



Оригинальная статья

Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование

Ермолаева А.С.¹ • Фадеев В.В.¹

Обоснование. Глюкокортикоиды – фармакотерапия первой линии при амиодарон-индуцированном деструктивном тиреоидите. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, не выработан единый подход к ведению пациентов (показания к назначению, стартовая доза, продолжительность терапии и алгоритм отмены). Нерешенными остаются вопросы дозозависимого эффекта глюкокортикоидов, верификации факторов отсроченного ответа на терапию, прогнозирования тяжести и длительности тиреотоксикоза.

Цель – оценить эффективность различных вариантов терапии таблетированными глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа.

Материал и методы. В рамках проспективного интервенционного рандомизированного открытого контролируемого исследования проведено сравнение эффективности терапии двумя стартовыми дозами преднизолона: 30 (n = 22) и 60 (n = 22) мг/сут. Группы были сопоставимы по гендерному составу (преобладание мужчин в пропорции 2:1), возрасту, антропометрическим данным и основным клинико-лабораторным характеристикам. После достижения эутиреоза оценку функционального состояния щитовидной железы осуществляли: при снижении дозы преднизолона дважды (через 1 и 2 месяца), после отмены преднизолона – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Период наблюдения составил

15–24 месяца. Эффективность терапии оценивали по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов; проводили поиск предикторов отсроченного ответа на терапию, тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза.

Результаты. Между группами не выявлено статистически значимых различий по времени достижения эутиреоза (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859), длительности тиреотоксикоза (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,813), частоте повторных волн деструкции (p = 0,721) и рецидивов (p = 0,464). В течение 30 дней терапии ремиссия достигнута у 11/22 (50,0%) пациентов группы активного контроля (30 мг преднизолона) и у 12/22 (54,5%) пациентов группы приема 60 мг преднизолона. Отсроченный ответ (> 60 дней) определялся наличием повторных волн деструкции (отношение шансов 34,7, 95% доверительный интервал 3,7–321,8; R² = 0,430; p = 0,002). Высокий риск тяжелого течения тиреотоксикоза прогнозировался при возрасте ≤ 54 лет (AUC 0,749 ± 0,095, 95% доверительный интервал 0,562–0,936; p = 0,038; чувствительность 71,4%, специфичность 62,2%). Длительность тиреотоксикоза зависела от индекса массы тела (B = -7,4, R = 0,481, R² = 0,0231; p = 0,024) и кумулятивной дозы амиодарона (B = 0,4, R = 0,472, R² = 0,223; p = 0,026). Сочетание нескольких нежелательных явлений у одного пациента (гипергликемия, инфекционный процесс,

проксимальная миопатия, изменение внешности, образование гематом) и их тяжелые проявления чаще наблюдались у пациентов, получавших стартовую дозу преднизолона 60 мг/сут (p = 0,014).

Заключение. Применение высоких доз глюкокортикоидов сопряжено с большей тяжестью побочных эффектов в сравнении с приемом низких доз и не способствует значимому ускорению ремиссии тиреотоксикоза. Потенциальными факторами неблагоприятного клинического течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа являются возраст, индекс массы тела, кумулятивная доза амиодарона.

Ключевые слова: амиодарон, щитовидная железа, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа, глюкокортикоиды, предикторы, нежелательные явления

Для цитирования: Ермолаева АС, Фадеев ВВ. Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-018

Поступила 10.07.2024; доработана 25.07.2024; принята к публикации 31.07.2024; опубликована онлайн 21.08.2024



Нарушения ритма сердца – одна из причин смерти и инвалидизации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди жизнеугрожающих аритмий ведущая роль принадлежит фибрилляции предсердий, частота которой составляет от 2 до 4%. По прогнозам, ожидается дальнейший рост распространенности аритмий, связанный с увеличением продолжительности жизни населения и активизацией поиска недиагностированных форм [1–3].

Амиодарон – широко применяемый эффективный антиаритмический препарат с высоким профилем безопасности. Благодаря своей фармакологической уникальности и многогранности действия амиодарон удерживает лидирующую позицию в лечении пациентов со структурной патологией сердца, дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором [4–7]. Однако препарат обладает широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций, развитие которых нередко диктует необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов [8, 9].

К одним из таких осложнений относится амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ), патогенетический тип которого определяет выбор адекватной терапевтической тактики. АМИТ 1-го типа (АМИТ1) – йод-индуцированный гипертиреоз, возникающий в основном у пациентов с латентной патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, функциональная автономия). АМИТ 2-го типа (АМИТ2) – деструктивный тиреодит, характеризующийся внезапностью развития, отсутствием специфических предикторов, сложностью дифференциальной диагностики и обеспечения эффективного лечения. Возможно сочетание патогенетических механизмов АМИТ1 и АМИТ2 – смешанная/неопределенная форма АМИТ [10, 11]. Диагностическими критериями АМИТ2 являются отсутствие гиперваскуляризации при доплерографии, низкий захват технеция-99м-пертехнетата ($^{99m}\text{TcO}_4$) или технетрила (^{99m}Tc -sestaMIBI) по результатам скинтиграфии, как правило, низкий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [12–14].

Таблетированные глюкокортикоиды (ГК) – препараты первой линии при умеренном и тяжелом течении АМИТ2. Вариабельность дозы, эквивалентной преднизолону, составляет 20–80 мг/сут. Обычно применяется средняя доза – 30–40 мг/сут в течение 8–12 недель с постепенным снижением

Ермолаева Александра Сергеевна – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения № 2 Университетской клинической больницы № 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>
✉ 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация. E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>. E-mail: walfad@mail.ru

после нормализации уровня тиреоидных гормонов. Несмотря на наличие клинических рекомендаций [10, 11, 13], у специалистов отсутствует единое мнение о тактике ведения пациентов. Часто практикуется одновременное назначение ГК и тиреостатических препаратов, хотя при истинном АМИТ2 это патогенетически не обосновано [15, 16]. У пациентов с тяжелой кардиальной патологией, нарастанием дисфункции левого желудочка для предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов необходимо быстрое восстановление эутиреоза, которое не всегда достижимо с помощью медикаментозной терапии. Отсроченный ответ наблюдается в $1/3$ случаев [17, 18].

Возможность прогнозировать тяжесть и длительность АМИТ2, терапевтический ответ определяет выбор оптимальной и безопасной тактики ведения пациента. Для практической медицины представляет интерес информация о дозозависимом эффекте таблетированных форм ГК при АМИТ2. Исследований, посвященных изучению этого вопроса, не проводилось. Данные об эффективности применения высоких доз парентеральных форм ГК противоречивы, ограничены единичными исследованиями на малых выборках [19, 20]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии таблетированными ГК отражены в единственном проспективном исследовании F. Bogazzi и соавт., в котором быстрое достижение эутиреоза (в течение ≤ 30 дней) регистрировали при значении свободного тироксина (свТ4) менее 50 пг/мл и объеме щитовидной железы менее 12 мл/м² [21]. Однако мы эту зависимость не подтвердили в рамках ретроспективного исследования [22].

