



Обзор

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии

Ермолаева А.С.¹ • Бякина О.А.¹ • Сыч Ю.П.¹ • Копылов Ф.Ю.¹ • Фадеев В.В.¹

Ермолаева Александра Сергеевна – аспирант кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета¹
✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 869 73 87.
E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Бякина Ольга Алексеевна – аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета¹

Сыч Юлия Петровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета¹

Копылов Филипп Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета¹

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 лечебного факультета¹

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа остается значимой проблемой современной эндокринологии и кардиологии. Фармакологическая уникальность и многогранность амиодарона объясняют высокую частоту его назначения и лидирующую позицию среди антиаритмических препаратов. В свою очередь, цитотоксичность и сверхфизиологическое содержание йода повышают риск возникновения лекарственного деструктивного тиреоидита. Развитие тиреотоксикоза приводит к рецидивам нарушений ритма сердца, нарастанию дисфункции левого желудочка и проявлений хронической сердечной недостаточности. Точная идентификация типа тиреотоксикоза определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Среди возможных вариантов терапии препаратами первой линии признаны глюкокортикоиды. Быстрая коррекция тиреотоксикоза имеет решающее значение, особенно у пожилых

пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Интерес для практической медицины представляет поиск специфических предикторов (глубокое понимание механизмов патогенеза) и новых возможностей терапии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа, предикторы, глюкокортикоиды

Для цитирования: Ермолаева АС, Бякина ОА, Сыч ЮП, Копылов ФЮ, Фадеев ВВ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):156–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.

Поступила 10.02.2019; принята к публикации 27.03.2019; опубликована 04.04.2019

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Амиодарон (Ам) – высокоэффективный и широко применяемый антиаритмический препарат с доказанным влиянием на отдаленный прогноз, что подтверждает большое количество исследований (ARCH, AVID, CAMIAT, CASCADE, CHF-STAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA,

MADIT, MUSTT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF и др.), результаты которых неоднократно подвергались метаанализу [1–4]. Официально препарат относится к III классу антиаритмических препаратов (блокирование калиевых каналов), однако ему присущи свойства всех четырех классов (блокирование натриевых каналов,



неконкурентное β -адреноблокирующее действие, подавление медленных кальциевых каналов и α -блокирующий эффект). К области клинического применения Ам относится первичная профилактика желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти (фатальные желудочковые тахикардии, первичная фибрилляция желудочков, трансформация пароксизма желудочковой тахикардии в фибрилляцию желудочков), а также удержание синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий, у больных с частой желудочковой экстрасистолией, перенесших инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, дисфункцией левого желудочка, кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью [5].

Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) – частое экстракардиальное побочное действие Ам. Проблема амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АМИТ) представляет большую клиническую значимость, поскольку он усугубляет течение сердечно-сосудистого заболевания [6]. Выделяют два основных варианта АМИТ. Первый тип (АМИТ1) – йод-индуцированный гипертиреоз, обусловленный чрезмерным бесконтрольным синтезом гормонов автономно функционирующей ЩЖ в ответ на йодную нагрузку. Вторым типом (АМИТ2) – медикаментозный деструктивный тиреоидит. Смешанный вариант диагностируется исходя из тяжести тиреотоксикоза, отсутствия эффекта от проводимой терапии или ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ [7].

Целью настоящего обзора был анализ современной литературы, посвященной вопросам выявления факторов риска развития АМИТ2, эффективности существующих методов лечения и поиску новых направлений в терапии этого заболевания.

Методика подбора источников литературы для включения в обзор. Проведен поиск научных публикаций (январь 2019 г.) в базах данных PubMed и eLIBRARY по ключевым словам: amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, selenoproteins; поисковым запросам: amiodarone and thyroid; oxidative stress and amiodarone; endoplasmic reticulum stress and amiodarone; pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; management of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; glucocorticoids and amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; используя фильтр: дата

публикации 2008–2018 гг. Предпочтение отдавалось оригинальным исследовательским и ключевым обзорным статьям, посвященным изучению основных аспектов АМИТ2.

Эпидемиология

Распространенность амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ зависит от географического региона, выраженности дефицита йода в популяции, особенностей выборки пациентов (возраст и пол обследованных, наличие заболеваний ЩЖ) [8]. В среднем этот показатель равен 14–20% [9]. Частота возникновения АМИТ варьирует от 0,6 до 21% [10]. Этот преобладающий вариант дисфункции ЩЖ развивается в регионах с достаточным обеспечением йода. Распространенность в США составляет 3%, в Японии – 5,8% [11]. В Италии за 25-летний период (1980–2006) доля случаев АМИТ2 увеличилась с 2,5 до 12,5%, что, предположительно, связано с более тщательным обследованием и отбором пациентов для назначения препарата [12]. В России частота развития АМИТ составляет 5,8–15,8%, АМИТ2 – не известна [13, 14].

