону у хворого з коморбідною патологією.

Мета дослідження: проаналізувати клінічний випадок розвитку аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу у пацієнта похилого віку, що страждає на гіпертонічну та ішемічну хворобу серця з перенесеним інфарктом міокарда, порушеннями серцевого ритму; з'ясувати особливості клінічних проявів ураження щитоподібної залози, підходів до діагностики та лікування.

Матеріали та методи

Розглянутий клінічний випадок лікування пацієнта з коморбідним станом, ускладнений розвитком дисфункції щитоподібної залози при використанні аміодарону: наведені дані анамнезу, об'єктивного обстеження, результати лабораторно-інструментального дослідження та лікування.

Результати та обговорення

Клінічний випадок. Пацієнт П., 88 років, госпіталізований в кардіологічне відділення у зв'язку з погіршенням стану здоров'я. Відзначав загальну і м'язову слабкість, напади ангінозних болів з серцебиттям, задишку інспіраторного характеру при невеликому навантаженні — ходьба по кімнаті, самообслуговування, швидко втомлюваність, а також інколи напади ядухи при під-

йоми на третій поверх, схуднення за останній рік більше ніж на 15 кг, набряки нижніх кінцівок, що не завжди зникали до ранку, періодичне зниження артеріального тиску (АТ), порушення сну, появу ділянок пігментації на передній поверхні гомілок, зміни настрою, поганий сон, інколи головний біль в лобно-скроневих ділянках, біль в анальному отворі та непостійну наявність крові в калі при спорожненні кишечника. Відомо, що пацієнт страждає на ІХС з ГХ більше ніж 40 років. У віці 43 років переніс інфаркт міокарда. 2,5 року тому хворів на бешихове запалення, лікувався в стаціонарі, виписаний у стабільному стані. Через 6 місяців після тривалого переохолодження на дачі захворів, лікувався самостійно, але через 2 тижні було діагностовано емпієму плеври з лівобічним ексудативним плевритом. Був госпіталізований, виконана плевральна пункція, отримано 1,5 л плеврального ексудату, при дослідженні якого не було знайдено ані атипових клітин, ані бактеріальної флори (відомо, що отримував до того декілька антибіотиків). Дослідження плеврального вмісту переглядалось в декількох лабораторіях, результат не змінився. Протягом останніх двох років ще двічі виконувалась пункція при погіршенні стану, проте даних щодо онкологічного ураження чи якогось специфічного, зокрема туберкульозного, не отримано. Наявність туберкульозу, СНІДу, гепатиту пацієнт заперечує в себе та оточуючих. Пацієнт на постійній основі приймав антигіпертензивні препарати, статини, антикоагулянти, нітрати, але ураження серцево-судинної системи прогресували, стан поступово погіршувався, розвинулась аневризма лівого шлуночка, сформувалась недостатність аортального клапана 1-го ст. з недостатністю мітрального клапана 2-го ст., трикуспідального 1-го ст., що супроводжувалось екстрасистолічною аритмією, АВ-блокадою І ст. з повною блокадою правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) та помірним зниженням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка до 42–46 %. Рік тому в пацієнта розвинулась ФП.

З огляду на коморбідну патологію — наявну ІХС, перенесений інфаркт міокарда, ГХ, виражені комбіновані порушення ритму, в тому числі ФП, прогресуючу СН, недостатню ефективність попередньої терапії, додатково був призначений аміодарон (кордарон) в дозі 200 мг щоденно. Проте поліпшення не спостерігалось. Відсутності позитивної динаміки також сприяли супутні захворювання: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, еритематозна гастропатія, поліпоз прямої кишки, хронічний запор, хронічний геморої, вторинна анемія, сечокам'яна хвороба на тлі астенодепресивного синдрому. Через приблизно 8–10 місяців на тлі прийому аміодарону загальний стан пацієнта суттєво погіршився, збільшилась задишка, яка реєструвалась не тільки при незначному навантаженні, але й в стані спокою, з'явилися напади серцевої астми, виражена слабкість, швидка втомлюваність, перебої в роботі серця, до того ж втрата маси тіла, зменшилась ФВ до 34–36 %, і пацієнт був госпіталізований.

