УДК 616–008.6:615.22:616.441–008.64

Стаднюк Л. А., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри
Кононенко О. А., канд. мед. наук, асистент кафедри
Мікропуло І. Р., канд. мед. наук, доцент кафедри
Кафедра терапії і геріатрії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аміодарон-індукований гіпотиреоз при лікуванні частої екстрасистолії: причини та механізми розвитку

Резюме. Розвиток гіпотиреозу є частим ускладненням терапії аміодароном унаслідок його біохімічних властивостей. Важливим є своєчасне виявлення симптомів захворювання та їх корекція. У статті представлено клінічний випадок розвитку аміодарон-індукованого гіпотиреозу в пацієнта без патології щитоподібної залози в анамнезі. Проаналізовано клініко-анамнестичні та лабораторні дані, показники ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ, ехокардіографічного дослідження та їх динаміку впродовж року, а також тактику лікування.
Ключові слова: аміодарон, гіпотиреоз, лікування.

Аміодарон належить до найбільш застосовуваних антиаритмічних препаратів. Він ефективний при лікуванні як суправентрикулярних, так і шлуночкових тахіаритмій, добре переноситься в пацієнтів з нормальною і порушеною систолічною функцією лівого шлуночка. Аміодарон впливає як на деполяризацію, так і на реполяризацію міокарда шляхом блокади калієвих, натрієвих і кальцієвих каналів, неконкурентної блокади α- і β-адренорецепторів [1]. Водночас використання цього препарату ускладнене низкою потенційних несприятливих ефектів, таких як підвищення трансаміназ, розвиток легеневого фіброзу, а також розвиток дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ), що найчастіше проявляється гіпотиреозом [2–5]. Аміодарон-індукований гіпотиреоз (АІГ) може виникати як за наявності патології ЩЗ, так і без неї. За даними клінічних досліджень, факторами ризику розвитку АІГ в осіб без захворювань ЩЗ є жіноча стать, вік понад 60 років, наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТТПО), більш високий базовий рівень тиреотропного гормона (ТТГ), більш низький базовий рівень вільного тироксину (Т4), а також наявність хронічного обструктивного захворювання легень. Частота виникнення АІГ, за даними літератури, коливається від 2 до 32 % [3–8].

Аміодарон є йодованим похідним бензофурану і має велику структурну схожість з гормонами ЩЗ. Близько 37 % його маси – це органічний йод. Пацієнт, який приймає стандартну (200 мг) добову дозу аміодарону, щодня споживає 75 мг органічного йоду, а це становить більше 50 добових доз. Подальше дейодування через метаболізм лікарського засобу призводить до щоденного вивільнення близько 6 мг вільного циркулюючого йоду, що

© Стаднюк Л. А., Кононенко О. А., Мікропуло І. Р., 2017

у 20–40 разів перевищує середньодобову потребу в його споживанні [9–11]. Точний патогенез АІГ ще недостатньо вивчено, проте в літературі описані такі механізми його розвитку:

1. Йод-індукований. Йод є одним з основних субстратів для синтезу гормонів ЩЗ. Він активно переноситься в ЩЗ, де включається в залишки тирозину в молекулі тиреоглобуліну з утворенням попередників Т4 і трийодтироніну (Т3), які ферментативно розщеплюються і вивільняються в кровотік [12]. Усі етапи біосинтезу гормонів ЩЗ, від окиснення і організації йодиду до секреції Т4 і Т3, стимулюються ТТГ і сповільнюються надлишком йоду. Така ауторегуляція запобігає гіпертиреозу в здорових людей, які піддаються високому йодному навантаженню. Цей ефект також відомий як ефект Вольфа – Чайкова, який запускається при введенні в організм значної кількості йоду з блокуванням синтезу та надходженням Т3 і Т4 у кров. У нормі цей ефект транзиторний, але в деяких осіб, які тривалий час отримують великі дози йоду, має місце постійне гальмування синтезу гормонів ЩЗ, що супроводжується розвитком зоба з гіпотиреозом [13, 14].

2. Аміодарон має велику структурну схожість з гормонами ЩЗ, тому на клітинному рівні діє як їх антагоніст. Крім того, аміодарон і його найактивніший метаболіт дезетиламіодарон чинять цитотоксичну дію на ЩЗ [14, 15].