Патогенез

Фармакокинетика. Амиодарон – йодированное жирорастворимое производное бензофурана. Содержание йода в препарате значительно превышает суточную потребность человека. Так, прием 200 мг Ам соответствует 50 суточным дозам йода, а проведение этапа насыщения включает введение 900–1200 мг препарата в сутки, что составляет практически годовую норму йода (примерно 300 суточных доз) [13]. Амиодарон характеризуется широким диапазоном биодоступности (22–86%) и длительным периодом полувыведения – от 30 до 150 дней, метаболизируется в печени с образованием дезэтиламиодарона. Обладая высокой липофильностью и большим объемом распределения (66 л/кг массы тела), Ам в значительных количествах накапливается во внутренних органах и тканях [15], что приводит к огромной нагрузке йодом в течение длительного периода времени и специфически влияет на функцию ЩЖ [16].

Влияние Ам на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Щитовидная железа адаптируется к перегрузке йодом развитием эффекта Вольфа – Чайкова, происходит подавление органификации йода, снижение продукции и метаболизма тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [17]. Подавляя активность 5 α -дейодиназы 2-го типа в гипофизе,



Ам снижает продукцию внутриклеточного T_3 и связывание его с родственным рецептором в гипофизе [18]. В дальнейшем «ускользание» от феномена Вольфа – Чайкова приводит к восстановлению уровней ТТГ и T_4 [19]. Подавляя активность 5'-дейодиназы 1-го типа в печени и других периферических тканях, Ам снижает конверсию T_4 в свободный T_3 и реверсивного T_3 в 3,3'-дидотиронин [18, 20].

Амиодарон и дезэтиламиодарон блокируют связывание T_3 с внутриклеточными ядерными рецепторами и снижают экспрессию генов, чувствительных к тиреоидным гормонам [21]. Например, дезэтиламиодарон выступает в роли конкурентного ингибитора $\alpha 1$ - T_3 -рецептора и неконкурентного ингибитора $\beta 1$ - T_3 -рецептора. При низкой концентрации он агонист T_3 , при высокой – антагонист [15].

Цитотоксичность. Как правило, АМИТ2 развивается на фоне интактной ЩЖ. Заболевание представляет собой деструктивный тиреоидит, возникающий вследствие прямого цитотоксического действия самого Ам и большого количества йода, входящего в его состав [22]. Посредством повышения внутриклеточной концентрации кальция, нарушения конформации (мисфолдинг) тиреоглобулина и активации UPR-ответа (система антистрессовой регуляции синтеза белка) Ам индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума, приводя к апоптозу тиреоцитов [23].

Нарушение йодного транспорта. Ам дозозависимо ингибирует стимулированный ТТГ апикальный отток йода без снижения экспрессии натрий-йодного симпортера и соответствующего подавления внутриклеточного содержания йода [24]. Объяснением может служить различие липидного состава базолатеральной и апикальной плазматических мембран. Благодаря своим амфифильным свойствам Ам встраивается в фосфолипидный бислой, изменяя подвижность и функцию компонентов мембраны. Связывание с интрализосомальными фосфолипидами обуславливает их резистентность к действию лизосомальных фосфолипаз. Таким образом формируются стойкие внутриклеточные депо с очень медленным высвобождением препарата [17]. Кроме того, Ам повреждает мембранные белки-транспортёры: хлористо-йодный транспортер (пендрин), переносчик йодистого натрия и апикальный йодидный транспортер [25].

Оксидативный стресс – важный механизм в развитии йод-индуцированного некроза тиреоидной ткани. Перекись водорода (H_2O_2) – ключевой элемент в биосинтезе гормонов ЩЖ.

Каталитическое ядро системы генерации H_2O_2 составляют ферменты оксидазы: DUOX1, DUOX2 и их факторы созревания: DUOXA1, DUOXA2 [26]. Они отвечают за производство адекватных концентраций активных форм кислорода для регулярного, непрерывного, соразмерного биосинтеза гормонов ЩЖ [27]. Высокая концентрация H_2O_2 вызывает апоптоз, критическая – некроз тиреоцитов. Основная защита от образующегося H_2O_2 – пространственное отделение комплекса йодирования «тиреопероксидаза – DUOX», расположенного на апикальной мембране в просвете фолликула, от внутренней части клетки. Антиоксидантная система тиреоцита – каталаза, супероксиддисмутаза, селенопротеины (глутатионпероксидазы GPx1, GPx3, GPx4 и тиоредоксинредуктаза – пероксиредоксин (PRDX)) – дополнительно оберегает клетку в случае внутрицитоплазматической «утечки» H_2O_2 . Избыток йода приводит к недостаточному гликозилированию ферментов оксидаз, активированию комплекса «тиреопероксидаза – DUOX» в цитоплазме и избыточному образованию H_2O_2 [28]. Снижение активности антиоксидантной системы усиливает оксидативный стресс, вызывая апоптоз/некроз тиреоцитов [29].

Предикторы

В настоящее время специфические предикторы развития АМИТ2 не известны [30].

Длительность терапии и кумулятивная (ежедневная) доза Ам. Данные о влиянии дозы Ам и длительности терапии на риск возникновения тиреотоксикоза противоречивы [9, 17, 31]. Средняя продолжительность лечения Ам до наступления АМИТ2 – около 21–47 месяцев. У пациентов с врожденным пороком сердца значимым независимым предиктором развития АМИТ2 считается доза Ам ≥ 150 мг/сут [32]. Дисфункция ЩЖ может развиваться как на фоне приема Ам, так и после его отмены. Определение функционального состояния ЩЖ целесообразно проводить до назначения препарата, каждые 6 месяцев во время лечения и после его отмены [33]. По мнению ряда авторов, период оценки функции ЩЖ после отмены Ам должен составлять 24 месяца [34].