При об'єктивному обстеженні спостерігалась помірна блідість, знижений тургор шкіри з гіпотрофією м'язів, пігментація з пастозністю нижніх кінцівок з окремими ціанотичними ділянками по передній поверхні

гомілок. Периферичні лімфатичні вузли не пальпувались. Над легеньми ослаблене везикулярне дихання з обох сторін. Серцева діяльність аритмічна, ЧСС 85–110 за 1 хв, АТ 110/50 мм рт.ст. Печінка збільшена, на 1,5–2,5 см виступає з-під реберної дуги праворуч. Живіт м'який, локальна болючість відсутня. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Наявні кров'янисті виділення з анального отвору, сечовиділення 6–8 разів удень та до двох разів уночі. ЩЗ *ad oculus* не візуалізується, при ковтанні видно перешийок, пальпаторно безболісна, м'якої консистенції.

Результати лабораторно-інструментального обстеження

Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити — $4,09 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 125 г/л, лейкоцити — $6,1 \times 10^9/л$ (е — 2 %, п — 2 %, с — 66 %, л — 22 %, м — 8 %), тромбоцити — $254 \times 10^9/л$, ШОЕ 60 мм/год, гематокрит 36,9 %. Аналіз сечі загальний: відносна щільність — 1010, білок — відсутній, цукор — відсутній, лейкоцити — 4–6 в п/зору, еритроцити — 1–2 в п/зору, епітелій плоский — незначна кількість, гіалінові циліндри — 0–1 в п/зору.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 60,8 г/л, сечовина — 7,8 ммоль/л, креатинін — 149 мкмоль/л, загальний холестерин — 4,6 ммоль/л, тригліцериди — 0,79 ммоль/л, цукор — 6,5 ммоль/л, загальний білірубін — 15,8 мкмоль/л (прямий — 4,0 мкмоль/л, непрямий — 11,8 мкмоль/л), АСТ — 15 Од/л, АЛТ — 15 Од/л, альфа-амілаза — 82 Од/л, лужна фосфатаза — 90 Од/л, фібриноген — 4,0 г/л, АЧТЧ — 27 с, протромбіновий час — 18,5 с, ПТІ — 90 %, тромбін за Квіком — 49,4 %. ПСА загальний — 3,89 нг/мл, ПСА вільний — 1,09 нг/мл, співвідношення вільного й загального ПСА — 28 %. ТТГ — 0,007 мкМО/мл (норма 0,4–4,2 мкОд/мл), $вТ_4$ — 2,47 нг/дл (норма 0,89–1,76 нг/дл), АТ-рТТГ < 10 МО/мл (норма), антитіла до ТПО — 12 МО/мл (норма до 34 МО/мл).

ЕКГ: ЧСС 85–110/хв. Повна блокада ПНПГ. Фібриляція передсердь. Рубцеві зміни (постінфарктні) в ділянці передньобокової та задньої стінок лівого шлуночка, верхівки, міжшлуночкової перетинки.

ЕхоКС: висхідна аорта — 3,32 см, АК — 1,6 см, МШП — 1,23 см, ЗСЛШ — 1,05 см, ЛП — 4,6 см, ПШ — 3,73 см, КДР — 4,92–5,0 см, КСР — 4,13 см, ФВ — 36 %.

УЗД ЩЗ: розташована типово, контури рівні, розміри: права частка — $4,9 \text{ см}^3$, ліва частка — $4,6 \text{ см}^3$, перешийок — $0,45 \text{ см}^3$, ехогенність підвищена помірно, неоднорідна, крупнозерниста, при КДК — ділянки гіперваскуляризації, в правій частці візуалізується ізогіпоетерогенне включення розміром 0,7–0,9 см. Правобічний вузловий зоб.

Рентгенографія органів грудної клітки: двобічний пневмофіброз, у верхівках кальцинати. Корені структуровані. Діафрагма чітка, синуси вільні. Аорта ущільнена. Помірно збільшений лівий шлуночок серця. УЗД органів черевної порожнини: вогнищевий стеатоз печінки. Хронічний панкреатит. УЗД нирок: мікроліт та кіста лівої нирки. УЗД органів малого таза: доброякісна гіперплазія простати (ДГПЗ). Suspicion neo (біопсія:

атипових клітин не виявлено). Відеоректоскопія: поліп прямої кишки, взято біопсію (ознак атипії не знайдено). Огляд психоневролога: астенодепресивний синдром. Уролог: мікроліт та кіста лівої нирки. ДГПЗ 2-го ст.