3. Оксидативний стрес. Останні дослідження доводять, що оксидативний стрес відіграє значну роль у розвитку аміодарон-індукованого некрозу тиреоїдної тканини. Припускають, що надлишок йоду, який надходить з аміодароном до ЩЗ, призводить до порушення глікозилювання та активації мультибілкових комплексів і ферментних систем у цитоплазмі й надлишкового утворення перекису водню (H_2O_2), який у нормі необхідний для синтезу тиреоїдних гормонів; це призводить до оксидативного стресу, некрозу клітин та масивної інтерстиційної запальної реакції. В осіб, генетично схильних до аутоімунних захворювань, оксидативний стрес призводить до маніфестації аутоімунного запалення, яке може проявитися як гіпотиреоз або тиреотоксикоз [14].

Зазвичай у більшості пацієнтів, які приймають аміодарон, реєструють еутиреоз. Однак необхідно враховувати особливості цього препарату, зважаючи на значне поширення в Україні патології ЩЗ, яка займає перше місце в структурі ендокринних захворювань (46,7 %) [16]. Різноманітну патологію ЩЗ виявляють приблизно у 42–52 % дорослого населення України, а в людей літнього віку – до 80 % випадків. Зростання частки хворих з патологією ЩЗ зумовлене інтенсивним впливом на населення факторів ризику (нераціональне харчування, гіподинамія, надмірна маса тіла або ожиріння, хронічний стрес, хронічний дефіцит йоду тощо). Захворюваність на вузловий зоб в Україні протягом 2000–2013 рр. збільшилася майже на 60 %, а поширеність аутоімунного тиреоїдиту за останні 10 років – на 68 %. Кількість випадків гіпотиреозу зросла майже на 50 %. За деякими даними, поширеність захворювань ЩЗ ще вища, ніж відомо на сьогодні. Це пов'язано з частим безсимптомним або субклінічним перебігом багатьох хвороб цього органа [16, 17]. Тому контроль за функцією ЩЗ є надзвичайно актуальним для наших пацієнтів, а надто в разі приймання аміодарону.

Зважаючи на вищезазначене, ми наводимо один із клінічних випадків, який є прикладом розвитку АІГ при початковій відсутності структурних і функціональних змін ЩЗ.

Пацієнт Н., 60 років, поступив у відділення кафедри терапії і геріатрії НМАПО імені П. Л. Шупика зі скаргами на підвищення артеріального тиску (АТ), зниження толерантності до фізичного навантаження, відчуття частих перебоїв у роботі серця, їх виникнення ні з чим не пов'язує. Також скарги на дискомфорт за грудиною після їди, періодично печію. Відчуття перебоїв у роботі серця виникло близько року тому. В анамнезі: періодичне підвищення АТ до 160/90 мм рт. ст., не лікувався. Туберкульоз, венеричні захворювання заперечує. Не палить, не зловживає алкоголем. Алергологічний анамнез не обтяжений. У сімейному анамнезі дані про серцево-судинну патологію та раптову смерть відсутні; у батька виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Із хронічних захворювань пацієнт відзначає хронічний некалькульозний холецистит, панкреатит. Об'єктивно: стан відносно задовільний; астенічної тілобудови, шкіра звичайного кольору; периферичні лімфовузли не збільшені, ЩЗ не пальпується; у легенях дихання везикулярне, хрипів немає; тони серця приглушені, аритмічні, 3 екстрасистоли за хвилину, шуми відсутні; частота серцевих скорочень (ЧСС) – 78 уд./хв, дефіциту пульсу немає; живіт м'який, печінка не збільшена; АТ – 142/80 мм рт. ст.; периферичних набряків немає; фізіологічні випорожнення в нормі.

Дані додаткових досліджень: загальні аналізи крові та сечі без патологічних змін; загальний холестерин крові – 4,6 ммоль/л; креатинін – 90 мкмоль/л; сечовина – 3,2 ммоль/л; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI – 80 мл/хв; глюкоза крові – 5,3 ммоль/л.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП): ознаки хронічного холециститу; дифузні зміни в печінці та підшлунковій залозі.

Ультразвукове дослідження ЩЗ: без патологічних змін; ТТГ крові – 3,91 мОд/л; Т4 вільний – 12,6 пмоль/л; АТТПО – 5,46 од/мл.

Дані ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС – 72 уд./хв, електрична вісь серця відхилена вліво; ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). Огляд очного дна: ознаки гіпертензивної ангіопатії сітківки. ЕхоКГ: склеротичні зміни мітрального та аортального клапанів. Потовщення стінок ЛШ: міжшлуночкова перетинка – 1,3 см; задня стінка – 1,2 см; фракція викиду – 56 %. Діастолічна дисфункція – I тип.