Пол. Для АМИТ2 характерно преобладание мужчин, соотношение мужчин и женщин 3:1. Вероятно, это обусловлено превалированием мужчин среди пациентов, получающих терапию Ам [35].

Возраст. По результатам проспективного исследования, включавшего 303 пациента, получавших терапию Ам, единственным предиктором



развития АМИТ был возраст менее 62 лет (медиана наблюдения – 3,3 года) [30]. Согласно данным ретроспективного исследования 225 пациентов, возраст менее 63,5 года оказался единственной детерминантой АМИТ [11].

Индекс массы тела ниже 21 кг/м² сопряжен с большей вероятностью развития АМИТ2. Объяснением служит преимущественное накопление Ам в жировой ткани и его концентрационно-зависимая цитотоксичность, а также клиническая практика введения фиксированной, а не скорректированной по весу дозы Ам. Липофильные свойства Ам обуславливают низкий уровень его концентрации в ткани ЩЖ у людей с избыточным весом и высокий – у людей с меньшим депо жировой ткани [34]. У пациентов с врожденным пороком сердца разработан индекс прогнозирования риска АМИТ. При расчете учитывается возраст начала терапии Ам, индекс массы тела и наличие или отсутствие цианоза. Значимость индекса не была подтверждена в других популяциях пациентов [36].

Биохимические маркеры. Повышение соотношения дезэтиламиодарон/амиодарон может использоваться в качестве прогностического фактора развития АМИТ2 [37]. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови заметно выше у пациентов с АМИТ2 по сравнению с таковым при АМИТ1. Однако повышение его уровня у пациентов с тяжелой экстратиреоидной патологией ограничивает специфичность определения маркера [31].

Дилатационная кардиомиопатия и саркоидоз сердца представляют собой независимые предикторы развития АМИТ [8]. У пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (NYHA) отмечается большая частота развития амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ [38]. На фоне табакокурения возрастает цитотоксическое действие Ам, что связано с повышением активности ферментов, участвующих в метаболизме препарата [39].

Клиническая картина

Часто развитие АМИТ2 неожиданное и бурное, в раннем периоде или через несколько лет от начала терапии Ам. Наибольшую опасность заболевание представляет у пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка, поскольку усугубляет проявления имеющейся кардиальной патологии и может приводить к летальному исходу [40]. Благодаря антиадренергической активности Ам и его блокирующему влиянию

на конверсию Т₄ в Т₃, классические симптомы тиреотоксикоза – потливость, тремор рук, потеря веса – могут быть выражены незначительно или отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства: ухудшение течения предшествующих аритмий, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков хронической сердечной недостаточности [41]. Не всегда выражена корреляция между уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов и клинической тяжестью тиреотоксикоза, что, по-видимому, связано с взаимодействием Ам и его активного метаболита дезэтиламиодарона с рецепторами Т₃ [7].

Диагностика

Для АМИТ2 характерно повышение сывороточных уровней свободных фракций Т₄ и Т₃, снижение уровня ТТГ, отсутствие антител к рецептору ТТГ [22]. Повышенный титр антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину не исключает диагноза. У данной группы пациентов более высокий риск развития гипотиреоза после разрешения тиреотоксикоза [42]. Сонография ЩЖ с доплеровским исследованием кровотока позволяет быстро оценить объем ЩЖ, наличие узловых образований и васкуляризацию [43].

Отличительные признаки амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типа (Привод, по [6], в модификации авторов)

Признак	1-й тип	2-й тип
Дефицит йода в регионе	Да	Нет
Предшествующая патология щитовидной железы	Да	Обычно нет
Патогенез тиреотоксикоза	Увеличение синтеза тиреоидных гормонов	Деструктивный тиреоидит
Длительность приема амиодарона	Медиана – 3 месяца	Медиана – 30 месяцев
Антитела к рецептору тиреотропного гормона	Определяются	Нет
Антитела к тиреопероксидазе	Определяются	Обычно нет
Захват ¹³¹ I	Низкий / средний / высокий	Низкий или отсутствует
Доплеровская сонография	Выраженная васкуляризация	Отсутствие васкуляризации
Препараты первой линии	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Последующая терапия	Всегда да	Нет
Спонтанная ремиссия	Нет	Да



Для дифференциальной диагностики АМИТ1 и АМИТ2 используется скintiграфия ЩЖ. В России в основном применяется скintiграфия с пертехнетатом $^{99m}\text{TcO}_4$, который конкурирует с йодом при прохождении через натрий-йодистый симпортер на поверхности тиреоцита. Сканирование с ^{99m}Tc -sestaMIBI по диагностической ценности превосходит цветное доплеровское картирование и сканирование с $^{99m}\text{TcO}_4$ [44, 45]. Отличительные признаки АМИТ1 и АМИТ2 приведены в таблице [6]. Определение уровня интерлейкина-6 не информативно [31].