На основі з'ясованих даних анамнезу та об'єктивного обстеження, а також отриманих результатів лабораторно-інструментальних досліджень було встановлено наступний діагноз.

Основний: ІХС. Постінфарктний (1979 р.) кардіосклероз. Атеросклероз. Недостатність аортального клапана 1-го ст., недостатність мітрального клапана 2-го ст., трикуспідального клапана 1-го ст. Гіпертонічна хвороба III ст., 1-й ступінь, ризик 4.

Ускладнення: фібриляція передсердь, постійна форма, нормосистоля. Повна блокада ПНПГ. СН ІІА зі зниженою систолічною функцією міокарда (ФВ 34–36 %), ФК ІІ за NYHA.

Супутній: аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу середньої тяжкості з тиреотоксичною енцефалопатією, кардіоміопатією, дермопатією. Вогнищевий стеатоз печінки. Мікроліт та кіста лівої нирки. ДГПЗ 2-го ст. Еритематозна гастропатія. Поліп прямої кишки. Хронічний геморой. Анемія легкого ступеня.

Беручи до уваги вік пацієнта, наявний коморбідний стан, що включає ІХС, ГХ, перенесений інфаркт міокарда, відносну недостатність аортального, мітрального, трикуспідального клапанів, комбіновані порушення ритму, що супроводжуються прогресуючою СН зі зниженою фракцією викиду, лікування пацієнта потребує ретельного врахування всіх факторів. І хоча пацієнт отримував раціональну терапію, останнім часом чітко прослідковувалась негативна динаміка.

За останні два роки пацієнт декілька разів хворів, переніс інфекційне захворювання, на тлі якого, ймовірно, розвинувся септичний стан з емпіємою плеври та плевритом, що потребувало застосування не тільки медикаментозної терапії, але й проведення плевральних пункцій, а це вкрай виснажило імунзахисні механізми. Крім того, умови життя останнім часом пов'язані зі стресами, які нашаровувались на коморбідну патологію з вікзалежними проблемами. Все це створило відповідні передумови для розвитку негативних ефектів медикаментозних засобів, зокрема аміодарону, призначення якого через тяжке ураження серця із серйозними порушеннями ритму було свого часу цілком обґрунтованим.

На момент призначення аміодарону пацієнт мав еутиреоїдний стан (попередній аналіз тиреоїдного статусу не виявив будь-яких змін), однак у ЩЗ візуалізувався один невеликий вузол, що за умов відсутності функціональних змін залози не було протипоказанням для застосування препарату. Але тривале лікування аміодароном призвело до розвитку АМІТ. Про це свідчать, по-перше, клінічні ознаки тиреотоксичної кардіоміопатії у вигляді посилення задишки при мінімальному навантаженні, появи ангінозних болів, перебоїв на фоні істотних порушень ритму, які через декілька місяців прийому аміодарону збільшилися з одночасним зменшенням ФВ до 34–36 %, що, ймовірно, зумовлено додатковим токсичним впливом на міокард, змінами АТ з тенденцією до зменшення діастолічного тиску; по-дру-

ге, помірні явища тиреотоксичної енцефалопатії — від головного болю, порушень сну до астенодепресивного стану; по-третє, втрата маси тіла, м'язова та загальна слабкість, що пов'язані зі зростанням катаболічних процесів, тиреотоксичною міопатією, наявною анемією (як за рахунок ураження ЩЗ, так і через прогресуючу СН), і на додаток — тиреотоксична дермопатія з наявними ділянками пігментації та ціанозом на набряклих нижніх кінцівках по передній поверхні гомілок з обох сторін.

Щодо патоморфологічних змін ЩЗ, на фоні майже нормальних вікових розмірів залози з помірно посиленою ехогенністю визначались ділянки гіперваскуляризації та поодинокий вузол неоднорідної структури невеликих розмірів. Додаткові обстеження зареєстрували істотно низький ТТГ (аж до 0,007 мкМО/мл) і трохи збільшений рівень вТ₄ при відсутності зростання антитіл до рецептора ТТГ. Отже, клінічна картина гіперфункції ЩЗ мала достатній комплекс симптомів різного ступеня вираженості. На відміну від класичного тиреотоксикозу при дифузному токсичному зобі констатували відсутність як такої гіперплазії ЩЗ і антитіл до рецептора ТТГ, відсутність офтальмопатії при провідному синдромі серцево-судинних порушень і лабораторному підтвердженні — зниження ТТГ і підвищення вТ₄. Мала місце думка щодо наявності у пацієнта функціональної автономії ЩЗ, проте наявність серцево-судинних уражень як головних, що істотно погіршилися на фоні прийому аміодарону, поряд з психоневротичними розладами, схудненням, дермопатією при зазначених патоморфологічних змінах в ЩЗ і підтвердженій дисфункції, а також виражені зміни ШОЕ, креатиніну на фоні значного погіршення стану пацієнта свідчили про зв'язок з додаванням аміодарону до лікувальної схеми. Тому був остаточно встановлений діагноз АмІТ. Визначення 1-го типу АмІТ ґрунтувалося на попередній скомпрометованості ЩЗ (вузловий зоб), змінах ехогенності та васкуляризації, зареєстрованих УЗД з КДК і наявному перебігу тиреотоксикозу середньої тяжкості. Щодо негативного феномену автоагресії, то це цілком можливо в осіб літнього віку за умов коморбідності, беручи до уваги перенесені за останні два роки інфекційні захворювання. Отже, в даного пацієнта наявний АмІТ 1-го типу.

З огляду на розвиток АмІТ 1-го типу пацієнту в першу чергу було відмінено аміодарон. До базисного лікування додано тиреостатичну терапію тіонамідом — тирозол по 20 мг на добу щоденно. Застосовувався персоналізований підхід: зважали на вік пацієнта (88 років), наявну цілу низку супутніх захворювань, істотну втрату маси тіла, а також достатній перелік препаратів, які він отримує на постійній основі, що і визначило середню терапевтичну дозу тирозолу. Перхлорат калію не призначали через наявне підвищення рівня креатиніну та ризик розвитку агранулоцитозу. Також додали до терапії короткочасні курси комбінованого рослинного препарату седативної дії (персен), корвітину, тіазотової кислоти (антарес), пантопразолу (40 мг), препарату вісмуту (гастро-норм), залізовмісних препаратів, за потреби — використання натрію пікосульфату (піколаксу). У подальшому пацієнтові рекомендовано пройти тривалий курс тамсулозину (омнік) за рекомендаціями уролога.

Через 4 тижні на фоні прийому тиреостатичної терапії відбулися дуже помірні зміни тиреоїдного статусу: рівень ТТГ — 0,014 мкМО/мл, а вТ₄ — 2,04 нг/дл при суттєвій динаміці ШОЕ — 36 мм/год, креатиніну — 114 мкмоль/л. Розглядалися зміни в лікуванні, пов'язані з призначенням глюкокортикоїдів, проте пацієнт категорично відмовився, так само як і від можливої тиреоїдектомії. Терапія була продовжена в тому ж обсязі.

Наступне обстеження пацієнта (через 8 тижнів від початку тиреостатичної терапії) зареєструвало поліпшення стану — зменшились задишка, серцебиття, ангінозні болі, пацієнт добрав 7 кг маси тіла, поліпшились функціональні показники діяльності серця: зменшилась ЧСС до 58–92/хв, збільшилась ФВ до 40 %, поліпшився ФК до II за NYHA (при надходженні був ФК III), СН ПА ст. Лабораторні дані через 8 тижнів: рівень ТТГ збільшився до 0,022 мкМО/мл, вТ₄ зменшився до 1,6 нг/дл, зменшилась ШОЕ до 24 мм/год, нормалізувався рівень глікемії натще до 5,4 ммоль/л, зменшився креатинін до 109 мкмоль/л, сечовина 4,8 ммоль/л. Слід зазначити, що в даному випадку відбувалась дуже повільна нормалізація функції ЩЗ, що можна розглядати як одну з особливостей у геріатричних коморбідних пацієнтів. А з огляду на перенесені за останні два роки супутні інфекції, обтяжені септичним станом, цілком зрозуміло уповільнення відновлювальних процесів в організмі.

Нарешті, лише через 4 місяці був досягнутий еутиреоз, рівень ТТГ становив 2,2 мкМО/мл, а вТ₄ — 1,3 нг/дл. Підтримуючу дозу тирозолу 5 мг пацієнт отримував ще 1,5 місяця. Ускладнень від тиреостатичної терапії не зареєстровано. Рецидиву АмІТ протягом року не спостерігалось.

Таким чином, АмІТ у цього пацієнта, зумовлений впливом препарату при лікуванні коморбідної патології, мав певні особливості клінічних проявів з прогресуючими серцево-судинними розладами, психоневротичними симптомами, суттєвим схудненням, міопатією, дермопатією при помірних патоморфологічних змінах в ЩЗ і порушенні тиреоїдного статусу на фоні вираженого погіршення загального стану, додатково спричиненого супутніми захворюваннями, що призвело до уповільнення досягнення еутиреозу шляхом використання тиреостатичної терапії в індивідуально підібраній дозі, пролонгованого підтримуючого лікування.

Висновки

Застосування аміодарону в коморбідних пацієнтів літнього віку в окремих випадках супроводжується розвитком аміодарон-індукованих уражень щитоподібної залози, що суттєво ускладнює лікування та обтяжує прогноз.

Перед призначенням аміодарону обов'язковим є проведення попереднього обстеження пацієнта, включно із скринінгом стану щитоподібної залози.

У пацієнтів з превалюючими серцево-судинними розладами, зокрема з вираженими порушеннями серцевого ритму, як-от фібриляція передсердь, доцільно проводити постійний моніторинг функції щитоподібної залози під час та після використання аміодарону для виключення можливого розвитку аміодарон-індукованих станів, особливо тиреотоксикозу.

Лікування аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 1-го типу має включати тиреостатичну терапію, дозування якої повинно враховувати вік, коморбідну патологію, ступінь тяжкості, а тривалість визначається досягненням еутиреозу з подальшим підтримуючим лікуванням.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019 Mar 1;48(2):196-203. doi: 10.1093/ageing/afy180.
2. Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Sep-Oct;58(2):177-194. doi: 10.1016/j.pcad.2015.07.003.
3. Thomson J, New PW. Pharmacological management of stroke in older people. *J Pharm Pract Res*. 2021;51(1):67-77. doi: 10.1002/jppr.1703.
4. Batta A, Hatwal J, Batta A, Verma S, Sharma YP. Atrial fibrillation and coronary artery disease: An integrative review focusing on therapeutic implications of this relationship. *World J Cardiol*. 2023 May 26;15(5):229-243. doi: 10.4330/wjc.v15.i5.229.
5. Yan T, Zhu S, Xie C, et al. Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Feb 27;9(3):69. doi: 10.3390/jcdd9030069.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
7. Fatima N, Mandava K, Khatoon F, et al. CLInical Profile and Side Effects of chronic use of oral Amiodarone in cardiology outpatients department (CLIPSE-A Study) - A prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jul 16;80:104167. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104167.
8. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):226-236. doi: 10.1210/clinem/dgaa686.
9. Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2024 Feb;47(2):275-283. doi: 10.1007/s40618-023-02168-3.
10. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med J*. 2010 Sep;103(9):922-930. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181e90500.
11. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-371. doi: 10.1159/000444578.
12. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
13. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*. 2009 Jul;25(7):421-424. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4.
14. Khan R, Sikanderkhal S, Gui J, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2020 Apr;11(2):68-75. doi: 10.14740/cr1034.
15. Omotosho YB, Farooqi A, Bakar A, Jeelani H. Thyrotoxicosis: A Primary Cause of Arrhythmias and Acute Heart Failure. *J Endocr Soc*. 2021 May 3;5(Suppl 1):A967. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1976.
16. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):739-745. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
17. Medić F, Bakula M, Alfrević M, Bakula M, Mucić K, Marić N. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat*. 2022 Aug;61(2):327-341. doi: 10.20471/acc.2022.61.02.20.
18. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):176-186. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
19. Soloviuk OO, Kulynych RL, Soloviuk OA. A case of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024 May 31;26(3):254-257. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.3.292125.
20. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;105(1):dgz041. doi: 10.1210/clinem/dgz041.

Отримано/Received 04.06.2024

Рецензовано/Revised 21.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2024 ■

Information about authors

Lyubov Shkala, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lyubov55shkala@ukr.net; phone: +380 (50) 775-22-11; <https://orcid.org/0000-0003-2031-9628>

Tetyana Malchevska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t.malchevska@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1775-8320>

Olha Plienova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oplenova@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>

Oleh Shkala, Assistant, Department of Public Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ovshkala1955@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2732-1512>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.V. Shkala, T.Y. Malchevska, O.M. Plienova, O.V. Shkala
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 during the treatment of cardiovascular diseases: features of a clinical case

Abstract. Background. Treatment of patients with comorbid pathology, including hypertension, coronary heart disease with atrial fibrillation, often requires the use of amiodarone. Unfortunately, the latter in some cases is accompanied by complications, including thyroid dysfunction. The most serious situation develops when amiodarone-induced thyrotoxicosis occurs, which leads to an additional toxic effect on the myocardium and changes in the sensitivity of the cardiovascular system to catecholamines. The manifestation of amiodarone-induced thyrotoxicosis is not always typical, which causes certain difficulties in diagnosis and treatment, especially in geriatric patients with comorbid conditions. The purpose of the study: to analyze a clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 in an elderly patient suffering from hypertension and coronary heart disease with a previous myocardial infarction, heart rhythm disorders; to find out the peculiarities of clinical manifestations of thyroid dysfunction, approaches to diagnosis and treatment.

Materials and methods. A clinical case of treatment of a patient with cardiovascular pathology complicated by the development of thyroid dysfunction when using amiodarone is considered: the data of medical history, objective examination, results of laboratory and instrumental research and treatment outcomes are presented and analyzed. **Results.** Patient P. aged 88 years old was hospitalized to the cardiology department with clinical signs of thyrotoxic cardiomyopathy, encephalopathy, myopathy, dermopathy. He has been sick for about 45 years, has a history of myocardial infarction; received antihypertensive drugs, statins, nitrates, and antithrombotic drugs on a permanent basis. Given the severity of the condition and the occurrence of atrial fibrillation, amiodarone 200 mg daily was prescribed a year ago. Examination of the patient revealed a significant weight loss, signs of heart failure stage IIA with a decrease in ejection fraction to 34–36 %, combined rhythm disturbances, in

particular atrial fibrillation. According to the laboratory and instrumental examination, there was a sharp decrease in thyroid-stimulating hormone to 0.007 μ IU/ml with a moderate increase in free T₄ and almost normal size of the thyroid gland, moderately increased echogenicity with areas of hypervascularization and a small heterogeneous node in the right lobe. In addition, an increase in erythrocyte sedimentation rate, mild anemia, and slight hypercreatininemia were observed. Taking into account the comorbid pathology, the age of the patient, changes in the thyroid gland simultaneously with thyroid dysfunction, progression of heart failure and heart rhythm disturbances against the background of long-term amiodarone administration, a diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 was made. First of all, amiodarone was discontinued, thiamazole 20 mg daily was prescribed, as well as anti-anemic and sedative drugs. Potassium perchlorate was not used. After four months, it was possible to achieve an euthyroid state without adverse reactions from thyrostatic therapy. No recurrence of thyrotoxicosis was observed during the year. **Conclusions.** Considering that the use of amiodarone in comorbid elderly patients, including those with predominant cardiovascular manifestations, may be accompanied by damage to the thyroid gland, it is necessary to carefully monitor the state and function of the gland, both before prescribing the drug and during therapy to avoid possible development of amiodarone-induced conditions, especially thyrotoxicosis. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 must include thyrostatic therapy, with the dosage adjusted based on the patient's age, comorbid conditions. The duration should be determined by the achievement of euthyroidism with further medical support.

Keywords: amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1; comorbid elderly patient; thyrostatic therapy; cardiovascular diseases; atrial fibrillation