Холтерівський моніторинг (ХМ) ЕКГ: за період моніторингу зареєстровано синусовий ритм, середньодобова ЧСС – 75 уд./хв. Часті шлуночкові екстрасистоли (1340 комплексів) переважно в денний період. Поодинокі епізоди шлуночкової бі- та тригемінії. Ішемічних епізодів не виявлено (рисунок 1).

З метою уточнення діагнозу було проведено езофагогастродуоденоскопію і виявлено гастроезофагеальний рефлюкс та грижу стравохідного отвору діафрагми, наявність яких могла провокувати порушення серцевого ритму.

Після проведеного обстеження було встановлено клінічний діагноз: ішемічна хвороба серця (ІХС): дифузний кардіосклероз, порушення ритму за типом шлуночкової екстрасистолії; гіпертонічна хвороба II стадії, I ступеня, помірний ризик; серцева недостатність (СН) I; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; грижа стравохідного отвору діафрагми. Проконсультований хірургом – оперативне лікування грижі не показане.

Було призначено лікування: бісопролол – 2,5 мг/добу, ритмокор – 10 мл в/в крапельно 5 днів, після чого перехід на 1 капсулу 3 рази на день, тівортін в/в крапельно, аторис – 10 мг, ітомед (прокінетик, який чинить антирефлюксну дію) – 1 капсула 3 рази на добу, рабепразол – 10 мг на добу.

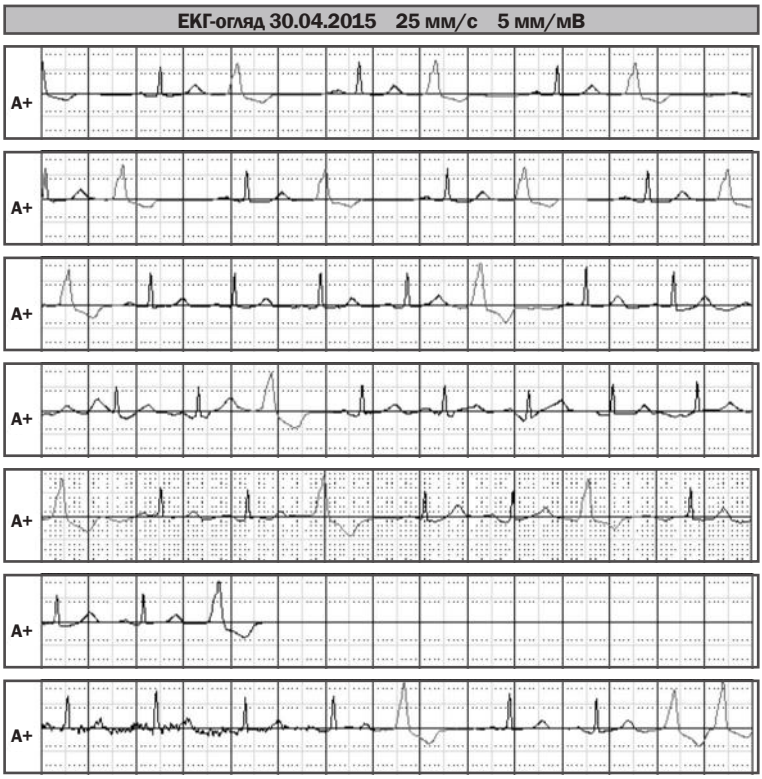

Рисунок 1. Часта шлуночкова екстрасистолія: бігемінія, тригемінія

Після проведеного лікування стан хворого покращився, зникли відчуття дискомфорту за грудиною та печія, рідше турбували перебої в роботі серця, був виписаний для продовження лікування амбулаторно.

У вересні 2015 року пацієнт був повторно госпіталізований зі скаргами на часті перебої в роботі серця, загальну слабкість, запаморочення. Рекомендації лікаря щодо амбулаторного лікування виконував. Показники АТ – 145/80 мм рт. ст. Дані лабораторних аналізів, УЗД, ЕхоКГ без суттєвої динаміки. Дані ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС – 72 уд./хв, електрична вісь серця відхилена вліво; ознаки гіпертрофії (ЛШ). Зниження амплітуди зубця Т у відведеннях V_2–V_6. На ХМ ЕКГ зареєстровано: синусовий ритм, макс. ЧСС – 105 уд./хв, мін. ЧСС – 54 уд./хв, середньодобова ЧСС – 72 уд./хв, часті шлуночкові екстрасистоли (кількість 2772), парні, групові (26 епізодів), епізоди стовбурової тахікардії з ЧСС – 140 уд./хв (5 епізодів) (рисунок 2).

Після консультації аритмолога призначено аміодарон (препарат «Кордарон») 200 мг/добу, кардіомагніл – 75 мг/добу, розувастатин – 10 мг/добу, бісопролол – 2,5 мг/добу. Пацієнт був виписаний з рекомендаціями щодо амбулаторного лікування.

У лютому 2017 року пацієнт звернувся до терапевта зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, помірні набряки на обличчі та гомілках, роздратованість, запаморочення, головний біль, помірну задишку під час

Рисунок 2. Часта шлуночкова екстрасистолія: бігемінія, групова; короткий епізод стовбурової тахікардії

звичайного фізичного навантаження, сухість шкіри, мерзлякуватість. Перебої в роботі серця залишались, але турбували значно рідше. Дискомфорт за грудиною та печія були відсутні. При дообстеженні: загальні аналізи крові й сечі, ліпідограма без патологічних змін. Дані ЕхоКГ без суттєвих змін від попередніх. На ХМ ЕКГ зареєстровано значне зменшення ектопічної активності: синусовий ритм, середньодобова частота – 66 уд./хв. Суправентрикулярних екстрасистол – 123 на добу, шлуночкових поодиноких екстрасистол – 105 на добу. АВ-блокада І ступеня. Ішемічних епізодів не виявлено. При УЗД ЩЗ виявлено ознаки дифузного зоба І ст.; аналіз крові на функцію ЩЗ: ТТГ – 40,8 мОд/л; Т4 вільний – 9,3 пмоль/л; АТТПО – 51,2 од/мл. Пацієнт був оглянутий ендокринологом, встановлено діагноз: аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, тяжка форма, стадія декомпенсації. Призначено лікування: L-тироксин 25 мг, кожні 5 днів збільшення дози на 25 мг до досягнення дози 150 мг на добу. Приймання кордарону вирішено продовжувати в попередній дозі під контролем ЕКГ та функції ЩЗ, тому що він був достатньо ефективний при лікуванні аритмії. Після корекції лікування самопочуття пацієнта значно поліпшилося. На контрольному візиті через 1 місяць: стан пацієнта задовільний. Перебої в роботі серця, задишка, дискомфорт за грудиною не турбують. Набряків немає. На ЕКГ: синусовий ритм, ЧСС – 58 уд./хв, електрична вісь серця відхилена вліво, ознаки гіпертрофії ЛШ. ТТГ крові – 9,3 мОд/л. Продовжує лікування. Необхідний контроль функції ЩЗ через 6 місяців, спостереження ендокринолога, кардіолога.

Заключення

Підсумовуючи вищезазначене, можна дійти висновку, що в пацієнта розвинувся гіпотиреоз на фоні приймання аміодарону, хоча за даними літератури ми знаємо, що зазвичай низькі дози препарату (150–300 мг на добу) не зумовлюють таких змін. У разі призначення таких доз ураження ЩЗ виникає в 3 % випадків [18, 19]. Однак у нашого пацієнта початково мав місце високонормальний рівень ТТГ, що сприяє розвитку гіпотиреозу у разі призначення аміодарону [4, 20]. Відміна аміодарону в цій ситуації була б недоцільною, тому що його антиаритмічний ефект був задовільним, а, за даними літератури, за наявності аутоімунного тиреоїдиту та підвищенні аутоантитіл гіпотиреоз зазвичай зберігається і після відміни препарату та потребує лікування [2]. Тому тактика призначення L-тироксину за схемою та продовження приймання аміодарону була виправданою.

Таким чином, навіть у разі призначення низьких добових доз аміодарону бажане повторне визначення ТТГ, АТТПО, проведення УЗД ЩЗ, а також у подальшому, на фоні приймання препарату, спостереження сімейного лікаря, контроль за виникненням клінічних симптомів гіпотиреозу та контроль ТТГ 1 раз на 6 місяців. Питання про відміну чи продовження приймання аміодарону слід вирішувати індивідуально для кожного пацієнта разом з кардіологом та ендокринологом.