Лечение

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа – самолимитирующийся, саморазрешающийся процесс. При развитии заболевания необходимо принять решение о дальнейшем приеме Ам. Отсутствие симптоматики тиреотоксикоза или угрожающей жизни аритмии позволяет отменить препарат и продолжить наблюдение за функциональным состоянием ЩЖ [46]. В тех случаях когда препарат назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца или когда отмена его невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими антиаритмическими препаратами), компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжения приема Ам. Вопрос об отмене/продолжении лечения препаратом должен решаться индивидуально для каждого пациента двумя специалистами совместно: кардиологом и эндокринологом [18]. Продолжение приема Ам не меняет основного подхода к тактике ведения пациента. Прекращение приема препарата не приводит к быстрому достижению эутиреоза. Из-за длительного периода полувыведения Ам тиреотоксикоз может сохраняться до 8 месяцев. В 20% случаев при легком течении АМИТ2 и отмене Ам происходит самостоятельное восстановление функции ЩЖ [18, 36]. Иногда самопроизвольное затихание процесса происходит на фоне продолжения терапии Ам [31].

Глюкокортикоиды. Пероральные глюкокортикоиды – препараты первой линии для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением АМИТ2 [6]. Решение о лечении мягких и субклинических форм должно учитывать выраженность проявлений имеющейся сердечно-сосудистой патологии и приниматься при тесном взаимодействии с кардиологом [47]. Глюкокортикоиды

характеризуются мембраностабилизирующим и выраженным противовоспалительным действием, подавляют цитотоксические и цитолитические реакции. Кроме того, они снижают конверсию T_4 в T_3 путем ингибирования активности 5'дейодиназы 1-го типа [46]. Деструктивные формы тиреотоксикоза не требуют лечения тионамидами, так как не сопровождаются увеличением синтеза гормонов ЩЖ [48].

Рекомендуемая эффективная стартовая доза преднизолона составляет 0,5–0,7 мг/кг массы тела (или эквивалентная доза других пероральных глюкокортикоидов), снижается до полной отмены при достижении клинического и/или биохимического эутиреоза. Длительность лечения в среднем составляет 3 месяца. Состояние пациентов нередко улучшается уже в течение первой недели после начала терапии [22, 49]. Профилактика остеопороза проводится у пациентов из группы риска или при длительности приема глюкокортикоидов более 3 месяцев [31]. Примерно в 16% случаев АМИТ2 для достижения эутиреоза требуется более продолжительное время – до 6–8 месяцев [35]. Быстрая коррекция тиреотоксикоза имеет решающее значение у пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Факторы, позволяющие спрогнозировать эффективность и длительность терапии глюкокортикоидами, могут иметь решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения пациента. Ответ на терапию зависит от объема ЩЖ и тяжести тиреотоксикоза, базовый уровень свободного T_4 более 50 пг/мл и объем ЩЖ более 12 мл значительно увеличивают время достижения эутиреоза [50].

На данный момент преднизолон остается наиболее эффективным препаратом для лечения АМИТ2. Вместе с тем существует сомнение: действительно ли он сокращает время наступления эутиреоза или происходит самостоятельное восстановление функции ЩЖ в естественном процессе АМИТ2. Так, в неконтролируемом ретроспективном исследовании не выявлено различий по времени нормализации уровней свободного T_4 и ТТГ у пациентов в зависимости от того, получали они терапию преднизолоном или нет [51].

Возникновение рецидива АМИТ2 при продолжении терапии Ам может потребовать повторного назначения преднизолона. По данным F. Bogazzi и соавт. [22], распространенность рецидивов АМИТ2 составила 8,3% при двухлетнем периоде наблюдения; K. Sato и соавт. [52] – 6% через 5–8 лет после первого эпизода. Это были легкие формы тиреотоксикоза, быстро реагирующие на терапию глюкокортикоидами. Частота



возникновения транзиторного гипотиреоза в этих исследованиях составила 17–40%, манифестного – 10%.

Перхлорат калия – следующий по эффективности препарат для лечения АМИТ2. Он блокирует поступление йодидов в тиреоцит, в исследованиях *in vitro* ингибирует цитотоксическое действие Ам, хотя и в меньшей степени, чем глюкокортикоиды [53]. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность перхлората калия составила 71%. Препарат назначался перорально в дозе 500 мг дважды в день. Использование низких доз (≤ 1000 мг/сут) и небольшая продолжительность приема (≤ 6 месяцев) позволяют избежать развития побочных эффектов, таких как нефротоксичность и супрессия кроветворения [49]. К сожалению, препарат не доступен в России.

Йопаноевая кислота – йодсодержащее контрастное вещество, используемое при холецистографии [54]. Она конкурентно ингибирует все три дейодиназы, блокирует периферическую конверсию T_4 в активный T_3 , при этом концентрация последнего снижается на 70% через 48 часов после ее приема. Препарат применяют перорально в дозе 500 мг 2 раза в день. При АМИТ2 его эффективность несколько ниже, чем при АМИТ1 [55]. В проспективном рандомизированном исследовании F. Vogazzi и соавт. [56] изучена сравнительная эффективность йопаноевой кислоты и преднизолона при АМИТ2. Нормализация уровня свободного T_3 происходила в одинаковые сроки в обеих группах. В связи с тем что йопаноевая кислота не обладает противовоспалительным эффектом, частота рецидивов тиреотоксикоза на фоне ее приема была выше. Таким образом, данный препарат возможно использовать при предоперационной подготовке пациентов с тяжелым АМИТ2 к тиреоидэктомии [55]. В России препарат не используется.

Вещества с шапероноподобной активностью представляют интерес для лечения АМИТ2. В исследовании *in vitro* фенил-масляная кислота (РВА) и тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) продемонстрировали высокую эффективность в восстановлении гомеостаза эндоплазматического ретикулума, предотвращая апоптоз тиреоцитов [23].

Витамин С и N-ацетилцистеин в исследованиях на клеточных культуральных средах ингибируют цитотоксическое действие Ам [57].

В исследовании *in vivo* добавление выдержки зеленого чая (GTE) привело к эндогенной активации стромальных мезенхимальных клеток

и регрессии амиодарон-индуцированных морфологических, морфометрических и серологических изменений [58].

Плазмаферез позволяет быстро достичь состояния клинического и биохимического эутиреоза. Часто используется в рамках предоперационной подготовки к тиреоидэктомии в случаях тяжелого течения АМИТ2 и резистентности к терапии глюкокортикоидами [59]. Метод способствует удалению свободных и связанных с белком тиреоидных гормонов, йода, воспалительных цитокинов и Ам. Решение о сроках проведения плазмафереза принимается индивидуально для каждого пациента, учитывая клиническую картину и скорость ухудшения состояния. Небольшая вариация терапевтических возможностей у пациентов с тиреотоксическим кризом и нестабильным состоянием сердечно-сосудистой системы требует безотлагательного проведения плазмафереза с последующей тиреоидэктомией [60]. Количество необходимых сеансов в среднем составляет от 1 до 6. Осложнения метода включают цитрат-индуцированную гипокальциемию, нарушение свертываемости крови, электролитный дисбаланс, гипотензию и возможность инфицирования [61].

Радиоiodтерапия ранее считалась малоэффективной из-за низкого захвата ^{131}I при АМИТ2 [62]. По мнению ряда авторов, она может быть методом выбора, особенно в отсутствие возможности проведения тиреоидэктомии. В 2014 г. A. Czarnywojtek и соавт. [63] опубликовали результаты исследования сравнительной эффективности терапии радиоактивным йодом в разных группах пациентов с АМИТ2: у 57 человек с высоконормальным захватом ^{131}I , получавших терапию Ам в анамнезе (отмена за 6–24 месяца), и у 49 человек с низким уровнем захвата ^{131}I , продолжающих прием Ам. Период наблюдения составил 2 года. В комбинации с тиреостатиками и/или глюкокортикоидами (30 мг/сут) использовалась аблативная доза ^{131}I 800 МБк (22 мКи). Отмечалась хорошая переносимость радиоiodтерапии и отсутствие побочных эффектов. Повторное введение ^{131}I потребовалось в первой группе у 11,8% пациентов через 6 месяцев, у 17,6% через 12 и у 11,8% через 18 месяцев; во второй группе у 11,8% пациентов через 2 месяца, у 17,6% через 6 и у 11,8% через 8 месяцев в связи с сохранением тиреотоксикоза или развитием рецидива. К концу периода наблюдения у 86% пациентов достигнут гипотиреоз/эутиреоз, у 14% сохранялся тиреотоксикоз [63].

В публикации 2016 г. этого же коллектива авторов [64] отражена эффективность превентивной радиоiodтерапии в предупреждении



развития рецидива тиреотоксикоза у 78 пациентов с АМИТ в анамнезе, продолжающих прием Ам. Аблативная доза ^{131}I составила 740 МБк (20 мКи). Через год наблюдения гипотиреоз достигнут у 53,8% пациентов, у 7,7% потребовалось повторное введение радиойода в связи с возникновением рецидива АМИТ. У 118 пациентов с впервые развившимся тиреотоксикозом (терапия Ам в анамнезе) и низким захватом ^{131}I проводилась радиойодтерапия в комбинации с тиреостатическими препаратами и глюкокортикоидами. Через год гипотиреоз достигнут у 11,4%, у 34,1% потребовалось повторное введение ^{131}I . В группе из 79 пациентов с АМИТ, продолжающих прием Ам, у 11,4% развился гипотиреоз, у 34,1% сохранялся тиреотоксикоз. Авторы рекомендуют радиойодтерапию как радикальный метод лечения АМИТ у пациентов с тяжелой кардиальной патологией, которым необходимо продолжение приема Ам по жизненным показаниям [64].

Тиреоидэктомия. В случаях тяжелого, торпидного течения АМИТ, при рефрактерности к консервативной терапии, резком нарастании дисфункции левого желудочка рекомендуется проведение радикального лечения – тотальной тиреоидэктомии. Существуют данные о возможном безопасном проведении тиреоидэктомии у пациентов с АМИТ со среднетяжелой / тяжелой дисфункцией левого желудочка (фракция выброса < 45%) с использованием общего обезболивания и современного анестезиологического пособия. Оптимальная предоперационная подготовка включает использование тиреостатических препаратов, глюкокортикоидов, β -блокаторов, перхлората калия и плазмафереза. Хирургическое вмешательство позволяет быстро устранить тиреотоксикоз. Такой подход считается безопасным для пациентов с тяжелыми нарушениями ритма сердца, которым невозможна отмена Ам, а быстрое восстановление эутиреоза консервативными методами недостижимо [65, 66].