Цель настоящей работы – оценить эффективность терапии разными стартовыми дозами преднизолона у пациентов с АМИТ2.

Материал и методы

Дизайн исследования

В проспективное интервенционное рандомизированное открытое контролируемое исследование включено 44 пациента с АМИТ2. С помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел сформированы 2 группы по 22 человека, получивших лечение преднизолоном в разных стартовых дозах: 30 мг/сут (активный контроль) и 60 мг/сут (основная группа). После достижения эутиреоза оценку функционального состояния щитовидной железы (определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свТ4 и свободного трийодтиронина (свТ3)) осуществляли: при снижении дозы преднизолона

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



дважды (через 1 и 2 месяца), после отмены преднизолона – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Критерии соответствия

Критериями включения были возраст 18–85 лет, манифестный тиреотоксикоз, отсутствие гиперваскуляризации при доплерографии, сниженный захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по данным скintiграфии щитовидной железы, низкий уровень АТ-рТТГ, прием амиодарона не менее 1 месяца или его отмена не более чем за 12 месяцев до развития АмИТ2. Критерии невключения: прием ГК, ангиография с использованием йодсодержащего контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства.

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Продолжительность исследования

Участники исследования проходили стационарное лечение с января 2009 по декабрь 2014 г. Период наблюдения составил 15–24 месяца.

Описание медицинского вмешательства

Клинические методы обследования включали анализ анамнестических (сердечно-сосудистая и сопутствующая патология, суточная доза, длительность приема амиодарона), антропометрических данных, оценку функционального состояния щитовидной железы: определение уровней ТТГ, свТ4, свТ3, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), АТ-рТТГ; выполнение ультразвукового исследования щитовидной железы с доплерографией, скintiграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$. Медикаментозную терапию проводили таблетированной формой преднизолона в дозах 30 и 60 мг/сут. Прием преднизолона в стартовой дозе продолжался до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов, снижение дозы осуществлялось на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены. Дополнительно оценивали состояние углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин, гликемический профиль), по показаниям проводили денситометрию.

Основной исход исследования

Эффективность терапии ГК оценивали по времени достижения эутиреоза, длительности тирео-

токсикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов.

Дополнительные исходы исследования

Проводился поиск потенциальных предикторов отсроченного ответа на терапию, тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза.

Методы регистрации исходов

Подтверждением АмИТ2 служили уровни ТТГ $< 0,4$ мЕд/л, свТ4 $> 23,2$ пмоль/л при уровне свТ3 в сыворотке крови в пределах референсного диапазона (3,5–6,5 пмоль/л) или выше, отсутствие усиления кровотока при доплерографии, низкий ($< 1\%$) захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по результатам скintiграфии щитовидной железы.

Уровни ТТГ (референс 0,4–4,0 мкМЕ/мл), свТ4 (референс 11,5–23,2 пмоль/л) определяли иммунохемилюминесцентным методом (набор Immulite, США), свТ3 (референс 3,5–6,5 пмоль/л) – также иммунохемилюминесцентным методом (набор Bayer-ACS:180, ФРГ), АТ-ТПО (референс 0–60 МЕ/мл) – иммуноферментным методом (набор «Хема-Медика», Россия), АТ-рТТГ (референс 0–1 МЕ/л) – радиорецепторным методом (набор CIS Bio International, Франция). Уровень глюкозы плазмы натощак (референс 4,0–6,0 ммоль/л) измеряли глюкозофосфатным методом с помощью анализатора Synchron Clinical System CX9 (Beckman, США), уровень гликированного гемоглобина (референс $\leq 6,0$ ммоль/л) – с использованием жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе D-10 (Bio-Rad, США). Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполняли на аппарате Voluson 730 Pro (General Electric, США), скintiграфию щитовидной железы с $^{99m}\text{TcO}_4$ – с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, США). Индивидуальный 10-летний риск низкотравматичного перелома оценивали с использованием алгоритма FRAX (англ. fracture risk assessment tool – инструмент оценки риска перелома). При необходимости проводили денситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости рентгеновским костным денситометром LUNAR iDXA (GE HealthCare, Россия).

Ремиссия АмИТ2 подразумевала достижение эутиреоза – нормализации сывороточных уровней свТ4, свТ3 с последующим восстановлением референсного значения ТТГ $> 0,4$ мЕд/л. Повторная волна деструкции регистрировалась при повышении уровня тиреоидных гормонов после предшествующей лабораторно подтвержденной тенденции к их снижению на фоне приема неизменной



стартовой дозы преднизолона. Рецидивом считалось превышение референсного уровня тиреоидных гормонов на фоне снижения дозы преднизолона или после его отмены.

Этическая экспертиза

Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 10-08 от 11.12.2008). Письменное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Проверку количественных данных на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]), для категориальных – в процентах. Значимость различий между группами для количественных данных определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Изменения количественных показателей в связанных выборках оценивали с помощью критерия Фридмана. Анализ номинальных данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки связи переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния факторов на выживаемость (время достижения эутиреоза на фоне терапии ГК, длительность тиреотоксикоза) применяли метод Каплана – Мейера с использованием логрангового критерия Мантела – Кокса. Построение прогностических моделей производили методом парной линейной регрессии, бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 26 (SPSS, США).

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 44 пациента с АмИТ2: 29 мужчин (65,9%) и 15 женщин (34,1%). В обеих группах отмечалось преобладание мужчин в соотношении 2:1. Выраженная декомпенсация сердечно-сосудистой патологии наблюдалась

у 11/44 (25%) больных. Немедикаментозное восстановление сердечного ритма в анамнезе проводилось 12 (27,3%) пациентам: электрическая кардиоверсия – 6 (13,6%), радиочастотная абляция – 3 (6,8%), имплантация искусственного водителя ритма – 3 (6,8%). Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, имеющимся сердечно-сосудистым и сопутствующим заболеваниям (табл. 1). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по суточной, кумулятивной дозе и длительности приема амиодарона (минимальный интервал составил 8 недель, у 2 пациентов максимальный интервал был 304 и 314 недель). В 13/44 (29,5%) случаев терапия амиодароном была завершена до развития тиреотоксикоза, после подтверждения АмИТ2 прием препарата был сохранен у 2/44 (4,5%) пациентов.

Основные результаты исследования

Статистически значимое снижение уровней свободных фракций тиреоидных гормонов через 1 месяц терапии преднизолоном наблюдалось в обеих группах. В группе активного контроля (30 мг преднизолона) через 2 недели терапии эутиреоз был достигнут у 1 (4,5%) пациента, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}} = 0,249$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}} = 0,048$; еще через 2 недели – у 10 (45,5%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}} = 0,013$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}} = 0,013$; таким образом, в течение 1 месяца (30 дней) терапии эутиреоз был достигнут у 11 (50,0%) больных, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}} < 0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}} < 0,001$. В основной группе (60 мг преднизолона) через 2 недели терапии эутиреоз отмечался у 4 (18,2%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}} = 0,020$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}} < 0,001$; еще через 2 недели – у 8 (36,4%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}} = 1,000$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}} = 1,000$; через 1 месяц терапии (30 дней) эутиреоз был достигнут у 12 (54,5%) больных, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}} = 0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}} < 0,001$. Динамика снижения уровня тиреоидных гормонов отражена на рис. 1 и 2. Более быстрый темп снижения уровня свТ3 в первые 2 недели терапии зарегистрирован в группе приема 60 мг преднизолона ($p = 0,034$).