Stadnyuk L. A., Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of Department
Kononenko O. A., PhD, Teaching Assistant
Mikropulo I. R., PhD, Associate Professor
Department of Internal Medicine and Geriatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Amiodarone-induced hypothyroidism during the treatment of frequent extrasystoles: causes and mechanisms of development

SUMMARY. Amiodarone is a widely used anti-arrhythmic drug. This iodine-rich drug may induce hypothyroidism. It is the most common adverse effect of amiodarone therapy. This condition may develop in the absence of a previous history of thyroid disease. It is important to detect immediately this situation and to correct it by substitution therapy without amiodarone cancellation. The authors describe a clinical case of amiodarone-induced hypothyroidism. They have analyzed clinical anamnesis indices, laboratory data, ECG indices, results of ECHO-study and Holter ECG Monitoring as well as further patient therapy after the hypothyroidism development.
KEYWORDS: amiodarone, hypothyroidism, treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Siingh B. N. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation / B. N. Siingh // J Cardiovasc Pharmacol. – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 300–305. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31818914b6.
2. Моисеев С. В. Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном / С. В. Моисеев, Н. Ю. Свириденко // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 4. – С. 33–39.
3. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction / H. Padmanabhan // South Med J. – 2010. – Vol. 103 (9). – P. 922–930. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181e90500.
4. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan / S. Kinoshita, T. Hayashi, K. Wada, [et al.] // J Arrhythm. – 2016. – Vol. 32 (6). – P. 474–480. DOI: 10.1016/j.joa.2016.03.008.
5. SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation / E. L. Batcher, X. C. Tang, B. N. Singh, [et al.] // Am J Med. – 2007. – Vol. 120 (10). – P. 880–885. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.04.022.
6. Lee K. F. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population / K. F. Lee, K. M. Lee, T. T. Fung // Hong Kong Med J. – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 434–439.
7. 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 / B. Zhong, Y. Wang, G. Zhang, Z. Wang // Cardiology. – 2016. – Vol. 134 (3). – P. 366-371. DOI: 10.1159/000444578.
8. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study / C. J. Huang, P. J. Chen, J. W. Chang, [et al.] // Int J Clin Pharm. – 2014. – Vol. 36 (2). – P. 405–411. DOI: 10.1007/s11096-013-9910-9.
9. Basaria S. Amiodarone and the thyroid / S. Basaria, D. S. Cooper // Am J Med. – 2005. – Vol. 118 (7). – P. 706–714. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
10. The effects of amiodarone on the thyroid / E. Martino, L. Bartalena, F. Bogazzi, L. E. Braverman // Endocr Rev. – 2001. – Vol. 22 (2). – P. 240–254. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0427.
11. Narayana S. K. Management of amiodarone-related thyroid problems / S. K. Narayana, D. R. Woods, C. J. Boos // Ther Adv Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 115–126. DOI: 10.1177/2042018811398516.
12. Cavalieri R. R. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts / R. R. Cavalieri // Thyroid. – 1997. – Vol. 7 (2). – P. 177–181. DOI: 10.1089/thy.1997.7.177.

13. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease / L. E. Braverman, S. H. Ingbar, A. G. Vagenakis, [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1971. – Vol. 32 (4). – P. 515–521. DOI: 10.1210/jcem-32-4-515.
14. Платонова Н. М. Современные аспекты диагностики и лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза / Н. М. Платонова // Поликлиника. – 2016. – № 1–2. – С. 45–50.
15. Rao R. H. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment / R. H. Rao, V. R. McCready, G. S. Spathis // J Clin Endocrinol Metab. – 1986. – Vol. 62 (3). – P. 563–568. DOI: 10.1210/jcem-62-3-563.
16. Стан ендокринологічної служби України в 2007 р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / З. М. Митник М. П. Жданова, З. Г. Крушинська [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 3 (15). – С. 8–15.
17. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 11–15.
18. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction / S. Ahmed, I. C. Van Gelder, A. C. Wiesfeld, [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. – Vol. 75 (3). – P. 388–394. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x.
19. Mosher M. C. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects / M. C. Mosher // Dimens Crit Care Nurs. – 2011. – Vol. 30 (2). – P. 87–93. DOI: 10.1097/DCC.0b013e3182052130.
20. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction / M. Yamato, K. Wada, M. Fujimoto, [et al.] / Eur J Clin Pharmacol. – 2017. – Vol. 73. – P. 289–296. DOI: 10.1007/s00228-017-2195-5.

REFERENCES

1. Siingh B. N. (2008) Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.*, vol. 52 (4), pp. 300–305. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31818914b6
2. Moiseev S. V., Sviridenko N. Yu. (2012) Disfunkciya shchitovidnoj zhelezy, vyzvannaya amiodaronom [Amiodarone induced thyroid dysfunction]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 4, pp. 33–39. (in Russ.)
3. Padmanabhan H. (2010) Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med J*, vol. 103 (9), pp. 922–930. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181e90500
4. Kinoshita S., Hayashi T., Wada K., Yamato M., Kuvahara T., Anzai T., Fujimoto M., Hosomi K., Takada M. (2016) Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm.*, vol. 32 (6), pp. 474–480. DOI: 10.1016/j.joa.2016.03.008
5. Batcher E. L., Tang X. C., Singh B. N., Singh S. N., Reda D. J., Hershman J. M. (2007) SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med*, vol. 120 (10), pp. 880–885. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.04.022
6. Lee K. F., Lee K. M., Fung T. T. (2010) Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J.*, vol. 16 (6), pp. 434–439.
7. Zhong B., Wang Y., Zhang G., Wang Z. (2016) 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*, vol. 134 (3), pp. 366–371. DOI: 10.1159/000444578
8. Huang C. J., Chen P. J., Chang J. W., Huang D. F., Chang S. L., Chen S. A., Jap T. S., Lin L. Y. (2014) Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.*, vol. 36 (2), pp. 405–411. DOI: 10.1007/s11096-013-9910-9
9. Basaria S., Cooper D. S. (2005) Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*, vol. 118 (7), pp. 706–714. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028
10. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L. E. (2001) The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.*, vol. 22 (2), pp. 240–254. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0427
11. Narayana S. K., Woods D. R., Boos C. J. (2011) Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab.*, vol. 2 (3), pp. 115–126. DOI: 10.1177/2042018811398516
12. Cavalieri R. R. (1997) Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. *Thyroid*, vol. 7 (2), pp. 177–181. DOI: 10.1089/thy.1997.7.177

13. Braverman L. E., Ingbar S. H., Vagenakis A. G., Adams L., Maloof F. (1971) Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 32, pp. 515–521. DOI: 10.1210/jcem-32-4-515
14. Platonova N. M. (2016) Sovremennyie aspektyi diagnostiki i lecheniya amiodaron-indutsirovannogo tireotoksikoza [Modern aspects of diagnosis and treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis (literature review and clinical follow-up)]. *Poliklinika*, vol. 1–2, pp. 45–50 (in Russ.)
15. Rao R. H., McCready V. R., Spathis G. S. (1986) Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 62 (3), pp. 563–568. DOI: 10.1210/jcem-62-3-563
16. Mytnyk Z. M., Zhdanova M. P., Krushynska Z. H., Holubchykov M. V., Larin O. S., Taftai S. M., Pankiv V. I. (2008) Stan endokrynolohichnoi sluzhby Ukrainy v 2007 r. ta perspektyvy rozvytku medychnoi dopomohy khvorym z endokrynnoiu patolohiieiu [The state of the endocrinology service of Ukraine in 2007 and prospects of development of medical care for patients with endocrine pathology]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, vol. 3 (15), pp. 8–15. (in Ukr.)
17. Larin O. S., Pankiv V. I., Selivanenko M. I., Hrachova O. O. (2011) Analiz diialnosti endokrynolohichnoi sluzhby Ukrainy u 2010 rotsi ta perspektyvy rozvytku medychnoi dopomohy khvorym z endokrynnoiu patolohiieiu [Analysis of the activity of the endocrinological service of Ukraine in 2010 and the prospects for the development of medical aid in patients with endocrine pathology]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, vol. 3 (35), pp. 11–15. (in Ukr.)
18. Ahmed S., Van Gelder I. C., Wiesfeld A. C., Van Veldhuisen D. J., Links T. P. (2011) Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).*, vol. 75 (3), pp. 388–394. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
19. Mosher M. C. (2011) Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimens Crit Care Nurs.*, vol. 30 (2), pp. 87–93. DOI: 10.1097/DCC.0b013e3182052130
20. Yamato M., Wada K., Fujimoto M., Hosomi K., Hayashi T., Oita A. (2017) Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 73, pp. 289–296. DOI: 10.1007/s00228-017-2195-5

Стаття надійшла в редакцію 30.07.2017 р.