Заключение

Уже более полувека Ам остается «препаратом № 1» в аритмологической практике. Проблема АМИТ2

не теряет своей актуальности. Ранжирование факторов риска и выявление пациентов из группы высокого риска по развитию АМИТ2 имеют важное клиническое значение, так как позволяют более взвешенно и обдуманно подходить к вопросу назначения препарата.

В России выбор терапевтических возможностей ограничен: перхлорат калия и йопановая кислота как препараты второй линии не доступны. Радиойодтерапия характеризуется отсроченным ответом, а тиреоидэктомия является вынужденной мерой у пациентов с торпидным течением заболевания и выраженной кардиальной патологией. Таким образом, АМИТ2 представляет сложную задачу для клиницистов, особенно в случаях отсроченного ответа, резистентности к терапии глюкокортикоидами. Определение факторов, позволяющих спрогнозировать эффективность и длительность терапии глюкокортикоидами, будет способствовать выбору оптимальной и безопасной тактики ведения пациента.

В публикациях отсутствует информация о конкретных схемах терапии, отражающих дозы глюкокортикоидов, продолжительность и безопасность приема, о прогностических факторах эффективности лечения, неоднозначны данные об отдаленном прогнозе. Результаты ограничены небольшой выборкой пациентов, неполным пониманием сложного патогенеза заболевания, отсутствием достаточного количества проспективных исследований.

На наш взгляд, большой интерес в выявлении специфических факторов риска развития АМИТ2 представляет изучение ассоциации полиморфизма генов, ответственных за транспорт, выведение и метаболизм Ам. Дальнейшие исследования веществ с шапероноподобной активностью и антиоксидантными свойствами могут дать импульс к развитию новых вариантов терапии АМИТ2. Проведение проспективных рандомизированных контролируемых исследований позволит определить предикторы эффективности и длительности терапии и разработать оптимальную схему лечения АМИТ2. ©

Участие авторов

А.С. Ермолаева – поиск и анализ литературы, обработка материала, написание текста; О.А. Бякина – обработка материала и написание текста; Ю.П. Сыч – анализ полученных данных и написание текста; Ф.Ю. Копылов – анализ полученных данных и написание текста; В.В. Фадеев – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.



Литература / References

- Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2.
- Laina A, Karlis G, Liakos A, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Kouskouni E, Chalkias A, Xanthos T. Amiodarone and cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;221:780–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.138.
- Ortiz M, Martin A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R, Almendral J; PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1329–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehw230.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91–220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.
- Сулимов ВА, Гиляров МЮ. Амiodарон: особенности клинического применения. *Русский медицинский журнал.* 2008;16(6):375–81. [Sulimov VA, Gilyarov MYu. Amiodarone: features of clinical application. *Russian Medical Journal.* 2008;16(6):375–81. Russian.]
- 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;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
- Brooks MJ, Pattison DA, Teo EP, Price S, Gurtvich R. Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation. *Eur Thyroid J.* 2013;2(1):65–7. doi: 10.1159/000345528.
- Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, Yamato M, Kuwahara T, Anzai T, Fujimoto M, Hosomi K, Takada M. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm.* 2016;32(6):474–80. doi: 10.1016/j.joa.2016.03.008.
- Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012;63(1):2–9.
- Maqdasy S, Benichou T, Dallel S, Roche B, Desbiez F, Montanier N, Batisse-Lignier M, Tauveron I. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019;80(1):54–60. doi: 10.1016/j.ando.2018.05.001.
- Uchida T, Kasai T, Takagi A, Sekita G, Komiya K, Takeno K, Shigihara N, Shimada K, Miyauchi K, Fujitani Y, Daida H, Watada H. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:534904. doi: 10.1155/2014/534904.
- Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, Tanda ML, Grasso L, Macchia E, Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Martino E. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):533–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x.
- Крюков ЕВ, Потехин НП, Фурсов АН, Чернавский СВ, Ляпкина НБ, Захарова ЕГ, Макеева ТГ. Алгоритм ведения пациентов, получающих амiodарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. *Клиническая медицина.* 2017;95(10):901–5. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, Chernavsky SV, Lyapkina NB, Zakharova EG, Makeeva TG. Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2017;95(10):901–5. Russian. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905.]
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Свириденко НЮ, Платонова НМ, Молашенко НВ, Егоров АВ. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2006;(2):15–21. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV, Yegorov AV. Diagnostics, treatment, and prevention of iatrogenic iodine-induced thyroid gland diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2006;(2):15–21. Russian.]
- Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):2–13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03350.x.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706–14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
- Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and the thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2018. pii: S1050-1738(18)30195-6. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005.
- Свириденко НЮ, Платонова НМ, Молашенко НВ, Голицын СП, Бакалов СА, Сердюк СЕ. Эндокринные аспекты применения амiodарона в клинической практике (алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал.* 2012;(2):63–71. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-63-71. [Sviridenko NY, Platonova NM, Molashenko NV, Golitsyn SP, Bakalov SA, Serdyuk SE. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Russian Journal of Cardiology.* 2012;(2):63–71. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-63-71.]
- Rózycka-Kosmalska M, Michalak R, Kosmal-ski M, Ptasiński P, Wrancik JK, Zieleniewski W, Cygankiewicz I. Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Pol Merkur Lekarski.* 2016;40(235):46–52.
- Diederichsen SZ, Darkner S, Chen X, Johannesen A, Pehrson S, Hansen J, Feldt-Rasmussen U, Svendsen JH. Short-term amiodarone treatment for atrial fibrillation after catheter ablation induces a transient thyroid dysfunction: Results from the placebo-controlled, randomized AMIO-CAT trial. *Eur J Intern Med.* 2016;33:36–41. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.012.
- van Beeren HC, Kwakkel J, Ackermans MT, Wiersinga WM, Fliers E, Boelen A. Action of specific thyroid hormone receptor $\alpha(1)$ and $\beta(1)$ antagonists in the central and peripheral regulation of thyroid hormone metabolism in the rat. *Thyroid.* 2012;22(12):1275–82. doi: 10.1089/thy.2012.0135.
- Bogazzi F, Tomisti L, Di Bello V, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(3):219–29. doi: 10.1714/2674.27399.
- Lombardi A, Inabnet WB 3rd, Owen R, Farenholtz KE, Tomer Y. Endoplasmic reticulum stress as a novel mechanism in amiodarone-induced destructive thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E1–10. doi: 10.1210/jc.2014-2745.
- Tedelind S, Larsson F, Johanson C, van Beeren HC, Wiersinga WM, Nyström E, Nilsson M. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate- and iodine-independent mechanism. *Endocrinology.* 2006;147(6):2936–43. doi: 10.1210/en.2005-1246.
- Vergara-Jaque A, Fong P, Comer J. Iodide binding in sodium-coupled cotransporters. *J Chem Inf Model.* 2017;57(12):3043–55. doi: 10.1021/acs.jcim.7b00521.
- Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence. *Thyroid Res.* 2012;5(1):25. doi: 10.1186/1756-6614-5-25.



27. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(5). pii: E66. doi: 10.3390/antiox7050066.
28. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532–53. doi: 10.1159/000485089.
29. Weber G, Rabbiosi S, Zamproni I, Fugazzola L. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):261–6. doi: 10.3275/8847.
30. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(3):388–94. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x.
31. Gopalan M, Burks J, Talavera F, Chausmer AB, Khardori R, Gabbay RA. Thyroid dysfunction induced by amiodarone. Updated: Oct 08, 2018 [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/129033-overview>.
32. Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Circ J*. 2015;79(8):1828–34. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0042.
33. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):115–26. doi: 10.1177/2042018811398516.
34. Shinohara T, Takahashi N. How long should we check thyroid function after amiodarone withdrawal? *Circ J*. 2013;77(12):2875–6. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1242.
35. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):340–8. doi: 10.3275/8298.
36. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, Brennan MD, Thapa P, Nannenga MR, Bahn RS. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease – a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):821–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.02.015.
37. Yamato M, Wada K, Hayashi T, Fujimoto M, Hosomi K, Oita A, Takada M. Association between serum amiodarone and n-desethylamiodarone concentrations and development of thyroid dysfunction. *Clin Drug Investig*. 2018;38(1):39–48. doi: 10.1007/s40261-017-0582-4.
38. Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, Essebag V, Eisenberg MJ, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Joo J, Pilote L. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ*. 2011;183(12):E817–23. doi: 10.1503/cmaj.101800.
39. Hen K, Czarnywojtek A, Stangierski A, Warmuz-Stangierska I, Zdanowska J, Florek E, Ruchała M. Effect of amiodarone on the thyroid function and safety of the therapy – what's new. *Przegl Lek*. 2012;69(10):1135–9.
40. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, Shafer LA, Leung AA, Ravandi A, Cordova FJ. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2018;1(5):e36. doi: 10.1002/hsr2.36.
41. Платонова НМ. Современные аспекты диагностики и лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. *Поликлиника*. 2016;(1–2):45–50. [Platonova NM. Modern aspects of diagnosis and treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis (literature review and clinical follow-up). *Poliklinika*. 2016;(1–2):45–50. Russian.]
42. Tomisti L, Urbani C, Rossi G, Latrofa F, Sardella C, Manetti L, Lupi I, Marcocci C, Bartalena L, Curzio O, Martino E, Bogazzi F. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(5):585–91. doi: 10.1007/s40618-015-0426-0.
43. Theodoraki A, Vanderpump MPJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(2):172–6. doi: 10.1111/cen.12988.
44. Wang J, Zhang R. Evaluation of ^{99m}Tc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160836. doi: 10.1259/bjr.20160836.
45. Censi S, Bodanza V, Manso J, Gusella S, Watantrige-Fernando S, Cavedon E, Barollo S, Bertazza L, Cecchin D, Mian C. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Differential Diagnosis Using ^{99m}Tc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):655–62. doi: 10.1097/RLU.0000000000002207.
46. Tauveron I, Batisse-Lignier M, Maqdasy S. Challenges in the management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Presse Med*. 2018;47(9):746–56. doi: 10.1016/j.lpm.2018.09.001.
47. Мельниченко ГА, Ларина ИИ. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):4–13. doi: 10.26442/terarkh201890104-13. [Mel'nichenko GA, Larina II. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):4–13. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890104-13.]
48. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(10):678–84. doi: 10.1055/s-0030-1253420.
49. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RP, Links TP, Wiersinga WM. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):499–506. doi: 10.1210/jc.2011-2390.
50. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, Dell'Unto E, Aghini-Lombardi F, Martino E. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):556–62. doi: 10.1210/jc.2006-2059.
51. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, Sticherling C, Muller B, Osswald S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2350–5. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.054.
52. Sato K, Shiga T, Matsuda N, Onoda N, Takano K, Hagiwara N, Kasanuki H. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocr J*. 2006;53(4):531–8. doi: 10.1507/endocrj.K06-027.
53. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, Pach D, Ruchała M, Kamiński G, Kostecka-Matysia M, Hubalewska-Dydejczyk A. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):176–86. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
54. Tyer NM, Kim TY, Martinez DS. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2014;20(10):1084–92. doi: 10.4158/EP14024.RA.
55. Matrká L, Steward D, Falciiglia M, Nikiforov Y. Pharmacodynamic effect of iopanoic acid on free T(3) and T(4) levels in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ear Nose Throat J*. 2008;87(12):702–4.
56. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Brogioni S, Dell'Unto E, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Rossi G, Pinchera A, Braverman LE, Martino E. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):1999–2002. doi: 10.1210/jc.2002-021874.
57. Durukan AB, Erdem B, Durukan E, Sevim H, Karaduman T, Gurbuz HA, Gurpinar A, Yorgancioglu C. May toxicity of amiodarone be prevented by antioxidants? A cell-culture study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:61. doi: 10.1186/1749-8090-7-61.
58. Zickri MB, Embaby A. Relation between Endogenous Stem Cells and Green Tea Extract in Overconsumption and Amiodarone Induced Thyroid Damage in Rat. *Int J Stem Cells*. 2013;6(2):113–20.
59. Yamamoto J, Dostmohamed H, Schacter I, Ariano RE, Houston DS, Lewis B, Knoll C,



- Katz P, Zarychanski R. Preoperative therapeutic apheresis for severe medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case report. *J Clin Apher.* 2014;29(3):168–70. doi: 10.1002/jca.21309.
60. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145–284. doi: 10.1002/jca.21276.
61. Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, Khor LY, Chng CL. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabete* *Metab Case Rep.* 2016;2016:160039. doi: 10.1530/EDM-16-0039.
62. Gursoy A, Tutuncu NB, Gencoglu A, Anil C, Demirer AN, Demirag NG. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(6):716–9. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31348-1.
63. Czarnywojtek A, Warmuz-Stangierska I, Woliński K, Plazińska M, Kobylecka M, Kunikowska J, Stangierski A, Miechowicz I, Waligórska-Stachura J, Rewers A, Królicki L, Ruchała M. Radioiodine therapy in patients with type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(12):695–703. doi: 10.20452/pamw.2556.
64. Czarnywojtek A, Plazińska MT, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Woliński K, Stangierski A, Miechowicz I, Waligórska-Stachura J, Gut P, Królicki L, Zioncheck M, Ruchała M. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:505–13. doi: 10.2147/TCRM.S96606.
65. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, Hefferman D, Samaras K, Greenfield JR. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:482. doi: 10.3389/fendo.2018.00482.
66. Kotwal A, Clark J, Lyden M, McKenzie T, Thompson G, Stan MN. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *J Endocr Soc.* 2018;2(11):1226–35. doi: 10.1210/je.2018-00259.

Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options

A.S. Ermolaeva¹ • O.A. Biakina¹ • J.P. Sytch¹ • P.Yu. Kopylov¹ • V.V. Fadeev¹

Amiodarone-induced type 2 thyrotoxicosis remains a significant problem of modern endocrinology and cardiology. The unique pharmacological character and multifaceted properties of amiodarone explain its high prescription frequency and the leading position among antiarrhythmic drugs. In its turn, cytotoxicity and supra-physiological iodine content in the drug increase the risk of drug-induced destructive thyroiditis. The development of thyrotoxicosis leads to recurrence of cardiac arrhythmias, increased left ventricular dysfunction and manifestations of chronic heart failure. Correct identification of the type of thyrotoxicosis determines the subsequent patient management strategy. Glucocorticoids have been recognized as the first-line treatment among the possible therapy options. Rapid correction of

thyrotoxicosis is crucial, especially in elderly patients with severe heart disease. Of interest for practical medicine is the search for specific predictors (deep understanding of the pathogenetic mechanisms) and new possibilities of therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2.

Key words: amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, predictors, glucocorticoids

For citation: Ermolaeva AS, Biakina OA, Sytch JP, Kopylov PYu, Fadeev VV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):156–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.

Received 10 February 2019; accepted 27 March 2019; published 4 April 2019

Alexandra S. Ermolaeva – Postgraduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Medical Faculty¹

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 869 73 87. E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Olga A. Biakina – Postgraduate Student, Department of Preventive and Emergency Cardiology, Medical Faculty¹

Julia P. Sytch – MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology No. 1, Medical Faculty¹

Phillip Yu. Kopylov – MD, PhD, Professor, Department of Preventive and Emergency Cardiology, Medical Faculty¹

Valentin V. Fadeev – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Endocrinology No. 1, Medical Faculty¹

Funding

The literature search and analysis, as well as the preparation of the manuscript were performed without additional financial contribution from any third party.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Ermolaeva, literature search and analysis, data management, text writing. O.A. Biakina, data management and text writing. J.P. Sytch, data analysis and text writing. P.Yu. Kopylov, data analysis and text writing. V.V. Fadeev, editing and final approval of the manuscript. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation