Обзоры литературы

**Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.
Современный взгляд на проблему****Е.А. Лебедева¹*, Ю.А. Яблонская², С.В. Булгакова¹**¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

В обзоре представлены данные литературы последних лет о патогенезе, диагностике, лечении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АИТ), который является частым осложнением терапии амиодароном (Ам). Описаны изменения секреции и метаболизма тиреоидных гормонов под влиянием кратковременной и длительной терапии Ам. Развитие АИТ всегда приводит к ухудшению течения аритмии, усугублению недостаточности кровообращения, утяжелению состояния пациента. Выделяют АИТ 1 типа и АИТ 2 типа, а также смешанную форму. Описаны диагностические критерии АИТ 1 и 2 типа. Наиболее информативным тестом для дифференциальной диагностики АИТ 1, 2 типов и смешанных форм является сонография щитовидной железы с доплеровским исследованием кровотока и сканирование с ^{99m}Tc-sestaMIBI. Тактика лечения определяется типом АИТ, состоянием сердечно-сосудистой системы, риском повторных аритмий. Консервативное лечение зависит от типа АИТ и осуществляется тиреостатиками или глюкокортикоидами. Обсуждается возможность продолжения антиаритмической терапии Ам у пациентов, перенесших АИТ. При АИТ 1 типа и смешанной форме требуется отмена препарата, если это невозможно — радикальное лечение тиреотоксикоза (радиоiodтерапия, тиреоидэктомия). АИТ 2 типа является самолимитирующимся процессом, при жизненно угрожающих аритмиях прием Ам может быть продолжен. Показана эффективность радиоiodтерапии для радикального лечения тиреотоксикоза при АИТ 1 и 2 типа, несмотря на низкий захват радиоiodа. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения и обсуждения. Для быстрого восстановления эутиреоза у тяжелых больных применяют плазмаферез и тиреоидэктомию.

Ключевые слова: амиодарон, щитовидная железа, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, лечение.

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art**Elena A. Lebedeva¹*, Iulia A. Iablonskaia², Svetlana V. Bulgakova¹**¹ Samara State Medical University, Samara, Russia² Samara regional cardiological dispensary, Samara, Russia

The review presents recent data on the pathogenesis, diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT), which is a frequent complication of amiodarone (Am) therapy. Changes in secretion and metabolism of thyroid hormones are described under the influence of short-term and long-term therapy. The development of AIT leads to worsening of arrhythmias, aggravation of circulatory insufficiency, deterioration of the patient's condition. Two types of AIT are distinguished, as well as mixed form. Diagnostic criteria of AIT type 1 and AIT type 2 are described. The most informative test for differential diagnosis between first and second types of AIT and mixed forms is ultrasound examination of the thyroid gland with Doppler blood flow evaluation and radionuclide scanning with ^{99m}Tc-sestaMIBI. Medical management is determined by the type of AIT, the state of cardiovascular system and the risk of recurrent arrhythmias. Pharmacological management of AIT depends on its type and comprises the use of anti-thyroid medications or glucocorticoids. The possibility of continuing antiarrhythmic amiodarone therapy in patients who underwent AIT is discussed. In patients with AIT type 1 and mixed form drug cancellation is required, if this is not possible — radical treatment of thyrotoxicosis (radioiodine therapy, thyroidectomy) is applied. AIT type 2 is a self-limiting process with life-threatening arrhythmias, and amiodarone therapy can be continued. The effectiveness of radioiodine therapy for radical treatment of AIT type 1 and type 2 is shown in spite of low radioiodine capture. However, this issue requires further investigation and discussion. Plasmapheresis and thyroidectomy are used for rapid restoration of euthyroid function in severe patients.

Key words: amiodarone, thyroid, amiodarone-induced thyrotoxicosis, treatment.

Актуальность

Поражение щитовидной железы, связанное с применением амиодарона (Ам), описано и широко обсуждалось с девяностых годов прошлого столетия [1–3]. В настоящее время проблема не потеряла актуальности. Это связано с широким применением Ам для купирования пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий, суправентрикулярных и желудочковых аритмий. Зачастую используются большие дозы препарата как в виде внутривенных инфузий, так и для пролонгированного перорального приема. В результате пациент получает большие дозы Ам, который оказывает влияние на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Принято выделять амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ) и амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ), который разделяют на 1 и 2 типы, а также смешанную форму.