Время достижения эутиреоза в группах было сопоставлено с помощью кривых Каплана – Мейера (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859). Медиана срока достижения эутиреоза у пациентов, получавших 30 мг преднизолона, составила $30,0 \pm 3,2$ (95% доверительный интервал (ДИ) 23,7–36,3) дня, средний срок – $51,9 \pm 7,8$ (95% ДИ 36,7–67,2) дня; в группе 60 мг преднизолона – $28,0 \pm 6,6$ (95% ДИ 15,1–40,9) дня, средний срок – $49,7 \pm 8,8$ (95% ДИ 39,4–62,2) дня. Медиана срока в общей когорте составила $30,0 \pm 1,5$ (95% ДИ 27,1–32,9)



Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Группа терапии		Значение p
	преднизолон 30 мг (n = 22)	преднизолон 60 мг (n = 22)	
Пол, n (%):			1,000
мужчины	15 (68,2)	14 (63,6)	
женщины	7 (31,8)	8 (36,4)	
Возраст, лет	54,5 [51,0; 62,0]	56,0 [48,0; 60,0]	0,559
НРС, n (%):			0,424
предсердные	12 (54,5)	16 (72,7)	
желудочковые	4 (18,2)	3 (13,6)	
комбинированные	6 (27,3)	3 (13,6)	
Стенокардия II, III ФК, n (%)	5 (22,7)	5 (22,7)	1,000
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	11 (50,0)	6 (27,3)	0,215
ФВЛЖ, %	58,0 [43,0; 65,0]	62,0 [56,0; 64,0]	0,396
ХСН _{инФВЛЖ} , n (%)	5 (22,7)	2 (9,1)	0,412
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (72,7)	15 (68,2)	1,000
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,607
Инсульт, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
Миокардит, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	1,000
Порок сердца, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
ИМТ, кг/м ²	26,0 [22,8; 29,2]	25,4 [24,4; 29,3]	0,963
СД2, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
СКФ _{СКД-ЕРИ} , мл/мин/1,73 м ²	77,8 [71,0; 92,8]	75,3 [67,9; 85,6]	0,313
10-летний абсолютный риск переломов:			
основных	5,8 [4,5; 8,7]	6,1 [5,2; 8,0]	0,698
проксимального отдела бедренной кости	0,6 [0,3; 2,3]	0,9 [0,5; 1,4]	0,989
Денситометрия, n (%):	8 (36,4)	13 (59,1)	0,227
Т-критерий в поясничных позвонках, CO	-1,8 [-2,0; -1,1]	-1,2 [-1,9; -1,0]	0,645
Т-критерий в проксимальном отделе бедренной кости, CO	-1,9 [-2,2; -1,3]	-1,1 [-1,6; -1,0]	0,104
Структурные изменения ЩЖ, n (%):			
нет	16 (72,7)	19 (86,4)	
узловой зоб	3 (13,6)	2 (9,1)	0,348
многоузловой зоб	2 (9,1)	1 (4,5)	
диффузный зоб	1 (4,5)		
Длительность приема амиодарона, недели	104,0 [65,0; 121,0]	109,0 [78,0; 156,0]	0,185
Суточная доза амиодарона, мг	200 [200; 200]	200 [200; 200]	0,463
Кумулятивная доза амиодарона, г	146,3 [91,0; 182,0]	149,0 [109,2; 242,2]	0,227
Отмена амиодарона (до/при АмИТ2), n (%)	5 (22,7) / 15 (68,2)	8 (36,4) / 14 (63,6)	0,256
Время развития АмИТ2 от начала приема амиодарона, недели	107,0 [78,0; 130,0]	121,0 [89,0; 155,0]	0,133
Время развития АмИТ2 от отмены амиодарона, недели (n = 5)	29,5 [20,5; 34,0]	40,0 [21,5; 58,0]	0,570



ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,09]	0,358
свТ4 _{манифест} пмоль/л	37,5 [30,5; 56,6]	39,7 [32,0; 60,9]	0,963
свТ3 _{манифест} пмоль/л	8,5 [6,9; 14,2]	10,7 [8,5; 13,0]	0,630
свТ4/свТ3 _{манифест}	4,3 [3,2; 4,7]	3,85 [3,5; 4,6]	0,860
свТ4 _{макс} пмоль/л	55,9 [42,9; 71,7]	52,1 [44,8; 70,7]	0,842
свТ3 _{макс} пмоль/л	10,6 [8,4; 19,6]	12,3 [10,8; 17,3]	0,330
свТ4/свТ3 _{макс}	4,8 [3,6; 5,2]	4,1 [3,4; 4,9]	0,405
свТ4 _{ГК} пмоль/л	44,3 [33,6; 63,6]	47,0 [38,9; 60,8]	0,573
свТ3 _{ГК} пмоль/л	8,7 [8,0; 14,9]	11,3 [10,1; 15,3]	0,057
свТ4 _{ГК2нед} пмоль/л	35,1 [26,6; 44,9]	30,8 [24,9; 41,5]	0,285
свТ3 _{ГК2нед} пмоль/л	6,8 [5,4; 9,8]	5,35 [4,3; 7,1]	0,034
свТ4 _{ГК1мес} пмоль/л	23,2 [19,4; 36,2]	23,2 [16,6; 35,3]	0,385
свТ3 _{ГК1мес} пмоль/л	5,2 [4,3; 7,1]	4,95 [4,2; 6,8]	0,888
свТ4 _{↓ГК} пмоль/л	21,6 [21,0; 23,0]	22,3 [19,4; 23,0]	0,934
свТ3 _{↓ГК} пмоль/л	4,6 [4,0; 5,3]	4,5 [3,8; 5,2]	0,690
АТ-ТПО, МЕ/мл	16,5 [14,0; 28,0]	16,0 [14,0; 24,0]	0,532
АТ-рТТГ, МЕ/мл	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 0,8]	0,802
Объем ЩЖ, мл	21,0 [16,7; 24,7]	18,5 [14,7; 21,8]	0,240
ИЗ _{99mTcO4} %	0,1 [0,1; 0,5]	0,2 [0,1; 0,5]	0,842
ГК _{клиничАМИТ2} дни	45,0 [27,0; 61,0]	42,5 [34,0; 65,0]	0,630
ГК _{лабАМИТ2} дни	14,0 [3,5; 25,0]	14,0 [7,0; 25,0]	0,680
Эутиреоз от начала терапии ГК, дни	27,0 [9,0; 30,0]	31,5 [21,0; 76,0]	0,316
Тяжесть АМИТ2, n (%):			
легкое течение	3 (13,6)	3 (13,6)	
умеренное течение	16 (72,7)	15 (68,2)	1,000
тяжелое течение	3 (13,6)	4 (18,1)	
АМИТ2 _{клинич} дни	89,0 [78,0; 123,0]	90,5 [54,0; 120,0]	0,405
АМИТ2 _{лаб} дни	70,0 [47,0; 102,0]	58,0 [40,5; 90,0]	0,411
Клин-лаб, дни	17,0 [14,0; 30,0]	20,0 [10,0; 45,0]	0,813

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа; АМИТ2_{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободного тироксина и свободного трийодтиронина; АМИТ2_{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ГК – глюкокортикоиды; ГК_{клиничАМИТ2} – время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ГК_{лабАМИТ2} – время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ИЗ_{99mTcO4} – индекс захвата технеция-99m-пертехнетата; ИМТ – индекс массы тела; клин-лаб – интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; НРС – нарушение ритма сердца; свТ3_{ГК} – уровень свободного трийодтиронина при назначении глюкокортикоидов; свТ3_{ГК2нед} – уровень свободного трийодтиронина через 2 недели терапии; свТ3_{ГК1мес} – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии; свТ3_{↓ГК} – уровень свободного трийодтиронина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ3_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина; свТ3_{манифест} – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4_{ГК} – уровень свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов; свТ4_{ГК2нед} – уровень свободного тироксина через 2 недели терапии; свТ4_{ГК1мес} – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии; свТ4_{↓ГК} – уровень свободного тироксина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ4_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина; свТ4_{манифест} – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4/свТ3_{макс} – соотношение максимальных значений свободного тироксина к свободному трийодтирону; свТ4/свТ3_{манифест} – соотношение значений свободного тироксина к свободному трийодтирону при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СКФ_{СКД-EPI} – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); СО – стандартное отклонение; ТТГ – тиреотропный гормон; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСН_{иФВЛЖ} – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ЩЖ – щитовидная железа; эутиреоз от начала терапии ГК – время достижения эутиреоза от начала терапии глюкокортикоидами

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3])

* Число пациентов, которым выполнено денситометрическое исследование

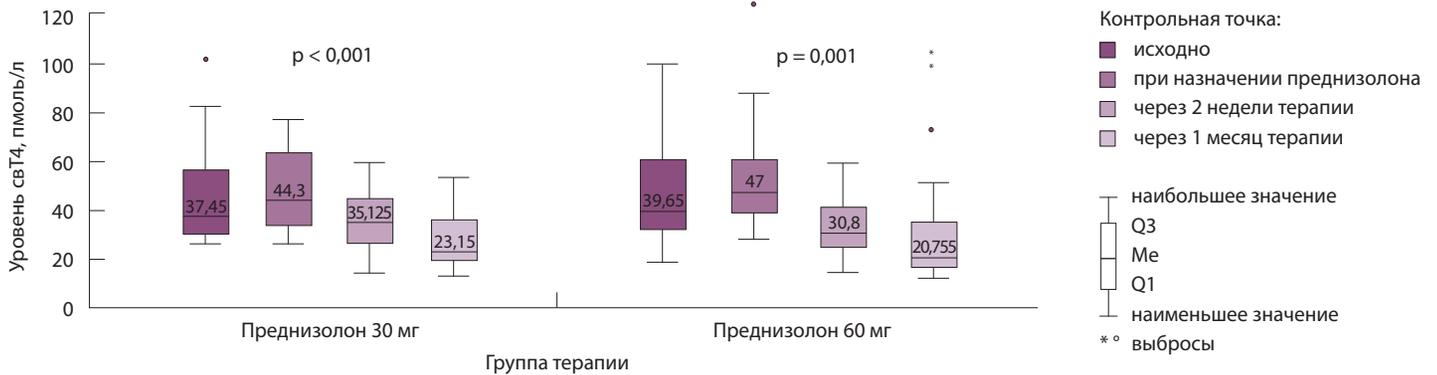


Рис. 1. Динамика уровня свободного тироксина (свТ4) на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона

дня, среднее время – $50,8 \pm 5,8$ (95% ДИ 39,4–62,2) дня (рис. 3). Отсроченное достижение эутиреоза (> 30 дней приема ГК) отмечалось в обеих группах в 50% случаев: в группе 30 мг преднизолона – у 3 (13,6%) пациентов в течение 60 дней терапии, у 3 (13,6%) – 90 дней и у 5 (22,7%) – более 90 дней, в группе 60 мг преднизолона – у 3 (13,6%) пациентов в течение 60 дней терапии, у 3 (13,6%) – 90 дней и у 4 (18,2%) – более 90 дней. Отсутствие смешанной формы АмИТ у пациентов с длительным достижением ремиссии (более 90 дней) подтверждалось результатами повторной скинтиграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$ и оценкой уровня АТ-рТТГ в динамике.

В обеих группах терапии статистически значимых корреляционных связей между временем достижения эутиреоза и суточной, кумулятивной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнями свободных фракций тиреоидных гормонов при манифестации АмИТ2 не выявлено. Время достижения эутиреоза в группе 30 мг преднизолона коррелировало с временным интервалом от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения ГК ($\rho = -0,426$; $p = 0,048$). Однако зависимость не была подтверждена методом парной линейной регрессии ($p = 0,226$). При оценке зависимости времени

достижения эутиреоза от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) статистической значимости также не отмечено: логранговый критерий Мантла – Кокса 0,343. Время достижения эутиреоза в группе 60 мг преднизолона коррелировало с индексом массы тела (ИМТ) ($\rho = -0,475$; $p = 0,026$), временем назначения ГК после лабораторного подтверждения АмИТ2 ($\rho = -0,603$; $p = 0,003$) и объемом щитовидной железы ($\rho = -0,456$; $p = 0,033$). Зависимость подтверждена методом парной линейной регрессии только для ИМТ (коэффициент регрессии $B = -5$, $R = 0,472$, $R^2 = 0,223$; $p = 0,026$): увеличение массы тела на 1 кг предполагало уменьшение времени достижения эутиреоза на 5 дней. Не выявлено различия по времени достижения эутиреоза в зависимости от времени назначения ГК как внутри группы (логранговый критерий Мантла – Кокса 0,283), так и между двумя группами терапии (логранговый критерий Мантла – Кокса 0,155).

Статистически значимого различия по длительности АмИТ2 между группами терапии не отмечено (логранговый критерий Мантла – Кокса 0,813). Медиана длительности тиреотоксикоза в группе 30 мг преднизолона составила $88,0 \pm 5,3$

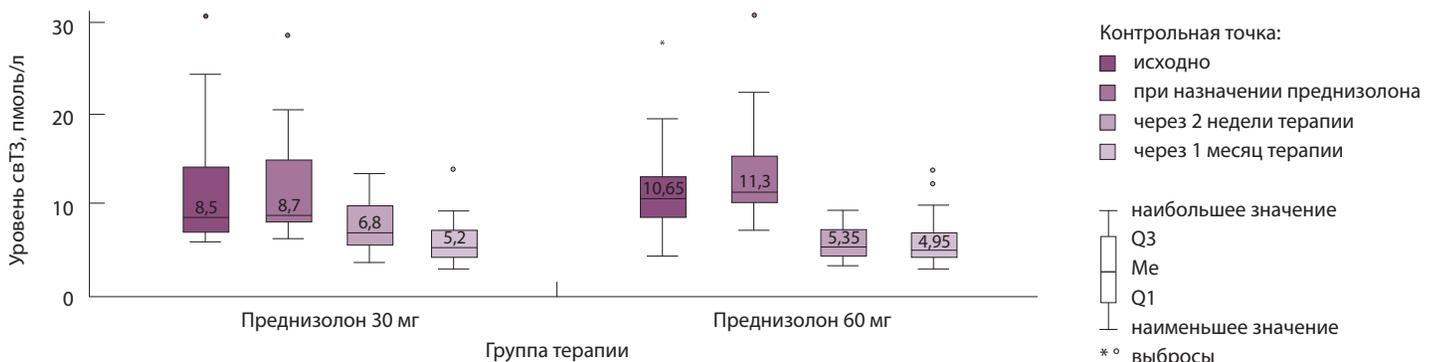


Рис. 2. Динамика уровня свободного тироксина (свТ3) на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона

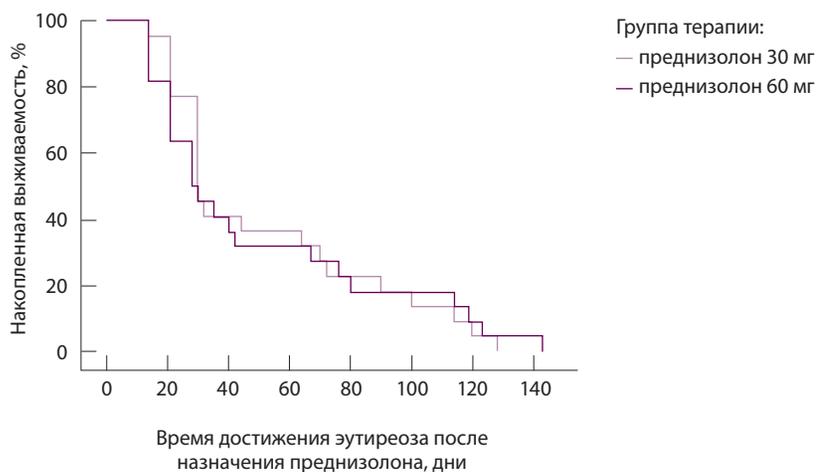


Рис. 3. Кривая Каплана – Мейера, характеризующая время достижения эутиреоза в зависимости от стартовой дозы преднизолона (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859)

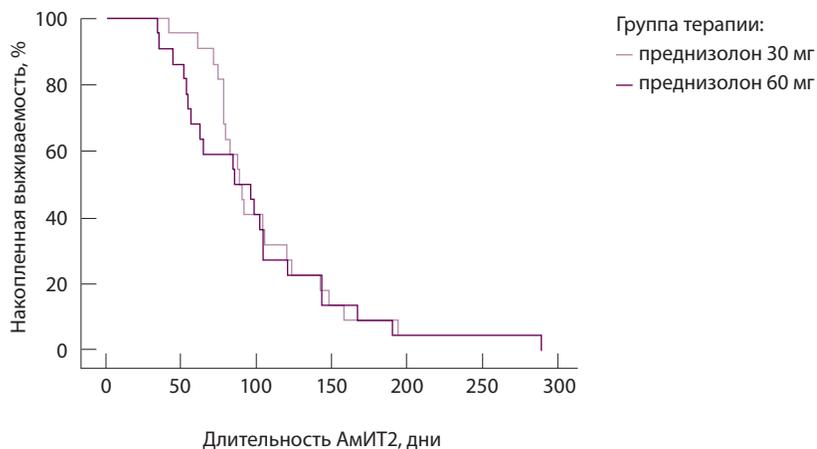


Рис. 4. Кривая Каплана – Мейера, характеризующая длительность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа (АМИТ2) в зависимости от стартовой дозы преднизолона (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,813)

(95% ДИ 77,7–98,3) дня, среднее время – $107,7 \pm 11,0$ (95% ДИ 86,1–129,3) дня; в группе 60 мг преднизолона – $85,0 \pm 19,9$ (95% ДИ 45,9–124,1) дня, среднее время – $99,0 \pm 12,8$ (95% ДИ 73,9–124,1) дня. Медиана длительности тиреотоксикоза в общей когорте – $88,0 \pm 6,6$ (95% ДИ 75,0–101,0) дня, среднее время – $103,3 \pm 8,4$ (95% ДИ 86,9–119,8) дня (рис. 4). В группе 30 мг преднизолона длительность АМИТ2 коррелировала с кумулятивной дозой амиодарона ($\rho = 0,499$; $p = 0,018$), временем от начала терапии амиодароном ($\rho = 0,443$; $p = 0,039$). Методом парной линейной регрессии подтверждена зависимость для кумулятивной дозы амиодарона (коэффициент регрессии

$B = 0,4$, $R = 0,472$, $R^2 = 0,223$; $p = 0,026$). В группе 60 мг преднизолона корреляция длительности АМИТ2 установлена с ИМТ ($\rho = -0,451$; $p = 0,035$), временем назначения ГК после возникновения клинической симптоматики ($\rho = 0,647$; $p = 0,001$). Зависимость подтверждена линейным регрессионным анализом: для ИМТ коэффициент регрессии $B = -7,4$, $R = 0,481$, $R^2 = 0,0231$; $p = 0,024$; для времени назначения ГК коэффициент регрессии $B = 1,3$, $R = 0,779$, $R^2 = 0,606$; $p < 0,001$. Различий по длительности АМИТ2 в зависимости от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) как внутри каждой группы, так и между группами не отмечено: логранговый критерий Мантела – Кокса 0,408, 0,419 и 0,817 соответственно.

Повторные волны деструкции регистрировали у 10/44 (22,7%) пациентов. Рецидивы АМИТ2 возникли у 8/44 (18,2%) пациентов. В 2/8 (25%) случаев сохранялась принимаемая доза ГК, проводилось более медленное ее снижение до отмены, в 4/8 (50%) случаев осуществлялся возврат к стартовой дозе ГК и в 2/8 (25%) терапия ГК не возобновлялась (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования Поиск факторов риска отсроченного достижения эутиреоза проводился в подгруппах: до 30 дней включительно и более 30 дней, до 60 дней включительно и более 60 дней, до 90 дней включительно и более 90 дней. Статистически значимых различий по клинико-демографическим данным между пациентами внутри каждой подгруппы не выявлено. Единственным предиктором было наличие повторных волн деструкции: при достижении эутиреоза более 60 дней (отношение шансов (ОШ) 34,7, 95% ДИ 3,7–321,8; $R^2 = 0,430$; $p = 0,002$), более 90 дней (ОШ 37,3, 95% ДИ 5,2–267,0; $R^2 = 0,507$; $p < 0,001$). Поиск факторов длительного течения АМИТ2 (более 90 дней) значимых результатов не дал.

Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальным значениям свободных фракций тиреоидных гормонов. У 6 (13,6%) пациентов наблюдалось легкое течение АМИТ2 (свТ4 < 40 пмоль/л, свТ3 < 10 пмоль/л), у 31 (70,5%) – средней тяжести (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), у 7/44 (15,9%) – тяжелое (свТ4 > 80 пмоль/л, свТ3 > 20 пмоль/л). Подгруппы тяжелого и нетяжелого течения различались по возрасту ($p = 0,038$) и объему щитовидной железы ($p = 0,020$). При оценке предикторов статистически значимым был только возраст (ОШ 0,912, 95% ДИ 0,831–1,000, $p = 0,049$). Пороговое значение определено с помощью метода ROC-кривых: у пациентов в возрасте ≤ 54 лет

**Таблица 2.** Особенности клинического течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа

Параметр	Группа терапии		Значение p
	преднизолон 30 мг (n = 22)	преднизолон 60 мг (n = 22)	
ПВД, n (%)	4 (18,2)	6 (27,3)	0,721
ПВД от начала клинической симптоматики АМИТ2, дни	96,0 [84,5; 110,0]	81,0 [48,0; 128,0]	0,762
ПВД от назначения ГК, дни	53,5 [46,5; 69,5]	33,0 [21,0; 45,0]	0,038
свТ4 _{максПВД} пмоль/л	40,9 [36,8; 48,9]	48,3 [46,6; 77,9]	0,229
свТ3 _{максПВД} пмоль/л	8,3 [7,2; 9,2]	9,2 [7,1; 13,8]	0,730
Рецидив, n (%):			0,464
на фоне снижения ГК	1 (4,5)	4 (18,2)	
после отмены ГК	2 (9,0)	1 (4,5)	
Время от снижения дозы ГК, дни	27	61,0 [45,0; 78,5]	0,400
Доза ГК при рецидиве, мг	10	5,0 [5,0; 10,0]	1,000
Время от отмены ГК, дни	42,5 [21; 64]	75	0,667
свТ4 _{максРецидив} пмоль/л	32,3 [24,7; 36,2]	47,5 [29,6; 50,6]	0,262
свТ3 _{максРецидив} пмоль/л	5,4 [5,0; 6,2]	6,8 [5,9; 13,5]	0,250
Длительность рецидива, дни	39,0 [27,0; 49,5]	14,0 [14,0; 35,0]	0,250

АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа; ГК – глюкокортикоиды; ПВД – повторная волна деструкции; свТ3_{максПВД} – максимальное значение свободного трийодтиронина при повторной волне деструкции; свТ3_{максРецидив} – максимальное значение свободного трийодтиронина при рецидиве тиреотоксикоза; свТ4_{максПВД} – максимальное значение свободного тироксина при повторной волне деструкции; свТ4_{максРецидив} – максимальное значение свободного тироксина при рецидиве тиреотоксикоза. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3])

прогнозировался высокий риск тяжелого течения АМИТ2 (AUC (англ. area under curve, площадь под кривой) $0,749 \pm 0,095$ (95% ДИ 0,562–0,936); $p = 0,038$; чувствительность 71,4%, специфичность 62,2%) (рис. 5).

Нежелательные явления

Значимых различий по частоте клинических проявлений гиперкортицизма между группами терапии не установлено (табл. 3). Однако при большей дозе ГК чаще встречалось наличие нескольких побочных эффектов у одного пациента и тяжесть их проявления была более выраженной. Инфекционные осложнения терапии ГК наблюдались только в группе 60 мг преднизолона: у 2/22 (9,1%) пациентов отмечался кандидоз (слизистой полости рта, уrogenитальный), проводилась антимикотическая терапия; у 1/22 (4,5%) пациента развился острый дивертикулит, осложненный формированием межкишечных абсцессов, потребовавший хирургического вмешательства, назначения антибактериальной терапии; у 1/22 (4,5%) – бурсит локтевого сустава, проводились вскрытие, дренирование, антибактериальная терапия. Исходно показания для антирезорбтивной терапии были у 12/44 (27,3%) пациентов. Все пациенты получали терапию препаратами кальция

и витамина D. Низкотравматичные переломы позвонков на фоне терапии ГК зарегистрированы у 2/44 (4,5%) пациентов через 2 месяца терапии ГК, проводилось консервативное лечение. Негативных сердечно-сосудистых исходов не было.

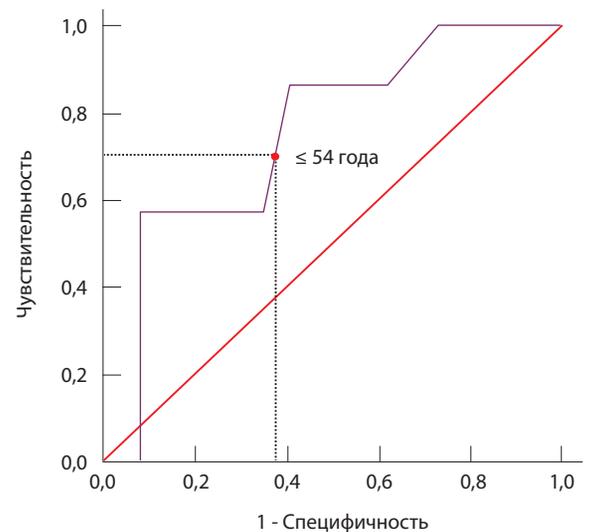


Рис. 5. ROC-кривая вероятности тяжелого течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа в зависимости от возраста

**Таблица 3.** Побочные эффекты терапии глюкокортикоидами

Параметр	Группа терапии		Значение p
	преднизолон 30 мг (n = 22)	преднизолон 60 мг (n = 22)	
Число пациентов, n (%)	14 (63,6)	16 (72,7)	0,747
Гипергликемия, n (%):			
нарушение толерантности к глюкозе	3 (13,6)	6 (27,3)	0,457
сахарный диабет	2 (9,1)	7 (31,8)	0,132
Проксимальная миопатия, n (%)	9 (40,9)	14 (63,6)	0,227
Перелом, n (%)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
Инфекционный процесс, n (%)	–	4 (18,52)	0,108
Легкое образование гематом, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	1,000
Акне, n (%)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
Изменение внешности, n (%)	2 (9,1)	6 (27,3)	0,240
Сочетание побочных явлений, n (%)	5 (22,7)	14 (63,6)	0,014

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%)

Обсуждение

В представленном исследовании впервые проведена оценка эффективности и безопасности терапии АмИТ2 разными стартовыми дозами таблетированной формы преднизолона. Двукратное увеличение дозы преднизолона не способствовало быстрому достижению эутиреоза и сокращению длительности тиреотоксикоза, не оказывало влияния на частоту повторных волн деструкции и рецидивов. Среди потенциальных прогностических факторов тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза выделены возраст, ИМТ и кумулятивная доза амиодарона.

Оценки дозозависимого эффекта таблетированных ГК при лечении АмИТ2 не проводилось. Что касается опубликованных к настоящему времени работ других исследователей, то F. Bogazzi и соавт. использовали среднюю стартовую дозу преднизолона – 0,5 мг/кг массы тела (40 [30; 40] мг/сут) [21, 23, 24], M. Isaacs и соавт. – 40 [35; 50] мг/сут [25], и она была хаотична распределена в выборках. Отмечен более ранний подход к снижению дозы ГК: на 0,1 мг/кг каждые 7–15 дней, полная отмена препарата – после достижения эутиреоза [21, 23, 24]. В исследованиях отсутствует описание частоты побочных эффектов ГК, возникновения повторных волн деструкции. Прогностические факторы времени достижения эутиреоза на фоне терапии ГК (зависимость от уровня свТ4 и объема щитовидной железы) отражены в единственном проспективном анализе F. Bogazzi и соавт. [21].

В данной работе особенностью полученной в результате рандомизации выборки была достаточная однородность групп по составу и основным клинико-лабораторным характеристикам, что позволило

более полно и точно провести сравнительный анализ эффективности терапии. Разницы между группами по времени достижения эутиреоза выявлено не было. В течение 1 месяца (30 дней) терапии эутиреоз был достигнут у половины пациентов: в группе 30 мг преднизолона – плавно с большей частотой на 3-й и 4-й неделе, в группе 60 мг – на 2-й и 3-й неделе с большей скоростью конверсии свТ3 в первые 2 недели. Медиана времени достижения эутиреоза 30,0 [21,0; 74,0] дня сопоставима с результатами проведенного ранее ретроспективного исследования (27–51 день) [22] и данными других исследователей (28–40 дней) [21, 24, 26, 27]. Значимость возраста как предиктора терапевтического ответа, выявленную в ретроспективной части работы [22], на данном этапе подтвердить не удалось, прогностическая значимость получена только для ИМТ. Вероятно, это обусловлено меньшими значениями возраста пациентов и вариабельности в выборке. Различий по длительности тиреотоксикоза между группами также не обнаружено. Медиана 89,0 [67,5; 121,5] дня сопоставима с результатами ретроспективной части нашего исследования (78–102,5 дня) [22] и работ других исследователей [21, 25, 28]: 35–180 дней. Установлена статистическая значимость ИМТ и кумулятивной дозы амиодарона как факторов, влияющих на длительность АмИТ2, возраста младше 54 лет – как предиктора тяжелого течения тиреотоксикоза. Так же, как и в ретроспективной части работы [22], взаимосвязь уровня свТ4 и объема щитовидной железы с ответом на медикаментозную терапию не подтверждена.

Ограничения настоящего исследования связаны с небольшим объемом выборки, необходимостью повышения диагностической эффективности полученных прогностических моделей.



Заключение

Ведение пациентов с АМИТ2, подверженных высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, остается сложной клинической задачей. В настоящее время в качестве оптимального варианта терапии следует рассматривать применение средних доз ГК (не более 30 мг/сут). Среди предикторов неблагоприятного клинического течения АМИТ2 потенциальное значение имеют возраст и ИМТ (обратная зависимость), а также кумулятивная доза амиодарона (прямая зависимость): более молодой возраст, меньший ИМТ и большая накопленная доза амиодарона сопряжены

с большим риском тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза, отсроченного ответа на терапию преднизолоном. Полученные данные создают основу для разработки персонализированного подхода к ведению данной категории пациентов. Возможность прогнозировать краткосрочность терапевтического ответа, длительность тиреотоксикоза, скорость прогрессирования имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, частоту и тяжесть проявлений побочных эффектов терапии играет важную роль при выборе оптимальной тактики ведения пациента. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Ермолаева А.С. – сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание текста статьи; Фадеев В.В. – научное

руководство исследованием, редактирование и финальное утверждение рукописи. Авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что им надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за консультативное сопровождение пациентов д-ру мед. наук, профессору кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Благовой Ольге Владимировне.

Список литературы / References

1. Гетман СИ. Распространенность нарушения ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе. Кардиология. 2018;58(6):20–28. doi: 10.18087/cardio.2018.6.10130.
2. Getman SI. [Characteristics of disturbances of heart rhythm and conduction among patients attending consultation of a cardiologist at ambulatory stage]. Kardiologiya. 2018;58(6):20–28. Russian. doi: 10.18087/cardio.2018.6.10130.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217–221. doi: 10.1177/1747493019897870.
4. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ, Давтян КВ, Драпкина ОМ, Кропачева ЕС, Кучинская ЕА, Лайович ЛЮ, Миронов НЮ, Мишина ИЕ, Панченко ЕП, Ревешвили АШ, Рзаев ФГ, Татарский БА, Уцумуева МД, Шахматова ОО, Шлевков НБ, Шпектор АВ, Андреев ДА, Артюхина ЕА, Барбараш ОЛ, Галявич АС, Дупляков ДВ, Зенин СА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Новикова НА, Попов СВ, Филатов АГ, Шляхто ЕВ, Шубик ЮВ. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
5. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. [2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
6. 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):156–165. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.
7. 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):156–165. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.
8. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуций НМ, Голухова ЕЗ, Бабочкин ВЕ, Березницкая ВВ, Васичкина ЕС, Гарькина СВ, Голицын СП, Давтян КВ, Дупляков ДВ, Заклязьминская ЕВ, Зенин СА, Иваницкий ЭА, Ильдарова РА, Колятова ВН, Костарева АА, Кучинская ЕА, Лайович (Нестеренко) ЛЮ, Лебедева ВК, Любимцева ТА, Макаров ЛМ, Мамчур СЕ, Медведев ММ, Миронов НЮ, Митрофанова ЛБ, Попов СВ, Ревешвили АШ, Рзаев ФГ, Романов АВ, Татарский РБ, Термососов СА, Уцумуева МД, Харлап МС, Царегородцев ДА, Школьникова МА, Шлевков НБ, Шляхто ЕВ, Шубик ЮВ, Яшин СМ. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
9. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, Golukhova EZ, Babokin VE, Bereznitskaya VV, Vasichkina ES, Garkina SV, Golitsyn SP, Davtyan KV, Duplyakov DV, Zaklyazminskaya EV, Zenin SA, Ivanitsky EA, Ildarova RA, Komolyatova VN, Kostareva AA, Kuchinskaya EA, Lajovich (Nesterenko) LYu, Lebedeva VK, Lyubimtseva TA, Makarov LM, Mamchur SE, Medvedev MM, Mironov NYu, Mitrofanova LB, Popov SV, Revishvili AS, Rzaev FG, Romanov AB, Tatarsky RB, Termososev SA, Utsumueva MD, Kharlap MS, Tsaregorodtsev DA, Shkolnikova MA, Shlevkov NB, Shlyakhto EV, Shubik YuV, Yashin SM. [Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death.



- 2020 Clinical guidelines]. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
6. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2020;151:104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraal A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
8. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(5):285–295. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005.
9. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, ред. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца. М.: Российское кардиологическое общество; 2021. 116 с. Lebedev DS, Mikhailov EN, editors. *The Algorithms for the management of patients with heart arrhythmias*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2021. 116 p. Russian.
10. 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.
11. Гринева ЕН, Цой УА, Каронова ТЛ, Андрейченко ТВ, Богданова ГА, Ванушко ВЭ, Далматова АБ, Данилов ИН, Иваниха ЕВ, Лебедев ДС, Малахова ТВ, Михайлов ЕН, Рыжкова ДВ, Татарский БА, Трошина ЕА, Фадеев ВВ. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2020;16(2):12–24. doi: 10.14341/ket12693. Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, Andreychenko TV, Bogdanova GA, Vanushko VE, Dalmatova AB, Danilov IN, Ivanikha EV, Lebedev DS, Malakhova TV, Mikhaylov EN, Ryzhkova DV, Tatarskiy BA, Troshina EA, Fadeev VV. [Draft of the Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2020;16(2):12–24. Russian. doi: 10.14341/ket12693.
12. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol* (Paris). 2021;82(3–4):163–166. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.009.
13. Трошина ЕА, Панфилова ЕА, Михина МС, Ким ИВ, Сеношкина ЕС, Глибка АА, Шифман БМ, Ларина АА, Шеремета МС, Дегтярев МВ, Румянцев ПО, Кузнецов НС, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):57–83. doi: 10.14341/probl12747. Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Kim IV, Senyushkina ES, Glibka AA, Shifman BM, Larina AA, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Rummyanstssev PO, Kuznetsov NS, Melnichenko GA, Dedov II. [Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis)]. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):57–83. Russian. doi: 10.14341/probl12747.
14. Elshimy G, Alsayed M, Targovnik J, Sidarous G, Milas KM. The use of ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) uptake on scintigraphy (^{99m}STS) in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Case series and review of the literature. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:2493460. doi: 10.1155/2020/2493460.
15. Cappellani D, Marconcini G, Manetti L, Bartalena L, Bogazzi F. Real-life data on the effect of medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis on CV events and hospitalizations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1298–1307. doi: 10.1210/clinem/dgac756.
16. Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: Novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):275–283. doi: 10.1007/s40618-023-02168-3.
17. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, Sticherling C, Muller B, Oswald S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2350–2355.
18. 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.
19. Campi I, Perego GB, Ravogli A, Groppelli A, Parati G, Persani L, Fugazzola L. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(5):519–524. doi: 10.1530/EJE-19-0515.
20. Cappellani D, Urbani C, Manetti L, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. Effect of high-dose intravenous glucocorticoid therapy on serum thyroid hormone concentrations in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: An exploratory study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(11):1637–1643. doi: 10.1007/s40618-020-01252-2.
21. 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):556–562. doi: 10.1210/jc.2006-2059.
22. Ермолаева АС, Фадеев ВВ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(6):17–27. doi: 10.14341/probl13267. Ermolaeva AS, Fadeev VV. [Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis]. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):17–27. Russian. doi: 10.14341/probl13267.
23. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3374–3380. doi: 10.1210/jc.2011-1678.
24. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, Martino E. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: A matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3757–3762. doi: 10.1210/jc.2009-0940.
25. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, Hefernan 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.
26. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RPF, 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.
27. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, Kaye G. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis – do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Heart Lung Circ*. 2014;23:549–554. doi: 10.1016/j.hlc.2014.01.013.
28. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, Tomisti L, Mantuano M, Di Certo AM, Manetti L, Marconcini G, Scattina I, Urbani C, Morganti R, Marcocci C, Materazzi G, Iervasi G, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):dgz041. doi: 10.1210/clinem/dgz041.



Efficacy of tablet glucocorticoids depending on their starting dose in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a prospective randomized study

A.S. Ermolaeva¹ • V.V. Fadeev¹

Background: Glucocorticoids are the first-line pharmacotherapy for amiodarone-induced destructive thyroiditis. Despite the availability of clinical guidelines, there is no unified approach to patient management (indications for prescription, starting dose, duration of therapy and withdrawal algorithm). The issues of dose-dependent effect of glucocorticoids, verification of factor of delayed treatment response, prediction of severity and duration of thyrotoxicosis remain unresolved.

Aim: To evaluate the efficacy of various regimens of tablet glucocorticoids in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

Methods: This was a prospective randomized open-label comparative controlled trial of the efficacy of two starting doses of prednisolone 30 mg (n = 22) and 60 (n = 22) mg daily. The study groups were comparable for gender (men to women ratio 2:1), age, anthropometric and main clinical and laboratory characteristics. After euthyroidism has been achieved, thyroid function was assessed twice at 1 and 2 months during the dose reduction and at 1, 3, 6, 9, and 12 months after prednisolone withdrawal. The follow up was 15 to 24 months. The efficacy of therapy was evaluated by the time to euthyroidism, thyrotoxicosis duration, rate of recurrent waves of destruction and relapses. We looked for predictors of delayed treatment response and severe and prolonged thyrotoxicosis.

Results: There were no significant differences in the time to euthyroidism (Mantel-Cox log rank test 0.859), duration of thyrotoxicosis (Mantel-Cox log rank test 0.813), rate of recurrent waves of destruction (0.721) and relapses (0.464). Within 30 days of therapy, remission was obtained in 11/22 (50.0%) patients in active control group (prednisolone 30 mg) and in 12/22 (54.5%) patients in the 60 mg

group. Delayed response (> 60 days) was defined by recurrent waves of destruction (RR = 34.7, 95% CI: 3.7–321.8; $R^2 = 0.430$; $p = 0.002$). High risk of severe thyrotoxicosis was predicted by the age ≤ 54 years (AUC 0.749 ± 0.095 , 95% CI: 0.562–0.936; $p = 0.038$; sensitivity 71.4%, specificity 62.2%). The duration of thyrotoxicosis was associated with body mass index (B = -7.4, R = 0.481, $R^2 = 0.0231$; $p = 0.024$) and cumulative amiodarone dose (B = 0.4, R = 0.472, $R^2 = 0.223$; $p = 0.026$). A combination of adverse events (hyperglycemia, infection, proximal myopathy, change in appearance, hematomas) and their severity were more frequent in the patients who had received the 60 mg prednisolone starting dose ($p = 0.014$).

Conclusion: Compared to lower doses, the use of high doses of glucocorticoids is associated with a greater severity of side effects and does not ensure any significant acceleration of thyrotoxicosis remission. The potential factors of unfavorable clinical course of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis are age, body mass index, and cumulative dose of amiodarone.

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

For citation: Ermolaeva AS, Fadeev VV. Efficacy of tablet glucocorticoids depending on their starting dose in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a prospective randomized study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-018.

Received 10 July 2024; revised 25 July 2024; accepted 31 July 2024; published online 21 August 2024

Alexandra S. Ermolaeva – MD, Endocrinologist, Endocrinology Therapeutic Department No. 2, University Clinical Hospital No. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>
✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation. E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Valentin V. Fadeev – MD, PhD, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>.
E-mail: walfad@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Author's contribution

Ermolaeva A.S., data collection and management, including the electronic database, statistical analysis and analysis of the results, text writing; Fadeev V.V., scientific supervision of the study, editing and final approval of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge O.V. Blagova, MD, PhD, Professor of Chair of Internal Diseases No. 1 (N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine) for patient counseling.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation