

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© Т.Н. Маркова<sup>1,3</sup>, Д.Г. Бельцевич<sup>2</sup>, Е.А. Калиничева<sup>3\*</sup>, А. Кошкодан<sup>1</sup>, Н.М-Р. Салаватова<sup>1</sup>, К.А. Гаунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Москва, Россия

<sup>2</sup>НМИЦ эндокринологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГКБ № 52, Москва, Россия

Амиодарон является противоаритмическим препаратом, который широко используется в клинической практике для контроля различных типов аритмий. Одним из наиболее значимых побочных эффектов терапии амиодароном является дисфункция щитовидной железы, которая наблюдается примерно у 15–20% пациентов. В данной статье представлен клинический случай по ведению 55-летнего пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, по поводу которой проводилась терапия амиодароном с развитием манифестного амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, рефрактерного к медикаментозной терапии глюкокортикостероидами и тиреостатиками. В связи с неэффективностью длительной медикаментозной терапии проведена тотальная тиреоидэктомия, которая привела к быстрому разрешению тиреотоксикоза и нормализации ритма сердца.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** щитовидная железа; амиодарон; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз; тиреоидэктомия.

## FEATURES OF MANAGING PATIENTS WITH AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Tatyana N. Markova<sup>1</sup>, Dmitriy G. Beltsevich<sup>2</sup>, Evgeniia A. Kalinicheva<sup>3\*</sup>, Alexandra Koshkodan<sup>1</sup>, Nuryana M-R. Salavatova<sup>1</sup>, Kamila A. Gaunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry Author's organization, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

Amiodarone is an antiarrhythmic drug that is widely used in clinical practice to control various types of arrhythmias. One of the most significant side effects of amiodarone therapy is thyroid dysfunction, which is observed in about 15–20% of patients. This article presents a clinical case of a 55-year-old patient with a paroxysmal form of atrial fibrillation, for which amiodarone therapy was performed with the development of manifest amiodarone-induced thyrotoxicosis, refractory to drug therapy with glucocorticosteroids and thyrostatics. Due to the ineffectiveness of drug therapy, a total thyroidectomy was performed, which led to a rapid resolution of thyrotoxicosis and normalization of the heart rhythm.

**KEYWORDS:** amiodarone; amiodarone-induced thyrotoxicosis; thyroidectomy; thyroid.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Во всем мире амиодарон известен как один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов [1, 2]. Однако у 15–25% пациентов, принимающих амиодарон, возникают осложнения, связанные с дисфункцией щитовидной железы [3, 4], которая, в свою очередь, может усугублять нарушения ритма сердца.

Амиодарон синтезирован в начале 60-х годов прошлого столетия и в настоящее время широко применяется в клинической практике [5]. Основным механизмом действия препарата заключается в блокировании рецепторов, распложенных на мембранах кардиомиоцитов, благодаря чему он оказывает мощное противоаритмическое действие и обладает свойствами антиаритмиков 1, 2, 3 и 4-го классов, то есть обеспечивает блокаду калиевых, натриевых и кальциевых каналов, а также вызывает торможение альфа- и бета-рецепторов кардиомиоцитов [6, 7]. Помимо антиаритмического действия,

препарат также разносторонне влияет на щитовидную железу и обмен ее гормонов: подавляет активность 5'-дейодиназы 1 и 2-го типа, тем самым уменьшает конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) в печени, конкурентно связывается с рецепторами Т3 на мембранах кардиомиоцитов за счет своего активного метаболита — дизэтиламиодарона, что вызывает снижение влияние гормона на сердечную мышцу. Кроме того, амиодарон и дизэтиламиодарон обладают прямым и дозозависимым цитотоксическим действием на щитовидную железу [7–9]. Но основным свойством амиодарона, способствующим развитию дисфункции щитовидной железы, считается то, что во время метаболизма одной 200-мг таблетки выделяется 6–9 мг неорганического йода, это значительно превышает суточную потребность в элементе. К таким сверхфизиологическим дозам йода щитовидной железе необходимо адаптироваться. В связи с этим у большинства пациентов, которые принимают амиодарон, могут наблюдаться транзиторные изменения

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



в виде повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижения уровней Т4 и Т3. Данный феномен получил название эффекта Вольфа–Чайкова, который объясняется торможением транспорта йода в центр клетки щитовидной железы. Обычно адаптация длится около 3 мес, после нее щитовидная железа приспособливается и концентрация гормонов щитовидной железы нормализуется [8]. Однако, по данным различных ретроспективных исследований, у 15–25% пациентов, принимающих амиодарон, наблюдаются стойкие изменения гормонального профиля, характеризующиеся как амиодарон-индуцированные тиреопатии [4, 5].

В структуре амиодарон-индуцированных тиреопатий различают амиодарон-индуцированный гипотиреоз, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АиТ) 1, 2 и смешанного типов. АиТ 1 типа связывают с повышенной продукцией гормонов на фоне предшествующей патологии щитовидной железы (например, на фоне болезни Базедова–Грейвса или функциональной автономии щитовидной железы). При наличии узлов в паренхиме железы или диффузного токсического зоба в результате избыточного поступления неорганического йода происходит неконтролируемый синтез гормонов щитовидной железы. АиТ 2 типа ассоциируют с деструктивными процессами в неизменной щитовидной железе вследствие прямого цитотоксического действия амиодарона и его метаболитов, с выбросом большого количества уже синтезированных тиреоидных гормонов в кровеносную систему. Смешанный тип АиТ сочетает в себе черты, характерные для АиТ 1 и 2 типов (имеются признаки гиперпродукции тиреоидных гормонов и деструктивных процессов в щитовидной железе).

Основной клинической проблемой при деструктивном варианте АиТ является его длительность, связанная с депонированием йода в жировой клетчатке и пролонгированным его высвобождением. Отмена амиодарона не дает эффекта, длительность поступления йода из депо сложно прогнозировать (максимально при длительном приеме препарата до 12–16 мес).

В настоящее время разработаны стандарты медикаментозного лечения АиТ 1 и 2 типов: при АиТ 1 типа назначается тиреостатическая терапия, при АиТ 2 типа — глюкокортикостероиды (ГКС), при смешанном типе тиреотоксикоза — комбинированная терапия. Кроме известных типов АиТ, в клинической практике встречается рефрактерный к медикаментозному лечению АиТ, когда встает вопрос о применении хирургического лечения, несмотря на манифестный тиреотоксикоз. Небольшим положительным моментом при деструктивной форме АиТ (в отличие от продуктивной и смешанной формы) является невысокая вероятность тиреотоксического криза. Представленный клинический случай подтверждает неоднозначность в вопросах ведения больных с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л., 55 лет, в декабре 2018 г. поступил в отделение эндокринологии городской клинической больницы №52 (ГКБ №52) с жалобами на сердцебиение, дрожь в теле, мелкокоразмашистый тремор пальцев рук.

По данным анамнеза, у пациента при обследовании 4 года назад на электрокардиограмме (ЭКГ) впервые диагностирован пароксизм фибрилляции предсердий. В дебюте пароксизма назначена медикаментозная терапия, направленная на восстановление ритма сердца (внутривенное введение амиодарона в стандартной дозе 350 мг), на фоне которой ритм сердца был восстановлен, и пациент переведен на постоянную таблетированную терапию амиодароном, которую принимал в течение 3 лет. Перед назначением амиодарона врачом проведены скрининговые тесты на определение функции щитовидной железы, диагностирован эутиреоз: уровень ТТГ составил 1,2 мМЕ/мл (0,34–5,6 мМЕ/мл), свободного Т4 — 0,82 нг/дл (0,61–1,12 нг/дл).

В конце августа 2018 г. пациент обратился к кардиологу по поводу повторного пароксизма фибрилляции предсердий, возникшего на фоне постоянного приема амиодарона. При осмотре выявлены клинические признаки тиреотоксикоза — дрожь в теле, мелкокоразмашистый тремор пальцев рук, щитовидная железа при пальпации увеличена, безболезненна. Данные гормонального профиля от сентября 2018 г.: уровень ТТГ — 0 мМЕ/мл (0,34–5,6 мМЕ/мл), Т4 свободный — 4,1 нг/дл (0,61–1,12 нг/дл), Т3 свободный — 14,2 пг/мл (2,5–3,9 пг/мл) — референсные значения гормонов щитовидной железы применимы к последующим показателям. В связи с наличием манифестного тиреотоксикоза пациенту назначили терапию — тиамазол 30 мг в сутки, соталол 80 мг в сутки и апиксабан 5 мг в сутки, амиодарон был отменен, но, несмотря на начатое лечение тионамидами, у пациента отмечалось увеличение количества пароксизмов фибрилляции предсердий.

В октябре 2018 г. больной Л. госпитализирован с сохраняющимися клиническими признаками тиреотоксикоза в отделение эндокринологии ГКБ №52 в связи с отсутствием эффекта от лечения.

Из анамнеза также известно, что пациент Л. страдал сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. На момент поступления пациент получал тиамазол 30 мг в сутки, соталол 80 мг в сутки, апиксабан 5 мг в сутки, а также гипотензивную и сахароснижающую терапию — эналаприл 20 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки, метформин 2000 мг в сутки, гликлазид 60 мг в сутки. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, рост больного 180 см, масса тела — 104 кг, индекс массы тела 32,1 кг/м<sup>2</sup>. Щитовидная железа по данным осмотра и пальпации безболезненная, увеличена в размерах (зоб II степени по ВОЗ), узловые образования не определяются. Глазные симптомы, характерные для эндокринной офтальмопатии, отсутствуют. По данным обследования сердечно-сосудистой системы — артериальное давление 130/75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 в минуту, ритм сердца не нарушен. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали, частота дыхательных движений 16 в минуту. При лабораторном обследовании показатели гормонального профиля соответствуют манифестному тиреотоксикозу: ТТГ 0 мМЕ/мл, Т3 свободный 13,56 пг/мл, Т4 свободный 4,28 нг/дл. По данным УЗИ щитовидной железы у пациента выявлены эхографические признаки диффузных изменений щитовидной железы, общий объем составил 27,2 см<sup>3</sup>. В режиме цветного дуплексного картирования васкуляризация не усилена.

Данные сцинтиграфии щитовидной железы с техникой-99м показали, что в проекции обеих долей отмечалось низкоинтенсивное накопление радиофармпрепарата без четких границ, которое практически не отличалось от фонового накопления в окружающих тканях. Щитовидная железа практически не визуализировалась — классическая картина деструктивного поражения после терапии амиодароном.

По результатам эхокардиографии систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) не нарушены. Фракция выброса ЛЖ составила 56%. Выявлены: незначительная симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение полостей обоих предсердий, умеренная легочная гипертензия, систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт. ст., трикуспидальная недостаточность 1-й степени. По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 94 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево. Отмечались нарушение внутрижелудочковой проводимости и умеренные изменения миокарда левого желудочка.

На основании анамнеза, наличия признаков манифестного тиреотоксикоза, данных инструментальных методов исследования, отсутствия эффективности от терапии тионамидами пациенту выставлен диагноз «Манифестный амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа. Зоб II степени (объем щитовидной железы 27,2 см<sup>3</sup>). Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c <7,0%. Нарушение ритма сердца: Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма (пароксизм фибрилляции предсердий от 10.2018 г). Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. НК 1. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса, ст. 1, функциональный класс II по NYHA. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени (индекс массы тела (ИМТ) 32,1 кг/м<sup>2</sup>)». На момент выписки из стационара пациенту рекомендована монотерапия ГКС: преднизолон 40 мг в сутки в течение 6–8 нед, контроль лабораторных данных (свободного Т3 и свободного Т4) через 2–3 нед и оценка эффективности терапии эндокринологом по месту жительства, однако пациент на прием не явился, по рекомендации кардиолога увеличена доза апиксабана до 10 мг в сутки, соталол до 120 мг в сутки, продолжена терапия индапамидом 1,5 мг в сутки, эналаприлом 10 мг в сутки. Также с гастропротективной целью пациенту был назначен омепразол 20 мг 1 раз в сутки. В связи с наличием ХСН в терапии сахарного диабета гликлазид заменили на эмпаглифлозин 25 мг под контролем гликемии.

В ноябре 2018 г. пациент ввиду отсутствия эффекта от назначенной терапии, с сохраняющейся клинической картиной тиреотоксикоза и признаками повторного нарушения ритма повторно госпитализирован в отделение эндокринологии ГKB №52. Состояние пациента на момент поступления средней степени тяжести. ИМТ 29,9 кг/м<sup>2</sup>, кожные покровы физиологической окраски, ритм сердца нарушен за счет пароксизма мерцательной аритмии, ЧСС — 84 в минуту, артериальное давление — 125/80 мм рт.ст. При лабораторном обследовании уровень ТТГ составлял 0 мМЕ/мл, свободного Т3 — 10,14 пг/мл, свободного Т4 — 4,49 нг/дл. Дополнительно определили наличие антител к рецепторам

ТТГ — выявлено увеличение их содержания в крови до 2,85 МЕ/л (0,0–1,75 МЕ/л). По данным ЭКГ у пациента диагностировали мерцание-трепетание предсердий. ЧСС 86–106 в минуту. Электрическая ось сердца резко отклонена влево, отмечались нарушение внутрижелудочковой проводимости и изменения миокарда нижней стенки ЛЖ. Контрольное ЭКГ через 5 дней показало, что ритм сердца восстановился самостоятельно (ритм синусовый), признаки перегрузки левого предсердия, отклонение электрической оси сердца влево, ЧСС 82 в минуту, сохранялись нарушения внутрижелудочковой проводимости и умеренные изменения миокарда ЛЖ.

Учитывая отсутствие эффекта от назначенной дозы преднизолона, пациенту рекомендовалось увеличить дозу преднизолона до 60 мг в сутки на 4 нед с последующим снижением дозы до 40 мг в сутки. В связи с неэффективностью монотерапии ГКС и наличием повышенного титра антител к рецепторам ТТГ у пациента диагностирована смешанная форма АиТ и к терапии вновь был добавлен тиамазол в дозе 30 мг в сутки. В стационаре пациент консультирован кардиологом — рекомендована смена соталола на атенолол 50 мг в сутки, продолжен прием апиксабана 10 мг в сутки, эналаприла 10 мг в сутки, индапамида 1,5 мг в сутки, добавлен к терапии лапаконитина гидробромид 150 мг в сутки. В стационаре контроль гликемии проводился не менее 4 раз в сутки. Максимальные показатели гликемии достигали 9 ммоль/л. При выписке пациенту рекомендовались самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сутки и ограничение употребления углеводов во второй половине дня. С данными рекомендациями по терапии пациента выписали из стационара на дальнейшее амбулаторное лечение и наблюдение.

В декабре 2018 г. пациент вновь поступил в эндокринологическое отделение ГKB №52 в связи с отсутствием эффекта от назначенного лечения и для определения дальнейшей тактики ведения. На момент поступления больной принимал преднизолон 60 мг в сутки, тиамазол 30 мг в сутки, атенолол 50 мг в сутки, лапаконитина гидробромид 150 мг в сутки, апиксабан 10 мг в сутки, эналаприл 10 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки, метформин 2000 мг в сутки, эмпаглифлозин 25 мг в сутки. У пациента сохранялись жалобы на тремор рук, снижение массы тела и появление одышки при небольшой физической нагрузке. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Индекс массы тела 28,7 кг/м<sup>2</sup> (рост 180 см, масса тела 93 кг). Кожные покровы чистые, естественной окраски, влажные. Отмечался мелкокоразмашистый тремор пальцев рук. Глазные симптомы тиреотоксикоза и офтальмопатии отсутствовали. При осмотре и пальпации щитовидной железы ее размеры увеличены (зоб II степени по ВОЗ), безболезненная. При физикальном обследовании ритм сердца правильный, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., ЧСС 72 в минуту. Данные гормонального профиля на декабрь 2018 г.: уровень ТТГ 0 мМЕ/мл, свободного Т3 — 11,10 пг/мл, свободного Т4 — 5,57 нг/дл. Динамика лабораторных данных представлена в таблице.

По данным инструментальных методов исследования: ЭКГ — ритм сердца синусовый, отклонение электрической оси сердца влево. Имелись признаки перегрузки левого предсердия, нарушения внутрижелудочковой проводимости, умеренные изменения миокарда ЛЖ,

Таблица. Динамика лабораторных данных и терапии

Дата	ТТГ, мМЕ/мл (0,34–5,6)	Т4 свободный, нг/дл (0,61–1,12)	Т3 свободный, пг/мл (2,5–3,9)	Последующая терапия
Сентябрь 2018	0	4,11	14,23	Тиамазол 30 мг в сутки
Октябрь 2018	0	4,28	13,56	Преднизолон 40 мг в сутки
Ноябрь 2018	0	4,49	10,14	Преднизолон 60 мг в сутки + тиамазол 30 мг в сутки
Декабрь 2018	0	5,57	11,10	Тотальная тиреоидэктомия

ЭхоКГ — общая систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса ЛЖ 58%. Данные повторного УЗИ щитовидной железы: контуры железы ровные и четкие. Размеры железы — правая доля 2,2×2,2×5,0 см, левая доля — 2,3×2,0×5,1 см, перешеек — 0,5 см, общий объем 22,8 мл. Структура умеренно неоднородная, экзогенность железы несколько снижена. При цветном дуплексном картировании васкуляризация не усилена. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, диаметр до 0,5 см, не изменены.

С учетом длительного течения некомпенсированного тиреотоксикоза у пациента, сохраняющегося нарушения ритма сердца, отсутствия эффекта от медикаментозной терапии, врачебным консилиумом в составе эндокринолога, кардиолога, эндокринолога-хирурга было принято решение о проведении оперативного лечения — тотальной тиреоидэктомии. В качестве предоперационной подготовки врачебным консилиумом решено провести 2 сеанса терапевтического центрифужного плазмафереза и предоперационное парентеральное введение высоких доз ГКС (250 мг метилпреднизолона внутривенно в день операции).

В декабре 2018 г. пациенту на фоне тиреотоксикоза и синусового ритма сердца выполнена операция под эндотрахеальным наркозом — экстрафасциальная тиреоидэктомия. В контрольных анализах кальция ионизированный 1,2 ммоль/л (1,13–1,31 ммоль/л), концентрация паратгормона 4,7 пмоль/л (1,6–6,9 пмоль/л). По данным контрольного УЗИ гортани — голосовые связки подвижны, симметричны, смыкаются полностью. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Послеоперационный период протекал без осложнений.

После стабилизации состояния пациента выписали с рекомендациями: заместительная гормональная терапия левотироксином натрия 50 мкг с последующей титрацией дозы после контроля гормонов щитовидной железы, преднизолон 40 мг в сутки с последующим снижением дозы до полной отмены препарата, ателолол 50 мг в сутки, аллапинин 75 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки, аписабан 10 мг в сутки, метформин 2000 мг в сутки, эмпаглифлозин 25 мг в сутки.

Через 6 мес после проведенного оперативного лечения пациент консультирован эндокринологом ГКБ №52: на фоне приема заместительной гормональной терапии наблюдалась медикаментозная компенсация послеоперационного гипотиреоза, по лабораторным данным — состояние эутиреоза. По результатам суточного монито-

рирования ЭКГ по Холтеру — на протяжении 24-часового периода наблюдения ритм сердца синусовый, отмечались редкие одиночные экстрасистолы, нарушение ритма сердца не было зафиксировано. Данные проведенного Тредмил-теста показали, что у пациента отмечалась высокая толерантность к физической нагрузке, признаки декомпенсации ХСН отсутствовали, нарушения ритма сердца не индуцированы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы из всех типов АиТ все чаще доминирует АиТ 2 типа. Так, Tomisti L. и соавт. отметили, что из 200 обследованных пациентов АиТ 1 типа диагностирован у 42 (21%), а АиТ 2 типа — у 158 (79%) [10]. По данным ретроспективного исследования 65 пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, проведенного в Нидерландах, только у 16 (24,6%) пациентов развился манифестный АиТ, из 49 пациентов с субклиническим АиТ 22 пациента спонтанно вернулись к состоянию эутиреоза, а у 27 пациентов сохранилось состояние субклинического тиреотоксикоза в течение 3,4 года наблюдений [4]. Отмечено, что к формированию АиТ чаще предрасположены мужчины, нежели женщины [11, 12], и лица молодого возраста [13]. В американском ретроспективном анализе выявлено, что АиТ чаще встречается у лиц с более низкой массой тела (ИМТ < 21 кг/м<sup>2</sup>) [14, 15].

По данным S. Kinoshita и соавт., АиТ развивается в среднем через 2 года после начала приема амиодарона (от 225,5 до 1145 дней). Также отмечается, что такая длительность развития тиреотоксикоза не характерна для большинства других препаратов, способных вызвать гиперфункцию щитовидной железы [16]. В представленном нами клиническом случае манифестный тиреотоксикоз развился после 3 лет приема препарата, проявившись яркой клинической картиной. Однако в литературе описаны случаи, когда АиТ имеет стертую симптоматику в связи с блокирующим действием амиодарона на бета-адренорецепторы, вследствие чего отсутствуют симптомы активации симпатической нервной системы (потливость, тремор, увеличение частоты сердечных сокращений и другие). Этот фактор значительно затрудняет диагностику на начальных этапах.

В представленном нами клиническом случае у пациента диагностировали смешанную форму АиТ, поскольку, с одной стороны, выявлен повышенный титр антител к рецепторам ТТГ, с другой — не выявлено накопления радиофармпрепарата и отсутствовала эффективность

от первичной терапии тиамазолом. Отсутствие эффекта от монотерапии ГК не оказывало влияния на диагностическую концепцию.

На сегодняшний день, при АиТ 1 типа средствами первой линии терапии являются препараты группы тионамидов, требуется длительное лечение тионамидами в больших дозах, так как щитовидная железа, насыщенная йодом, менее чувствительна к тиреостатической терапии. Назначают тиамазол 40–60 мг в сутки или пропилтиоурацил в дозе 400–600 мг в сутки. Лечение АиТ 2 типа заключается в назначении пероральных ГК. Чаще всего назначают преднизолон в дозе 30–40 мг в сутки или эквивалентные дозы других ГК в течение 8–12 нед [17]. В последние годы разрабатывается методика для повышения эффективности лечения, которая заключается в применении больших доз парентеральных ГК, например, метилпреднизолона — 250–500 мг 1 раз в неделю [18].

Считается, что АиТ хорошо поддается медикаментозной терапии, тем не менее, в литературе описаны случаи рефрактерного течения заболевания. В таких ситуациях для разрешения тиреотоксикоза прибегают к оперативному лечению, несмотря на высокий риск постоперационных осложнений [19]. Также оперативное лечение применяется у лиц пожилого возраста и пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ (ниже 30% по данным эхокардиографии), которым рекомендовано быстрое купирование тиреотоксикоза любой тяжести, так как для данной группы пациентов развитие АиТ ассоциируется с повышенным риском прогрессирования ХСН и высокой смертностью [20, 21].

Учитывая наличие у нашего пациента признаков рефрактерного к медикаментозному лечению АиТ и сохраняющихся пароксизмов фибрилляции предсердий, консилиумом принято решение о проведении хирургического лечения с предоперационной подготовкой — два сеанса плазмафереза. В литературе активно обсуждаются экстракорпоральные методы очищения крови в качестве подготовки перед оперативным лечением пациентов с неэффективностью или небезопасностью медикаментозного лечения в условиях тиреотоксикоза различного генеза, включая АиТ. Во многих исследованиях продемонстрирован положительный эффект от терапевтического плазмаобмена (TPE — therapeutic plasma exchange) для стабилизации состояния перед проведением хирур-

гического лечения [22–25]. Так, французские ученые представили данные о 22 пациентах с рефрактерным тиреотоксикозом разной этиологии, в том числе 7 пациентов с АиТ, которым был проведен TPE перед тиреоидэктомией (в среднем 4 процедуры) [23]. При сравнении пациентов, получивших более или менее 4 сеансов данной процедуры, не обнаружили прогностических факторов для определения количества необходимых сеансов TPE, соответственно, решение о количестве сеансов плазмафереза принимается индивидуально. Результаты показали, что процедура TPE позволила быстро, примерно на 50%, снизить уровни Т4 и Т3 и привести к улучшению состояния у 21 из 22 пациентов [23]. Такой же вывод сделали ученые из Турции: в исследовании участвовали 46 пациентов с тиреотоксикозом (в том числе 4 пациента с АиТ), которым также проведены сеансы плазмаобмена с хорошим эффектом [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен редкий случай рефрактерного к стандартной терапии АиТ, что характеризует АиТ как сложную патологию как в плане верификации типа АиТ, так и подбора лечения. В настоящее время оперативное лечение рефрактерного к медикаментозному лечению АиТ является единственным методом радикального разрешения тиреотоксикоза. Однако остается открытым вопрос об объеме предоперационной подготовки таких пациентов. Несомненно, требуются дальнейшие научные разработки медикаментозных подходов к лечению АиТ различных типов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381-389. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927>
- Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы // *Клиническая медицина*. — 2017. — Т. 95. — №10. — С. 901-905. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. *Clin Med*. 2017;95(10):901-905. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905>
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-254. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.22.2.0427>
- Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Differential diagnosis using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):655-662. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207>
- Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — №2. — С. 63-71. [Sviridenko NJu, Platonova NM, Molashenko NV, et al. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):63-71. (In Russ.)].
- 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: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018>
- Florek JB, Girzadas D. Amiodarone. [cited 2021, Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>
- Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298(11):1312-1322. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312>

9. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):735-751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.001>
10. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology.* 1994;134(5):2277-2282. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156930>
11. 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: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0267>
12. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in south Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):916-922. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302005000600010>
13. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM An Int J Med.* 2003;96(12):949-950. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg158>
14. Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012;63(1):2-9.
15. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, et al. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease – a cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):821-826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.02.015>
16. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm.* 2016;32(6):474-480. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.03.008>
17. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 12-24.* [Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology.* 2021;16(2):12-24. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>
18. Campi I, Perego GB, Ravogli A, et al. 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: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0515>
19. Kotwal A, Clark J, Lyden M, et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo clinic experience. *J Endocr Soc.* 2018;2(11):1226-1235. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00259>
20. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3515-3521. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1797>
21. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):242-251. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>
22. Tonnelier A, de Filette J, De Becker A, et al. Successful pretreatment using plasma exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J.* 2017;6(2):108-112. doi: <https://doi.org/10.1159/000453578>
23. Saie C, Ghander C, Saheb S, et al. Therapeutic plasma exchange in refractory hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2021;10(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1159/000507019>
24. Tieken K, Paramasivan AM, Goldner W, et al. Therapeutic plasma exchange as a bridge to total thyroidectomy in patients with severe thyrotoxicosis. *AACE Clin Case Reports.* 2020;6(1):e14-e18. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0132>
25. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, et al. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine.* 2018;62(1):144-148. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1661-x>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Калиничева Евгения Александровна**, врач-эндокринолог [**Evgeniia A. Kalinicheva, MD**, endocrinologist]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-4357>; eLibrary SPIN: 5883-2551; e-mail: kea852@gmail.com

**Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [**Tatyana N. Markova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

**Бельцевич Дмитрий Германович**, д.м.н., профессор РАН [**Dmitriy G. Beltsevich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

**Кошкодан Александра**, клинический ординатор [**Alexandra Koshkodan, resident**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-7264>; e-mail: Akoshkodan@yandex.ru

**Салаватова Нурьяна Магомед-Рашидовна**, клинический ординатор [**Nuryana M.-R.Salavatova, resident**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-1187>; e-mail: nice.mago@mail.ru

**Гаунова Камила Артуровна**, клинический ординатор [**Kamila A. Gaunova, resident**]; ORCID: <https://orcid.org/0002-8537-3804>; e-mail: gid.kam@yandex.ru

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 22.05.2022. Рукопись одобрена: 28.12.2022. Received: 22.05.2022. Accepted: 28.12.2022.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Бельцевич Д.Г., Калиничева Е.А., Кошкодан А., Салаватова Н.М.-Р., Гаунова К.А. Особенности ведения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом в реальной клинической практике // *Эндокринная хирургия. — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 29-34.* doi: <https://doi.org/10.14341/serg12732>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Beltsevich DG, Kalinicheva EA, Koshkodan A, Salavatova NM-R, Gaunova KA. Features of managing patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis in real clinical practice. *Endocrine surgery.* 2022;16(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12732>