АИГ не представляет большой клинической проблемы, так как он легко диагностируется по повышению тиреотропного гормона (ТТГ) и компенсируется назначением препаратов левотироксина натрия. Его развитие существенно не изменяет прогноз и антиаритмическую терапию у данной категории пациентов и не требует отмены Ам.

Другая ситуация складывается при развитии АИТ [4]. Тиреоидные гормоны, концентрация которых в плазме резко повышается, оказывают токсическое и аритмогенное воздействие на миокард, приводя к нарушению ритма [5]. Ситуация усугубляется необходимостью отмены Ам, длительного назначения тиреостатиков или глюкокортикостероидов, эффект которых развивается постепенно. Все это приводит к возобновлению пароксизмов аритмии и усугублению недостаточности кровообращения, зачастую сводя на нет усилия аритмологов, кардиологов и кардиохирургов.

Поэтому оптимизация диагностики и лечения АИТ, а также поиск новых возможностей терапии представляют актуальную задачу.

Влияние амиодарона на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса, применяется для купирования жизненно угрожающих суправентрикулярных и желудочковых аритмий. В своем составе Ам содержит 37% йода. Если пациент принимает 200–400 мг Ам в день, то он получает 75–150 мг органического или 6–12 мг неорганического йода ежедневно (суточная потребность составляет 150–200 мкг йодида в сутки). Такая огромная нагрузка йодом зачастую приводит к нарушению функции щитовидной железы. В настоящее время не выяснено, принадлежит ли такая роль Ам или его активному метаболиту desethylamiodarone

(DEA). Оба соединения накапливаются в тканях организма, имеют очень большой период полувыведения — 40–58 дней и 36–61 день соответственно [6]. Ам накапливается в различных органах — жировой ткани, печени, легких, в меньшей степени в почках, скелетных мышцах, щитовидной железе, сердце, головном мозге. Препарат медленно высвобождается (6 мг органического йода в день), что создает огромную нагрузку йодом в течение длительного времени и специфически влияет на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Дисфункция щитовидной железы может возникать через несколько месяцев после отмены Ам. В недавнем исследовании [7] авторы отметили, что повышение соотношения DEA/Ам в плазме отмечается при развитии тиреотоксикоза, а снижение соотношения — при гипотиреозе, что подчеркивает превалирующую роль DEA при АИТ и может служить предиктором тиреоидной дисфункции. Отмечено повышение токсичности Ам на фоне табакокурения из-за возрастания активности ферментов, участвующих в метаболизме Ам [8].

Нормально функционирующая щитовидная железа отвечает на поступление в организм большого количества йода развитием феномена Wolf–Chaikoff. Суть процесса заключается в том, что при этом блокируется органификация йодидов и образование тироксина и трийодтиронина на молекуле тиреоглобулина. Механизм торможения органификации йодидов может включать подавление активности ТРО и DOUX2, которые непосредственно вовлечены в превращение йодидов в тирозины. Это приводит к снижению гормонпродуцирующей функции щитовидной железы. При этом несколько снижается уровень T_4 и св. T_3 и повышается ТТГ до 2,7 раза выше нормы. Этот блокирующий эффект продолжается 2–3 нед, а затем сменяется нормальным синтезом гормонов [6]. Щитовидная железа как бы преодолевает этот блок. Эффект преодоления связан, по-видимому, с уменьшением экспрессии натрий-йод-симпортера, в результате концентрация йодидов в железе снижается и блок ликвидируется.

При длительном приеме Ам на первый план выступают специфические эффекты, которые описаны ниже [9, 10]. Ам блокирует дейодиназу I типа в печени и других периферических тканях, что приводит к уменьшению образования активного гормона T_3 . Превращение T_4 в T_3 блокируется на 50%. При этом концентрация T_4 и реверсивного (обратного, неактивного) T_3 возрастает. Ам ингибирует дейодиназу 2 типа в ткани гипофиза, что также препятствует превращению T_4 в T_3 и приводит к повышению ТТГ. Это создает трудности в оценке функции щитовидной железы. Были предложены [11] критерии эутиреоза для пациентов, принимающих Ам: св. T_4 1,0–

2,4 нг/дл, ТТГ 1,0–20,0 мЕ/л. Такие изменения в функции щитовидной железы наблюдаются у 80% пациентов, принимающих препарат, то есть пациенты остаются в эутиреоидном состоянии.

Второй механизм действия заключается в том, что Ам и его метаболит ингибируют связывание T_3 с его рецептором [12]. Третий механизм — Ам снижает экспрессию генов, чувствительных к тиреоидным гормонам. Снижается синтез тяжелых цепей миозина, что характерно для гипотиреоза [13]. Также под его влиянием снижается активность генов рецепторов липопротеидов высокой плотности, что приводит к повышению концентрации липопротеинов низкой плотности. Ам индуцирует апоптоз и оказывает цитотоксический эффект на клетки щитовидной железы.

При длительном назначении Ам дисфункция щитовидной железы развивается у 15–20% пациентов. Это могут быть АИГ и АИТ. При этом могут быть выявлены только изменения в лабораторных тестах или развитие полной клинической картины заболевания. Развитие дисфункции может наступить во время лечения и после его окончания, через 6–12 мес после отмены терапии Ам. Поэтому мониторинг функции щитовидной железы необходимо проводить до лечения, каждые 6 мес во время лечения и через 6–12 мес после отмены препарата. АИТ 1 типа развивался в среднем через 2–6 мес назначения Ам [14], АИТ 2 типа — через 27–32 мес, что требует более длительного наблюдения после отмены препарата. Т. Shinohara, N. Takahashi [15] считают, что АИТ развивается после приема длительных курсов и больших доз Ам. Чем раньше развился АИТ, тем тяжелее он протекает и тем более длительного лечения требует. Контроль функции щитовидной железы, по мнению авторов, должен осуществляться в течение 24 мес после отмены препарата. Само собой разумеется, что у пациентов, продолжающих прием Ам, контроль симптомов и гормонов щитовидной железы должен продолжаться постоянно. Было показано, что у половины пациентов, у которых развивались АИТ или АИГ, изначально отмечались субклинические тиреотоксикоз или гипотиреоз [16], которые являются предиктором грядущих нарушений. Если до назначения Ам у пациента выявлялся субклинический тиреотоксикоз в результате диффузного токсического зоба или токсической аденомы щитовидной железы, то рекомендовано провести радиоiodтерапию (РЙТ) или оперативное лечение перед началом антиаритмической терапии Ам.

Патогенез и диагностические критерии АИТ

Патогенез АИТ до сих пор до конца не выяснен. Выделяют АИТ 1 и 2 типа [17], а также смешанную

форму, сочетающую два различных процесса в клетках щитовидной железы.

АИТ 1 типа связан с эффектом iod-Basedow [18], когда на фоне поступления фармакологических доз йодида в щитовидную железу происходит усиление синтеза тиреоидных гормонов, запуск аутоиммунного процесса, образование антител к рецептору ТТГ и формирование йод-индуцированной болезни Грейвса. АИТ 1 типа характерен для районов йодного дефицита, у лиц с предшествующим субклиническим течением болезни Грейвса, автономно функционирующими узлами в щитовидной железе.

АИТ 2 типа связан с цитотоксическим действием Ам на клетки щитовидной железы, что приводит к их деструкции и развитию тиреотоксикоза “утечки”. Этот вариант наиболее характерен для районов с достаточным йодным обеспечением. Нередко встречаются также сочетанные формы АИТ, наиболее трудные для диагностики.

Развитие АИТ [19], как правило, внезапное, проявляется утяжелением аритмии или развитием нового приступа. Появляются симптомы тиреотоксикоза — тахикардия, дрожь, потливость, снижение веса, нарушение сна, одышка, утяжеление симптомов недостаточности кровообращения. По клинической картине невозможно провести дифференциальную диагностику между типами АИТ.

Лабораторные исследования включают определение ТТГ, антител к рецептору ТТГ, св. T_4 и св. T_3 , антител к тиреопероксидазе (ТПО). Для тиреотоксикоза характерна супрессия ТТГ, повышение уровня св. T_4 и св. T_3 .

Для клинициста очень важно правильно определить тип АИТ, так как это определяет лечение, которое принципиально различно для 1 и 2 типа. Особенности клинической картины представлены в таблице. Жирным шрифтом выделены позиции, имеющие, на наш взгляд, наибольшее клиническое значение.

Важное диагностическое значение имеет сонография щитовидной железы с доплеровским исследованием кровотока. При АИТ 1 типа обычно определяется увеличение размеров щитовидной железы и усиление кровотока. Для АИТ 2 типа характерны нормальные размеры железы и нормальный или обедненный кровоток [17].

Следующим диагностическим тестом является сканирование щитовидной железы с радиоактивным йодом. Для АИТ 1 типа характерно нормальное или несколько увеличенное (до 10%) поглощение йода щитовидной железой. Для АИТ 2 типа характерно сниженное поглощение йода (менее 1%).

В РФ наиболее часто используется пертехнетат $^{99m}\text{TcO}_4$, который конкурирует с йодом при прохождении

Отличительные особенности АИТ 1 и 2 типа

Признак	АИТ 1	АИТ 2
Дефицит йода в регионе	Да	Нет
Патогенез тиреотоксикоза	Увеличение синтеза тиреоидных гормонов	Деструктивный тиреоидит
Длительность приема амиодарона	Менее 1–2 лет	Более 1–2 лет
Захват радиоактивного изотопа йода	Норма или повышен	Снижен или отсутствует
Антитела к рецептору ТТГ	Определяются	Отсутствуют
Антитела к ТПО	Определяются	Отсутствуют
Спонтанная ремиссия	Нет	Да
Самолимитирующееся заболевание	Нет	Да
УЗИ-характеристики щитовидной железы исходно	Узловой или диффузный зоб	Норма или малых размеров, гипопластическая
Кровоток (доплеровское исследование)	Выраженная васкуляризация	Отсутствие васкуляризации
Терапия	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Гипотиреоз после терапии	Нет	Да

дении через натрий-йод-симпортер на поверхности тиреоцита. При АИТ 1 типа имеют место два конкурирующих процесса — 1) блокада симпортера огромными дозами йода и 2) большая скорость синтеза и метаболизма тиреоидных гормонов под влиянием стимуляции антителами к рецептору ТТГ. Поэтому сканограмма будет отличаться от таковой при диффузном токсическом зобе. При АИТ 1 типа будет определяться нормальное или повышенное накопление радиофармпрепарата в щитовидной железе.

Для дифференциальной диагностики между 1 и 2 типом АИТ рекомендуется использовать сканирование с МИБИ [20], которое широко применяется в эндокринологии для визуализации аденом паращитовидных желез. ^{99m}Tc -sestaMIBI — опухолетропный препарат, который накапливается в активно функционирующих клетках, поэтому при АИТ 1 типа отмечается усиленное его накопление, а при АИТ 2 типа — снижение накопления. При смешанном типе АИТ имеет место промежуточный захват и накопление радиоактивной метки. По мнению N. Patel и соавт. [21], по диагностической ценности метод превосходит цветное доплеровское картирование и сканирование с $^{99m}\text{TcO}_4$. Аналогичного мнения придерживаются J. Wang, R. Zhang [22], которые указали на неоспоримое преимущество метода для дифференциальной диагностики АИТ 1 и 2 типа, а также смешанных форм, которые всегда представляют трудности для диагностики и лечения.

В ранних работах L. Bartalena и соавт. [23] высказана гипотеза, что при деструктивных процессах в щитовидной железе имеет место повышение концентрации в плазме провоспалительного цитокина IL-6, что может быть использовано для дифференциальной диагностики АИТ 1 и 2 типа. Эта гипотеза была поддержана в исследовании K. Nakajima и соавт.

[24], когда добавление Ам в высоких концентрациях к культуре тиреоцитов приводило к цитотоксическому эффекту и гиперпродукции IL-6. При АИТ 1 типа концентрация IL-6 была в норме или незначительно повышена. Однако в последующих исследованиях получены противоречивые данные [25, 26], что не позволяет использовать этот биомаркер для дифференциальной диагностики АИТ 1 и 2 типа.

Лечение АИТ

Лечение определяется типом АИТ [19]. В большинстве случаев требуется отмена Ам.

При АИТ 1 типа показано применение тиреостатиков (тиамазол в дозе 30–40 мг в сутки). Щитовидная железа содержит огромное количество йодидов и резистентна к терапии тиреостатиками, поэтому зачастую требуются большие дозы — до 60 мг в сутки. Пропилтиоурацил не используется для лечения АИТ 1 типа, так как в больших дозах обладает гепатотоксическим действием и подавляет кроветворение в костном мозге. Ингибирующий эффект тиреостатиков на синтез тиреоидных гормонов развивается не сразу, однако состояние пациента часто требует немедленной коррекции тиреотоксикоза.

В этих целях применяется йопановая кислота (Iopanoic acid), которая известна как средство для холецистографии [27]. Йопановая кислота конкурентно ингибирует все три дейодиназы (D1, D2 и D3), за счет чего блокируется превращение T_4 в активный гормон T_3 в периферических тканях. При этом концентрация T_4 практически не изменяется, а T_3 снижается на 70% через 48 ч после назначения. Йопановую кислоту принимают перорально в дозе 500 мг 2 раза в день. Препарат особенно эффективен при АИТ 1 типа. При АИТ 2 типа его эффективность ниже, требуется длительное назначение. К сожалению, препарат недоступен в РФ.

Следующим эффективным препаратом для быстрого купирования АИТ 1 типа является перхлорат калия, который блокирует поступление йодидов в тиреоцит [17]. Препарат назначается перорально в дозе 500 мг дважды в день в течение 1–2 нед, однако при его длительном применении зарегистрированы частые побочные эффекты — нефротоксичность и супрессия кроветворения. Препарат также недопустим в РФ.

АИТ 2 типа является самолимитирующимся заболеванием, то есть через несколько месяцев после отмены Ам функция железы восстанавливается. У 17% пациентов развивается гипотиреоз, в том числе транзиторный, что требует динамического наблюдения.

Для лечения АИТ 2 типа, вызванного деструкцией щитовидной железы, назначаются глюкокортикоиды. Преднизолон в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг веса назначается в течение 3 мес с последующей отменой. F. Bogazzi и соавт. [28] показали, что тиреотоксикоз был ликвидирован у 76% пациентов с АИТ 2 типа, леченных преднизолоном, достаточно быстро, в течение 6 нед. Более длительное и упорное течение тиреотоксикоза, по мнению авторов, свидетельствует о смешанном характере процесса. Согласно нашим наблюдениям, достижение эутиреоза при АИТ 2 типа требует большего времени, иногда 5–6 мес. Коррекцию терапии глюкокортикоидами следует проводить под контролем гормонов щитовидной железы.

В сложных случаях при сочетанных формах АИТ требуется назначение и тиреостатиков, и глюкокортикоидов [17]. Обычно лечение начинают с тиреостатиков, добавляя к ним глюкокортикоиды при отсутствии эффекта. Длительность назначения препаратов также дискутируется, рекомендуется отмена лечения через 3 мес при нормализации функции щитовидной железы. При сохранении тиреотоксикоза — продолжение лечения.

Другие авторы рекомендуют сразу же комбинированную терапию тиамазолом 40–60 мг в сутки и преднизолоном 40–50 мг в сутки [28]. Если отмечается быстрый эффект терапии, то, по-видимому, преобладает деструктивный процесс и в дальнейшем можно отменить тиамазол. Если же эффект развивается медленно, значит, преобладает АИТ 1 типа, что требует продолжения лечения тиамазолом и постепенного снижения дозы преднизолона до полной отмены.

Если АИТ имеет торпидное течение, трудно поддается терапии, а состояние пациента на этом фоне резко ухудшается, рекомендуется радикальное лечение тиреотоксикоза — тотальная тиреоидэктомия, которая должна проводиться после достижения эутиреоза. Однако R.M. Kaderly и соавт. [29] считают, что

тиреоидэктомия возможна и безопасна у пациентов с тиреотоксикозом, когда применяется общее обезболивание и современное анестезиологическое пособие. В исследование включены 11 пациентов с АИТ, которые получали терапию тиреостатиками, стероидами, бета-блокаторами, перхлоратом калия и плазмаферезом. Эутиреоз достигнут не был, все пациенты были прооперированы в состоянии тиреотоксикоза. После операции быстро восстанавливался эутиреоидный статус, предотвращалось прогрессирование недостаточности кровообращения. Авторы считают, что такой подход безопасен для пациентов с тяжелыми аритмиями, которым невозможна отмена Ам, а быстрое восстановление эутиреоза недостижимо.

Радиойодтерапия при АИТ

Лечение радиоактивным йодом (РЙТ) ранее считалось малоэффективным из-за низкого захвата радиофармпрепарата при АИТ. Обычно РЙТ назначается при АИТ 1 типа, доза радиойода составляет 29–80 mCi. Однако показаны хорошие результаты РЙТ при АИТ 2 типа [30]. Поглощение радиойода может быть усилено применением рекомбинантного ТТГ, однако препарат в РФ не зарегистрирован. Также следует помнить об усилении тиреотоксикоза, что может быть опасно для жизни пациента.

В работе A. Czarnywojtek и соавт. [31] обобщены результаты собственных наблюдений за 297 пациентами с АИТ, которым требовалось возобновление терапии Ам. Лечение АИТ проводилось тиреостатиками и/или глюкокортикоидами. Затем все пациенты получали фиксированную дозу радиойода перорально 740 MBq (20mCi) вне зависимости от типа АИТ, размера щитовидной железы и захвата йода. Через 3–6 нед после РЙТ назначался Ам перорально в дозе 200 мг в сутки или в виде внутривенного болюса 150 мг, так как пациенты нуждались в возобновлении антиаритмической терапии. Эффективность лечения оценивалась через год наблюдения.

Все пациенты были разделены на три группы.

- Группа А — эутиреоидные пациенты с АИТ в анамнезе, которым требовалось продолжение терапии Ам вследствие аритмии. Превентивная РЙТ с последующим назначением Ам привела к гипотиреозу у 53,8% пациентов. Рецидив тиреотоксикоза после возобновления приема Ам наблюдался у 7,7% больных, которые затем прошли повторный курс РЙТ.

- Группа В — пациенты с АИТ, которым Ам был отменен перед РЙТ, а затем возобновлен через 3–6 нед после РЙТ. Все пациенты этой группы были в состоянии тиреотоксикоза. Через год после РЙТ гипотиреоз достигнут у 12,5%, тиреотоксикоз сохранялся у 33,9% пациентов. Проведение РЙТ позволило вернуться к антиаритмической терапии у 56,8% пациентов.

• Группа С — пациенты с АИТ в состоянии тиреотоксикоза, у которых захват йода был очень низкий. Пациенты продолжали прием Ам без перерыва. У них можно было бы ожидать наихудший эффект РЙТ. Через год гипотиреоз зафиксирован у 11,4%, а тиреотоксикоз — у 34,1% пациентов, они прошли повторный курс РЙТ.

Таким образом, наилучший эффект достигнут у первой группы, куда были включены эутиреоидные пациенты. Превентивная РЙТ позволила продолжить лечение Ам, риск рецидива тиреотоксикоза оказался низким.

Наиболее интересные результаты получены в третьей группе с АИТ и очень низким захватом йода. Эти пациенты хорошо ответили на лечение. Частота достижения гипотиреоза и частота повторных курсов РЙТ практически не отличались от второй группы. Авторы отмечают безопасность проведения РЙТ, отсутствие побочных эффектов и хорошую переносимость. Они рекомендуют РЙТ в качестве радикального лечения тиреотоксикоза у пациентов с тяжелой кардиологической патологией и АИТ, которым необходимо продолжение приема Ам по жизненным показаниям. Однако следует отметить ограниченность данных литературы о применении РЙТ при АИТ, что требует накопления клинического опыта и более широкого обсуждения проблемы.

Необходима ли отмена амиодарона при развитии АИТ?

В литературе дискутируется вопрос о возможности продолжать лечение Ам при развитии АИТ 1 и 2 типа [17, 19, 32]. В настоящее время большинство авторов считают, что развитие АИТ 1 типа или смешанной формы АИТ однозначно требует отмены препарата, хотя эффект от отмены может отсутствовать в течение длительного времени из-за его накопления в тканях. Если состояние пациента тяжелое и продолжение антиаритмической терапии жизненно необходимо, следует решить вопрос о тиреоидэктомии или РЙТ в ближайшее время.

При развитии АИТ 2 типа также отмена Ам весьма желательна. Однако, учитывая самолимитирующийся процесс при АИТ 2 типа, ряд авторов не отменяли Ам. Эутиреоз был достигнут на фоне лечения преднизолоном, однако на это потребовалось больше времени.

Таким образом, можно сделать вывод, что, если состояние стабильное и можно отменить Ам, это нужно сделать. Если состояние кровообращения нестабильно и требуется продолжение антиаритмической терапии, Ам отменять не надо. При тяжелом состоянии пациента в ближайшее время должен быть решен вопрос о тиреоидэктомии.

Дискутируется вопрос о возможности возобновления терапии Ам после купирования АИТ 1 и 2 типа. Большинство авторов придерживаются мнения, что после ликвидации АИТ 2 типа прием Ам может быть возобновлен. Однако перенесенный АИТ 1 типа требует радикального лечения (операция или РЙТ) перед возобновлением приема Ам. Установлено [32], что рецидив АИТ 1 типа возникает в 70% случаев, если не проводилась превентивная терапия тиреостатиками или РЙТ. Предикторами возможного рецидива являются короткий период приема Ам перед развитием АИТ впервые и длительное лечение тиреостатиками до достижения эутиреоза.

Так как АИТ зачастую приводит к возникновению угрожающих жизни аритмий, очень важно быстро ликвидировать тиреотоксикоз. Это возможно после проведения струмэктомии. Быстро блокировать гиперпродукцию тиреоидных гормонов может введение пероральных йодсодержащих препаратов для холецистографии или перхлората калия, которые, однако, не зарегистрированы в РФ. Проявления тиреотоксикоза можно купировать с помощью сеансов плазмафереза [33]. J. Yamamoto и соавт. [34] проводили 10 сеансов плазмафереза у пациента с АИТ, который был рефрактерен к проводимой терапии, после чего достигнут эутиреоз и выполнена струмэктомия. В редких случаях невозможно стабилизировать состояние пациента и достичь эутиреоза. Операция может быть проведена в состоянии тиреотоксикоза при использовании современного анестезиологического пособия и общего обезболивания.

Заключение

Исследования последних лет позволяют оптимизировать ведение пациентов с АИТ. Прежде всего принципиально важно определить тип АИТ, так как от этого зависит тактика лечения. Всем пациентам перед назначением Ам следует исследовать функцию щитовидной железы. Субклинический или манифестный тиреотоксикоз вследствие автономно функционирующих аденом щитовидной железы или диффузного токсического зоба требуют превентивной РЙТ или струмэктомии перед началом лечения Ам. Функция щитовидной железы должна контролироваться до назначения Ам, во время приема препарата и после отмены Ам каждые 6 мес в течение 24 мес. Наиболее информативными исследованиями для определения типа АИТ являются сонография щитовидной железы с доплеровским определением кровотока и сканирование с ^{99m}Tc-sestaMIBI.

При АИТ 1 типа эффективны тиреостатики, при АИТ 2 типа — глюкокортикоиды. Смешанные формы требуют комбинированного лечения тиреостатиками и глюкокортикоидами. Показан хороший эф-

фект РЙТ для ликвидации тиреотоксикоза при АИТ 1 и 2 типа, несмотря на низкий захват радиойода. Однако данные литературы весьма ограничены, этот вопрос требует дальнейшего изучения и обсуждения.

При развитии АИТ 1 типа отмена Ам обязательна. Если возникает необходимость продолжить лечение Ам из-за тяжелых аритмий, необходима превентивная терапия тиреостатиками с последующей струмэктомией или РЙТ. При АИТ 2 типа отмена Ам желательна. Учитывая самолимитирующийся характер процесса, Ам может не отменяться, однако выздоровление наступает позже.

При жизненно угрожающих аритмиях при АИТ быстрое восстановление эутиреоза может быть достигнуто сеансами плазмафереза с последующей тиреоидэктомией.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Список литературы [References]

1. Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., и др. Индуцированная амиодароном дисфункция щитовидной железы (патогенез, диагностика, лечение). // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75. — №8. — С. 92–96. [Mel'nicenko GA, Sviridenko NY, Molashenko NV, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Ter. arkh.* 2003;75(8):92-96. (In Russ.)]
2. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Соболева В.А., и др. Амиодарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы: частота развития, возможности коррекции. // Кардиология. — 2004. — Т. 44. — №10. — С. 32–37. [Serdyuk SE, Bakalov SA, Soboleva VA, et al. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: prevalence and possibilities of correction. *Cardiology.* 2004;44(10):32-37. (In Russ.)]
3. Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgrad Med J.* 1986;62(732):909-914. doi: 10.1136/pgmj.62.732.909.
4. Jukic T, Punda M, Franceschi M, et al. Amiodarone and the thyroid function. *Lijec Vjesn.* 2015;137(5-6):181-188.
5. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. Синдром тиреотоксикоза: подходы к диагностике и лечению. // Трудный пациент. — 2012. — Т. 10. — №5. — С. 30–38. [Petunina NA, Martirosyan NS, Truhina LV. Syndrome of thyrotoxicosis: approaches to diagnosis and treatment. *Trudnyy patsient.* 2012;10(5):30-38. (In Russ.)].
6. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger M, et al. Thyroid physiology and diagnostic evolution of patients with thyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 11th edition. Elsevier sounders; 2011: 327-336.
7. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, et al. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):289-296. doi: 10.1007/s00228-017-2195-5.
8. Hen K, Czarnywojtek A, Stangierski A, et al. Effect of amiodarone on the thyroid function and safety of the therapy — what's new. *Przegl Lek.* 2012;69(10):1135-1139.
9. Rozycka-Kosmalka M, Michalak R, Kosmalki M, et al. Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Pol Merkur Lekarski.* 2016;40(235):46-52.
10. Diederichsen SZ, Darkner S, Chen X, et al. 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.
11. Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, et al. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in japanese adults with congenital heart disease. *Circ J.* 2015;79(8):1828-1834. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0042.
12. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26(5):704-728. doi: 10.1210/er.2003-0033.
13. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF, et al. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(6):695-702. doi: 10.1530/EJE-07-0017.
14. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):363-368. doi: 10.1530/EJE-14-0267.
15. Shinohara T, Takahashi N. How long should we check thyroid function after amiodarone withdrawal? *Circulation J.* 2013;77(12):2875-2876. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1242.
16. Benjamins S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(1):9-14. doi: 10.1530/eje-17-0018.
17. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodaron i tarczycza. *Endokrynologia Polska.* 2015;66(2):176-196. doi: 10.5603/ep.2015.0025.
18. Egloff M, Philippe J. Iodine excess induced thyroid dysfunction. *Rev Med Suisse.* 2016;12(515):804-809.
19. Barvalia U, Amlani B, Pathak R. Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Case Rep Med.* 2014;2014:231651. doi: 10.1155/2014/231651.
20. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun.* 2015;36(4):356-362. doi: 10.1097/MNM.0000000000000260.
21. Patel NR, Tamara LA, Lee H. 99mTc sestamibi thyroid scan in amiodarone-induced thyrotoxicosis type I. *Clin Nucl Med.* 2016;41(7):566-567. doi: 10.1097/RLU.0000000000001243.
22. Wang J, Zhang R. Evaluation of 99mTc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol.* 2017;90(1071):20160836. doi: 10.1259/bjr.20160836.

23. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2930-2933. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768854.
24. Nakajima K, Yamazaki K, Yamada E, et al. Amiodarone stimulates interleukin-6 production in cultured human thyrocytes, exerting cytotoxic effects on thyroid follicles in suspension culture. *Thyroid.* 2001;11(2):101-109. doi: 10.1089/105072501300042703.
25. Молашенко Н.В., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., и др. Особенности тиреотоксикоза и тиреоидной гипертироксинемии при применении кордарона. // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82. — №12. — С. 35–39. [Molashenko NV, Sviridenko NIu, Platonova NM et al. The specific features of thyrotoxicosis and euthyroid hyperthyroxinemia developed due to the use of cordarone. *Klin Med (Mosk).* 2004;82(12):35-39. (In Russ.)].
26. Lacka K, Fraczek MM. Amiodarone treatment and thyroid disorders. *Pol Merkur Lekarski.* 2013;35(205):5-9.
27. Tyer NM, Kim TY, Martinez DS. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism. *Endocr Pract.* 2014;20(10):1084-1092. doi: 10.4158/EP14024.RA.
28. Bogazzi F, Tomisti L, Di Bello V, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(3):219-229. doi: 10.1714/2674.27399.
29. Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER, et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(1):45-48. doi: 10.1055/s-0035-1565094.
30. Alptekin G, Tutuncu NB, Anil C, et al. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Nat Med Assoc.* 2008;100(6):716-720. doi: 10.1016/s0027-9684(15)31348-1.
31. Czarnywojtek A, Plazinska MT, Zgorzalewicz-Stachowiak M, et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:505-513. doi: 10.2147/TCRM.S96606.
32. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence after amiodarone reintroduction. *Am J Cardiol.* 2016;117(7):1112-1116. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.003.
33. Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160039. doi: 10.1530/EDM-16-0039.
34. Yamamoto J, Dostmohamed H, Schacter I, et al. Preoperative therapeutic apheresis for severe medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case report. *J Clin Apher.* 2014;29(3):168-170. doi: 10.1002/jca.21309.

Информация об авторах [Authors info]

*Лебедева Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Lebedeva, MD, PhD, Professor]; адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89 [address: 89, Chapaevskaia str., 443099 Samara, Russia]; тел.: +7 (964) 980-96-91; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6494-3778>; eLibrary SPIN: 8707-5639; e-mail: endocrinolog63@mail.ru

Яблонская Юлия Александровна, врач-кардиолог [Iulia A. Iablonskaia, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1760-2860>; eLibrary SPIN: 8137-7505; e-mail: yalia_medik@mail.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент [Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; eLibrary SPIN: 9908-6292; e-mail: osteoporosis63@gmail.com

Как цитировать

Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему. — 2017. — Т. 13. — №2. — С. 31–38. doi: 10.14341/ket2017231-38

To cite this article

Lebedeva EA, Iablonskaia IA, Bulgakova SV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(2):31-38. doi: 10.14341/ket2017231-38

Рукопись получена: 17.06.2017. Рукопись одобрена: 27.07.2017.

Received: 17.06.2017. Accepted: 27.07.2017.