



Данилова Л.И.¹, Короленко Г.Г.², Лущик М.Л.¹

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Амиодарон-индуцированный тиротоксикоз

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Данилова Л.И. – идеология и дизайн обзора, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Короленко Г.Г. – обзор публикаций по теме статьи, оформление; Лущик М.Л. – обзор публикаций по теме статьи, оформление.

Подана: 30.05.2022

Принята: 12.06.2022

Контакты: Larisa.dan@gmail.com, korolenko.g@gmail.com, maxim.lushchyk@gmail.com

Резюме

В статье представлен анализ проблемы амиодарон-индуцированного тиротоксикоза (АиТ), возникающего при лечении амиодароном нарушений сердечного ритма. Рассматриваются основные механизмы влияния амиодарона на щитовидную железу. Приводится классификация АиТ, необходимая для выбора дальнейшей тактики лечения. Сопоставляются особенности клинической картины АиТ 1-го, 2-го и смешанного типов. Описываются лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие провести дифференциальный диагноз между АиТ 1-го типа и АиТ 2-го типа. Особое внимание уделяется вопросам лечения пациентов при развитии амиодарон-индуцированных типов тиротоксикоза. Затрагивается актуальный и дискуссионный вопрос о возможности продолжения терапии амиодароном и/или его повторного назначения при неэффективности других антиаритмических препаратов. Освещаются подходы к кратковременному назначению амиодарона для купирования пароксизмального нарушения ритма при АиТ 2-го типа. Обсуждается также назначение амиодарона, если имеет место экстренная кардиологическая ситуация.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированные тироидные дисфункции, амиодарон-индуцированный тиротоксикоз, нарушение ритма сердца, тироидэктомия, щитовидная железа, продолжение терапии амиодароном, повторное назначение амиодарона

Danilova L.¹, Korolenko G.², Lushchik M.¹

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Clinical Hospital No. 10, Minsk, Belarus

Amiodaron-Induced Thyrotoxicosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Danilova L. – concept and design of the review, conclusions, approval of the manuscript for publication; Korolenko G. – review of publications on the topic of the article; Lushchik M. – review of publications on the topic of the article.

Submitted: 30.05.2022

Accepted: 12.06.2022

Contacts: Larisa.dan@gmail.com, korolenko.g@gmail.com, maxim.lushchik@gmail.com

Abstract

The article presents analysis of the problem of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) which develops in amiodarone-treated patients. The effects of amiodarone on the thyroid gland are considered. The classification of amiodarone-induced thyrotoxicosis, necessary for the choice of treatment strategies, is given. The peculiarities of the clinical picture of AIT 1, AIT 2 and Mixed/Unidentified form of AIT are highlighted. Laboratory and instrumental criteria of differentiating between type 1 and type 2 AIT are described. Special attention is paid to the treatment of patients with amiodarone-induced types of thyrotoxicosis. Disputable questions of continuation of amiodarone treatment and/or amiodarone reintroduction when other antiarrhythmic drugs prove to be ineffective are considered. Approaches to short-term administration of amiodarone for paroxysmal arrhythmias blockade in type 2 AIT are highlighted. Amiodarone administration is discussed in an emergency cardiac situation.

Keywords: amiodarone, amiodarone-induced hypothyroidism, amiodarone-induced thyroid dysfunctions, heart rhythm disorders, thyroidectomy, thyroid gland, continuation of amiodarone treatment, amiodarone represcription

■ ВВЕДЕНИЕ

Более полувека амиодарон остается одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов третьего класса, используемых в кардиологической практике, с широким спектром антиаритмического действия [1]. При приеме амиодарона у части пациентов развивается тиреоидная дисфункция, что становится серьезной клинической проблемой при принятии решения о целесообразности продолжения приема или отмены препарата, особенно когда он назначается по жизненным показаниям.

Амиодарон представляет собой жирорастворимое производное йодированного бензофурана с признанной антиаритмической активностью. С внедрением чувствительных методов жидкостной хроматографии высокого давления были уточнены фармакокинетические характеристики препарата. Абсорбция амиодарона после перорального приема является неустойчивой и непредсказуемой, пероральная

биодоступность колеблется от 22 до 86%. В таблетке амиодарона – 200 мг, при этом 30% препарата составляет йод, до 65 мг йода доступно, абсорбируется из этого количества около 50%, то есть 32,5 мг йода доставляется в системный кровоток, что превышает суточную потребность в стабильном йоде более чем в 100 раз [2, 3].

Значительная часть препарата связывается с белками и липидами. Амиодарон отличается высокой липофильностью, вследствие чего накапливается во многих тканях, особенно в жировой и мышечной [2, 3]. Период полувыведения варьирует в зависимости от состава и продолжительности дозирования. В среднем период полувыведения при пероральной хронической терапии варьирует от 40 до 55 дней, однократная внутривенная доза имеет период полувыведения от 9 до 36 дней, а однократная пероральная доза имеет период полувыведения не менее 15 дней. Накопление амиодарона в различных органах и тканях может приводить к ряду побочных эффектов, среди которых фиброз легких, периферическая нейропатия, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона с гипонатриемией, тироидные дисфункции, изменения в роговице, гепато- и кардиотоксичность, нарушения светочувствительности [4–6].

После прекращения приема амиодарона его выведение из организма продолжается еще несколько месяцев. Поскольку препарат медленно накапливается в тканях и так же медленно выводится из них, концентрация йода в организме нормализуется только через 6–9–12 месяцев после его отмены. При длительном пероральном приеме амиодарона, когда создается тканевое депо, период полувыведения препарата и его метаболита дезэтиламиодарона достигает 100 дней и более. На настоящий момент отсутствуют убедительные доказательства в отношении фармакологической активности дезэтиламиодарона [5, 6].

Нарушение функции ЩЖ на фоне терапии амиодароном регистрируют у 15–25% пациентов. Согласно статистике, распространенность амиодарон-индуцированного гипотироза (АиГ) находится в пределах от 6% (в странах с низким потреблением йода) до 13% (в странах без йододефицита), АиТ обнаруживается у 0,003–25,0% пациентов [3, 6].

Тиротоксикоз на фоне приема амиодарона наиболее часто встречается у пациентов, проживающих в йододефицитных регионах, в то время как гипотироз чаще наблюдают в йодообеспеченных [3].

Тиротоксикоз может развиваться в первые месяцы лечения, через несколько лет терапии, а также через несколько месяцев после ее отмены. Между началом приема амиодарона и развитием тиротоксикоза может быть несколько лет [3].

Основные механизмы влияния амиодарона на ЩЖ

Большинство пациентов, которым проводится лечение амиодароном (обычно 200 мг/день), остаются эутироидными, даже если используются более высокие дозы (400 мг/день). Однако у всех пациентов, получавших амиодарон, наблюдаются ранние (при приеме менее 3 месяцев) и поздние (более 3 месяцев) изменения в тироидном статусе. Огромное содержание йода в амиодароне увеличивает содержание неорганического йодида в плазме в 40 раз и выведение йодида с мочой до 15 000 мкг в сутки. Благодаря эффекту Вольфа – Чайкоффа ЩЖ приспособляется к перегрузке йодом, подавляя организацию йода и снижая скорость продукции гормонов ЩЖ. Замедление синтеза тироидных гормонов является основной причиной

первоначального повышения концентрации тиротропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови и снижения уровня свободного тироксина (Т4св).

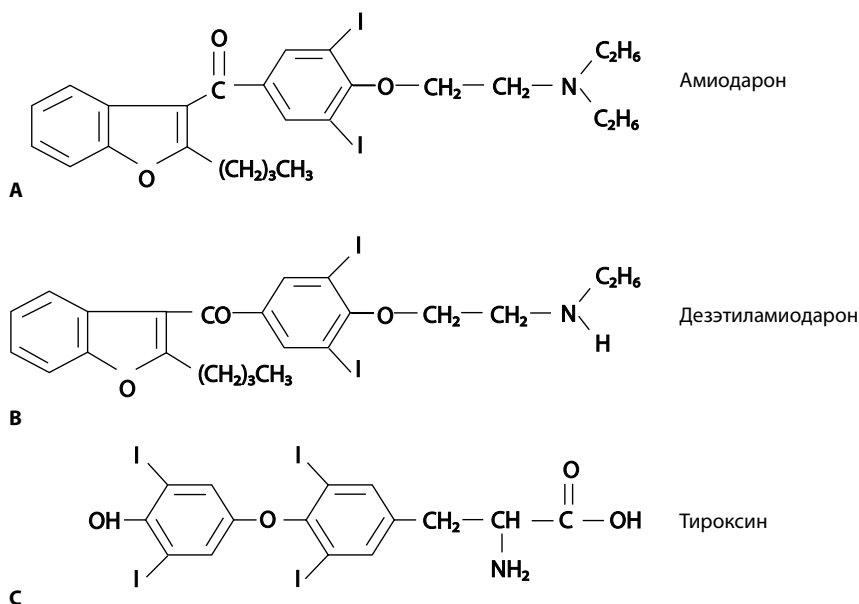
Далее из-за «ускользания» ЩЖ от этого феномена, по-видимому, вследствие уменьшения экспрессии белка – переносчика йода – натрий-йодного симпортера, блок устраняется, а синтез тироидных гормонов нормализуется. При патологии ЩЖ нарушаются процессы физиологической саморегуляции, что, возможно, приводит к утрате эффекта Вольфа – Чайкоффа и развитию дисфункции ЩЖ – чаще всего в виде АиГ.

При длительном приеме амиодарона функционирование системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» также подвержено изменениям. Это обусловлено несколькими механизмами:

1. Амиодарон подавляет активность 5'-дейодиназы 1-го типа в периферических тканях, уменьшает конверсию Т4 в Т3, что приводит к снижению сывороточного уровня свободного трийодтиронина (Т3св) и повышению уровня Т4св (эутироидная гипертироксинемия, которая встречается примерно у трети пациентов, получающих амиодарон) [4].
2. За счет подавления активности 5'-дейодиназы 2-го типа в гипофизе здесь же уменьшается образование Т3св, что сопровождается клинически незначимым повышением уровня ТТГ.

После 3 месяцев терапии достигается стабильное состояние, при этом уровень ТТГ в сыворотке возвращается к исходным значениям.

На рецепторном уровне, как полагают, амиодарон может выступать как агонист тироидных гормонов (см. рисунок) [3].



Снижение поступления Т3 в кардиомиоциты оказывает выраженный антиаритмический эффект за счет изменения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков. Длительное применение амиодарона приводит к значительному снижению плотности бета-адренергических рецепторов и снижению частоты сердечных сокращений [5–9].

Помимо вышеописанных эффектов амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон (desethyl-amiodarone), как полагают, обладают цитотоксическим действием на ЩЖ. Об этом свидетельствуют нарушение нормальной архитектоники тироидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети [10].

Классификация амиодарон-индуцированного тиротоксикоза

АиТ является наиболее грозным осложнением, которое возникает на фоне приема амиодарона. В зависимости от патогенеза выделяют два основных варианта амиодарон-индуцированного тиротоксикоза – АиТ 1-го типа и АиТ 2-го типа, а также смешанный вариант [11, 12].

При развитии АиТ 1-го типа ведущую роль играет избыток йода, высвобождаемого из препарата, что приводит к развитию йод-индуцированного гипертириоза с повышенным биосинтезом тироидных гормонов.

Первый тип амиодарон-индуцированного тиротоксикоза чаще развивается у лиц с исходной патологией ЩЖ, включая узловой зоб, разные варианты функциональной автономии или субклинический вариант аутоиммунного тиреоидита, болезнь Грейвса.

Развитие АиТ 2-го типа обусловлено деструктивными процессами в ЩЖ вследствие действия амиодарона и его метаболитов (форма деструктивного лекарственного тиреоидита) и выходом ранее синтезированных гормонов в системный кровоток.

Таблица 1
Особенности АиТ 1-го и 2-го типа [1]
Table 1
Common features of AIT 1 and AIT 2 [1]

Признак	АиТ 1-го типа	АиТ 2-го типа
Исходная патология ЩЖ	Да	Обычно нет
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток повышен	Гиперваскуляризация отсутствует
Поглощение радиоактивного йода	Низкое/нормальное/повышенное	Подавлено
Тироидные аутоантитела	Представлены, если АиТ обусловлен болезнью Грейвса	Могут присутствовать
Время начала после старта терапии амиодароном	В среднем 3 мес.	В среднем 30 мес.
Спонтанная ремиссия	Нет	Возможна
Последующий гипотироз	Нет	Возможен
Первая линия терапии	Антитироидные препараты	Пероральные глюкокортикоиды
Дополнительная терапия	Перхлорат натрия 1000 мг в сутки	Перхлорат натрия 1000 мг в сутки
Последующая окончательная терапия ЩЖ	Как правило, да	Нет

Обычно развивается у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ.

Дифференциальная диагностика АиТ 1-го типа и АиТ 2-го типа представлена в табл. 1.

При смешанном типе АиТ имеют место проявления как АиТ 1-го типа, так и АиТ 2-го типа. Как правило, смешанный вариант диагностируют исходя из клиники заболевания и ответа на лечение, в частности, отсутствия эффекта от монотерапии тиростатиками или монотерапии глюкокортикоидами, что и определяет целесообразность комбинированной схемы ведения [13]. В Европейском руководстве по ведению амиодарон-индуцированных тироидных дисфункций 2018 года в протокол лечения при обеих формах тиротоксикоза допускается введение перхлората натрия по 500 мг 2 раза в сутки [1].

Тип АиТ принципиально важно определить для прогнозирования длительности сохранения тироидной дисфункции и выбора тактики лечения.

Особенности клинической картины амиодарон-индуцированного тиротоксикоза

Клинические проявления АиТ разнообразны и в целом аналогичны проявлениям тиротоксикоза, вызванного любой другой причиной. Однако следует учитывать, что вследствие наличия у амиодарона бета-блокирующего эффекта симптомы тиротоксикоза, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия), могут отсутствовать. У лиц старших возрастных групп не редкость снижение массы тела наряду со смазанной иной симптоматикой тиротоксикоза.

Для АиТ характерно ухудшение течения сердечно-сосудистой патологии – усугубление нарушений ритма сердца, ишемии миокарда, учащение приступов стенокардии, появление или нарастание признаков сердечной недостаточности [14, 16].

Важной особенностью АиТ является очень высокий уровень тироидных гормонов при относительно умеренно выраженных клинических проявлениях.

Ухудшение течения аритмий у пациентов, принимающих амиодарон, является показанием для оценки функционального состояния ЩЖ.

Важно уточнить прием амиодарона в анамнезе, даже если терапия была прекращена много месяцев назад.

Для АиТ характерно развитие симптомов в любое время от начала терапии амиодароном и даже в течение 18 месяцев после ее отмены.

Лабораторные диагностические исследования

Диагноз АиТ у пациентов, получающих лечение амиодароном, базируется на повышенных значениях Т4св и супрессированных значениях ТТГ. Абсолютные уровни Т4св и Т3св не имеют диагностической ценности при дифференциальной диагностике АиТ 1-го типа и АиТ 2-го типа, хотя эти показатели могут быть выше при АиТ 2-го типа в случае массивной деструкции тироцитов [2].

Субклинический АиТ (низкие значения ТТГ и нормальная сывороточная концентрация Т4св и Т3св) не всегда является предшественником манифестного АиТ. Так, по данным S. Venjāmens и соавт., манифестный тиротоксикоз развился лишь у 16 (24,6%) из 65 пациентов с субклиническим АиТ, у остальных 49 из 65 в течение 3,4 (0–16) года наблюдения функция ЩЖ не изменялась [17].

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) часто выше диагностического порога при АиТ 1-го типа, но их присутствие не позволяет проводить дифференциальную диагностику вариантов амиодарон-индуцированного тиротоксикоза, так как у части пациентов с АиТ 2-го типа, пусть и существенно реже, могут по мере развития заболевания регистрироваться диагностические концентрации указанных аутоантител [1].

Исследование антител к рецептору ТТГ (рТТГ), как правило, проводят для дифференциальной диагностики иммунных и неиммунных форм тиротоксикоза. Диагностические концентрации тиростимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ свидетельствуют в пользу иммунного тиротоксикоза при болезни Грейвса, но в случае сочетания болезни Грейвса с амиодарон-индуцированным тиротоксикозом как 1-го, так и 2-го типа их положительные сывороточные уровни и возможный анамнез болезни Грейвса или аутоиммунного тиреоидита говорят в пользу сочетанного генеза тиротоксикоза и не позволяют выделить АиТ типа 1 и АиТ типа 2 в качестве монопатологии. При использовании лабораторных наборов, определяющих все виды аутоантител к рТТГ (типа ТВII), которые преимущественно используются в клинических лабораториях нашей страны, умеренное повышение уровня таких антител может иметь место как при АиТ типа 1, так и АиТ типа 2. Аналогичная ситуация наблюдается с диагностическими концентрациями антител к тироглобулину, которые не являются строго тиреоидспецифичными и могут быть повышенными при любом воспалительном процессе в организме [18, 19].

В ряде центров оценивают сывороточные концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) для дифференциальной диагностики типов амиодарон-индуцированного тиротоксикоза. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови существенно повышено у пациентов с АиТ 2-го типа, в то время как при АиТ 1-го типа это повышение незначительно.

Таким образом, дифференциальную диагностику амиодарон-индуцированного тиротоксикоза типа 1 и типа 2 осуществляют на основании анамнестических данных, наличия или отсутствия исходного заболевания ЩЖ, тиреоидного аутоиммунитета (повышенные концентрации АТ-ТПО); в ряде случаев – результатов цитологии образцов ТАБ (деструктивный процесс при типе 2), величины повышения ИЛ-6 (многократно повышен при типе 2), реже – исходя из эффективности теста с натрия перхлоратом (300 мг в каплях 3 раза в день 3 дня – эффективен при типе 1) или медролом (96 мг одномоментно 1 раз в сутки в течение 3 дней – эффективен при типе 2). Ранее используемый для указанного теста калия перхлорат по 250 мг выведен из употребления [1].

Из-за липофильности амиодарона, позволяющей ему и его производным оставаться в жировой ткани на протяжении месяцев, развитие дисфункции ЩЖ может наступить как во время лечения, так и спустя длительное время после отмены терапии, что определяет целесообразность оценки тиреоидного статуса и исключения аутоиммунных и иных заболеваний ЩЖ (ТТГ сыворотки крови, при отклонении – исследование уровней Т4св и Т3св, антител к тиреоидной пероксидазе) у всех пациентов перед назначением терапии амиодароном, спустя 3 месяца после старта терапии, далее – каждые 3–6 месяцев во время лечения и через 6–12 месяцев после отмены препарата. Рекомендуется однократное исследование АТ-ТПО перед назначением амиодарона для оценки риска развития амиодарон-индуцированной дисфункции, включая АиГ. Предварительное обследование позволяет не только выявить наличие

клинической и субклинической тиреоидной патологии, но и прогнозировать возможное развитие тиротоксикоза или гипотироза после начала терапии [20–23].

Инструментальные диагностические исследования

Инструментальное исследование при доказанном клинически и лабораторно тиротоксикозе направлено на дифференциальный диагноз различных форм АиТ. Дифференциальная диагностика основана на нескольких инструментальных методах, поскольку ни один из них не позволяет выявить строго специфичные изменения.

Разноречивы данные об эффективности сцинтиграфии в дифференциальной диагностике АиТ 1-го и 2-го типов. К сожалению, результаты сцинтиграфии в большинстве клинических ситуаций не позволяют четко провести дифференциальную диагностику АиТ 1-го и 2-го типов, так как при АиТ 1-го типа может быть как классическая картина повышенного захвата радиофармпрепарата, так и картина отсутствия захвата, идентичная таковой при АиТ 2-го типа.

Несмотря на то что сцинтиграфия ЩЖ с использованием I^{123} -йодида натрия или I^{131} -йодида натрия является классическим тестом для дифференциальной диагностики тиротоксикоза, связанного с повышенной продукцией тиреоидных гормонов, это исследование становится малоинформативным в регионах с достаточным содержанием йода. У пациентов с АиТ 1-го типа, проживающих в таких регионах, захват йода ЩЖ всегда подавлен [1, 24]. Таким образом, сцинтиграфия ЩЖ имеет низкую диагностическую ценность для дифференциации АиТ 1-го типа от АиТ 2-го типа в областях с отсутствием выраженного хронического йодного дефицита.

В йододефицитных регионах при АиТ 1-го типа захват йода ЩЖ может быть не только повышенным, но и нормальным или сниженным [1]. Низкий захват йода или его отсутствие у пациента, проживающего в йододефицитном регионе, с высокой вероятностью указывает на АиТ 2-го типа [17]. На сегодняшний день снижение захвата I^{123} -йодида натрия в регионах с умеренным дефицитом йода может быть проявлением АиТ смешанного генеза [25].

Попытки найти наиболее информативный способ применения сцинтиграфии продолжают. Анализируют эффективность сцинтиграфии ЩЖ с $99mTc$ -пертехнетатом и с $99mTc$ -метокси-изобутил-изонитрилом ($99mTc$ -технетрилом). Сцинтиграфия с $99mTc$ -пертехнетатом обладает невысокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике АиТ 1-го и 2-го типов [26, 27]. Из-за высокого содержания йода в организме ЩЖ не захватывает или очень слабо захватывает $99mTc$ -пертехнетат (транспорт радиофармпрепарата в тироциты обусловлен активностью натрий-йодных симпортеров). В таких условиях определить причину отсутствия захвата (деструкция или блокада йодом) не представляется возможным.

На сегодняшний день более перспективной считают сцинтиграфию с $99mTc$ -технетрилом. Авторы уверяют, что данный метод позволяет не только провести дифференциальный диагноз между двумя типами АиТ, но и выделить смешанный вариант [2]. Появляется больше данных за использование $99mTc$ -технетрила, который захватывается тироцитами путем диффузии и аккумулируется в митохондриях (минуя натрий-йодный симпортер) [28].

Стандартное УЗИ ЩЖ, позволяющее быстро оценить ее объем, эхогенность паренхимы, наличие узловых образований, имеет низкую диагностическую ценность при АиТ. На сегодняшний день «золотым стандартом» в дифференциальной

диагностике двух типов АиТ остается цветная доплеровская сонография, с помощью которой оценивают васкуляризацию ЩЖ в режиме реального времени [25]. О деструктивном характере АиТ свидетельствует отсутствие гиперваскуляризации, несмотря на высокие концентрации свободных фракций тироидных гормонов [2, 26]. При АиТ 1-го типа чаще наблюдают увеличение объема ЩЖ, наличие одного или нескольких узловых образований, нормальную или повышенную скорость кровотока в ЩЖ. При АиТ 2-го типа размеры ЩЖ и наличие узловых образований имеют второстепенное значение. Важным диагностическим моментом является низкая скорость кровотока вплоть до его отсутствия.

Эффективность применения данного метода в значительной степени зависит от опыта в тиреодологии специалиста, проводящего исследование [25].

При наличии противоречащих друг другу признаков, полученных в результате скинтиграфии ЩЖ и УЗИ ЩЖ с доплеровским картированием, думают о смешанном варианте амиодарон-индуцированного тиротоксикоза.

Лечение пациентов с АиТ 1-го типа

Лечение пациентов с АиТ 1-го типа проводят с помощью тиростатических лекарственных средств. Высокие концентрации йода, накопленные в ЩЖ за счет приема амиодарона, определяют низкую эффективность обычных доз тиростатических средств. Необходимы более высокие суточные дозы тионамидов, чем в случае болезни Грейвса, а именно 40–60 мг метимазола или эквивалентные дозы пропилтиоурацила в течение более длительного, чем обычно, периода времени. Снижение дозы препаратов возможно не ранее 12–18 недель терапии [1, 4, 20].

Для повышения тиростатического действия тионамидов и более быстрого выведения избытка стабильного йода из организма, что позволяет быстрее корригировать амиодарон-индуцированный тиротоксикоз, в ряде стран широко используют перхлорат натрия в виде раствора – 21 капля соответствует 300 мг препарата (Иренат®) [1, 29]. Применяемые суточные дозы в 2–3 приема достигают 1000 мг [1].

После восстановления эутириоза обычно рекомендуют окончательное решение вопроса коррекции тироидной дисфункции, что позволяет в последующем безопасно использовать амиодарон, если это необходимо с кардиологической точки зрения.

При отсутствии данных, свидетельствующих о существовании деструктивного тироидита, то есть смешанного варианта АиТ, использование глюкокортикоидов при моноварианте АиТ – АиТ 1-го типа – не рекомендуют [1].

Лечение пациентов с АиТ 2-го типа

Таблетированные глюкокортикоиды являются препаратом выбора при АиТ 2-го типа. Начальная доза составляет 30 мг преднизолона (или эквивалентных доз других глюкокортикоидов). В тяжелых случаях АиТ 2-го типа может потребоваться длительный период лечения – 8–12 и более недель терапии с постепенной отменой препарата при нормализации свободных фракций тироидных гормонов [1]. Возможны схемы приема метилпреднизолона через день в дозе 1 мг на кг массы тела [20].

Лечение пациентов с АиТ смешанного типа

Пациентам с АиТ смешанного типа назначают комбинированную терапию глюкокортикостероидами и тиростатическими препаратами. Такая комбинация бывает

необходима в тех случаях, когда состояние пациента нестабильно и попытка достигнуть улучшения на монотерапии либо глюкокортикостероидами, либо тиростатиками неэффективна, что позволяет думать о смешанном варианте амиодарон-индуцированного тиротоксикоза.

В последние годы при решении вопроса о необходимости быстрой коррекции тиротоксикоза из-за тяжелого соматического статуса пациента прибегают к тотальной тиройдэктомии [1].

АиТ как неотложная ситуация

АиТ может представлять собой неотложное состояние, усугубляющее в большинстве случаев кардиальную патологию, особенно у пациентов с нарастанием тяжести сердечной недостаточности или злокачественными нарушениями ритма, предстоящими кардиохирургическими вмешательствами. Поскольку длительность медикаментозной терапии до достижения эутиреоидного состояния составляет, как правило, несколько месяцев – вплоть до года, за такой длительный промежуток времени кардиологические проявления основного заболевания могут стать неуправляемыми [30–32]. В большинстве случаев быстрое восстановление и стабильное поддержание эутироза должны быть достигнуты как можно скорее с целью минимизации негативных эффектов избытка тиреоидных гормонов на разные системы организма, включая сердце. С этой точки зрения все пациенты с АиТ должны рассматриваться как потенциально нуждающиеся в неотложной помощи [1, 6].

Опыт нашей кафедры и опубликованные данные нескольких центров Европы и США свидетельствуют о том, что лучшим методом быстрого достижения эутироза у данной группы пациентов в настоящее время является тотальная тиройдэктомия [33–35]. При рассмотрении возможности ее проведения важен мультидисциплинарный подход с участием кардиологов, эндокринологов, кардио- и тиреоидных хирургов, анестезиологов для оценки соотношения риска и пользы в каждом отдельном случае. Хирургическое вмешательство быстро восстанавливает эутироз и может улучшить сердечную функцию в течение 1–2 месяцев, тем самым снижая риск летального исхода [33].

Хирургическое лечение (тиройдэктомия)

Помимо экстренной тиройдэктомии при АиТ может иметь место плановое хирургическое лечение. У пациентов, которым амиодарон будет необходим в дальнейшем, целесообразно своевременное планирование тотальной тиройдэктомии с продолжением тиростатической терапии и приема амиодарона. Тиройдэктомия оправдана в клинических случаях развития побочных эффектов медикаментозной терапии [1].

Лечение радиоактивным йодом

При АиТ 2-го типа терапия радиоактивным йодом нецелесообразна из-за отсутствия его захвата разрушенными тироцитами [1].

При АиТ 1-го типа перегруженная йодом ЩЖ, как правило, не поглощает адекватные количества радиоактивного йода. Кроме того, существует риск потенцирования гипертироза с последующими негативными последствиями для сердца [1].

Терапия радиоактивным йодом может рассматриваться как радикальное лечение гиперфункции ЩЖ у пациентов с АиТ 1-го типа после разрешения йодной нагрузки либо в редких случаях наличия захвата радиофармпрепарата [1].

Можно ли продолжить прием амиодарона при развитии АиТ?

Вопрос о целесообразности продолжения лечения амиодароном при развитии АиТ до сих пор остается дискуссионным. Нередко контроль аритмии без амиодарона затруднен, несмотря на появление новых антиаритмических препаратов со сходным эффектом, но не содержащих молекул йода (дронедарон/dronedaron) [14].

Липофильность амиодарона обуславливает отсутствие улучшения после его отмены, поскольку препарат остается в организме в течение не менее полугода после прекращения его приема. Кроме того, амиодарон ингибирует конверсию Т4 в Т3, в том числе и в сердечной ткани, и, как следствие, отмена препарата может привести к усилению тиротоксикоза и ухудшению течения аритмий.

В ходе ретроспективного исследования F. Vogazzi и соавт. (2011) [36] изучали влияние продолжения приема амиодарона или его отмены на частоту и периодизацию заболевания пациентов с АиТ 2-го типа. Исследователями ретроспективно были выявлены 83 пациента, у которых развился АиТ 2-го типа. Данные по каждому пациенту были получены из базы данных Пизанского университета за период с января 2003 г. по декабрь 2007 г. В ходе исследования были проанализированы результаты лечения 40 пациентов, разделенных на две группы: 1) группу AMIO-ON (n=8), в которой лечение амиодароном продолжалось во время терапии глюкокортикоидами; 2) группу AMIO-OFF (n=32), в которой лечение амиодароном было прекращено после установления диагноза тиротоксикоза [36].

Всем пациентам был назначен преднизолон в начальной дозе 0,5 мг/кг с постепенным увеличением дозы на 0,1 мг/кг через каждые 5–7 дней. Длительность наблюдения составила 38 месяцев.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что число пациентов, достигших нормализации тироидного статуса, было значительно меньше в группе AMIO-ON, чем в группе, где лечение амиодароном было приостановлено (группа AMIO-OFF). При этом в группе AMIO-ON в 2 случаях была выполнена тироидэктомия в связи с ухудшением течения кардиальной патологии.

Время начала нормализации тироидных гормонов было одинаково в обеих группах (24-й и 31-й день). Однако использование амиодарона при развитии АиТ 2-го типа на фоне приема преднизолона было сопряжено с увеличением времени для достижения эутироза (медиана для AMIO-ON 140 дней, для AMIO-OFF – 47 дней) и ухудшением кардиологического статуса.

K. Sato и соавт. проанализировали результаты лечения свыше 500 пациентов с угрожающими жизни аритмиями, которые лечились и наблюдались в течение 15 лет в институте сердца в Токио [37]. Более чем у 50 из них развился АиТ 2-го типа. Случаи АиТ 1-го типа в Японии, в отличие от целого ряда европейских стран, выявляются крайне редко, поскольку это страна с отсутствием йодной недостаточности.

Каждые 3 месяца пациентам, которым был прописан амиодарон, проводился контроль уровней Т3св и Т4св, а также ИЛ-6. При превышении пороговых значений Т3св, Т4св и ИЛ-6, снижении значений ТТГ ниже референсных показателей выставлялся диагноз АиТ 2-го типа и назначался преднизолон.

Лечение амиодароном было продолжено у большинства пациентов, за исключением тех, у которых был выявлен пневмофиброз как еще одно осложнение терапии амиодароном. Согласно полученным данным, из 40 пациентов с АиТ 2-го типа

Таблица 2
Преимущества и недостатки отмены амиодарона у пациентов с АиТ [1, 6]
Table 2
Advantages and disadvantages of amiodarone withdrawal in patients with AIT [1, 6]

Недостатки	Преимущества
Эффективный препарат для борьбы с угрожающими жизни аритмиями	Амиодарон и его метаболиты имеют длительный период полувыведения, в результате чего внезапное обострение сердечных симптомов маловероятно
Кардиопротективные свойства: блокирующее (антагонистическое) действие на β -адренорецепторы, ингибирование дейодирования Т4, блокада связывания Т3 с рецепторами гормонов щитовидной железы	Большой шанс для достижения эутироза и проведения окончательного лечения ЩЖ
Амиодарон и его метаболиты имеют длительный период полувыведения; таким образом, прекращение приема препарата может быть бесполезным, по крайней мере в краткосрочном плане	Продолжение приема препарата при АиТ 2-го типа связано с отсроченным достижением эутироза и более высокой вероятностью рецидива

на фоне продолжения приема амиодарона и успешной коррекции нарушенной функции ЩЖ рецидив АиТ развился только у 3.

Отмена амиодарона имела место только в случаях подтверждения АиТ 1-го типа.

Основной вывод этого исследования заключается в том, что в случае выявления субклинического тиротоксикоза при назначении амиодарона контроль тиреоидной функции должен быть ежемесячным для своевременного назначения преднизолона. При таком подходе течение выявляемого АиТ 2-го типа не было агрессивным и поддавалось быстрой коррекции.

В рекомендациях ЕТА имеются указания на то, что возможно продолжать прием амиодарона при угрожающих жизни аритмиях у пациентов с тяжелым заболеванием и плохим прогнозом для контроля жизнеугрожающих аритмий.

Преимущества и недостатки продолжения приема амиодарона у пациентов с АиТ представлены в табл. 2.

У пациентов с АиТ 2-го типа и не опасными для жизни аритмиями прием препарата можно продолжить, но это может быть связано с продлением периода, необходимого для достижения эутироза, и, возможно, с более высоким риском рецидива. Решение о продолжении или прекращении приема амиодарона должно быть индивидуализировано в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска и должно приниматься совместно специалистами-кардиологами и эндокринологами [1, 6].

Может ли прием амиодарона быть возобновлен у пациентов с предшествующим АиТ?

На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных возможности возобновления приема амиодарона. Повторный прием амиодарона пациентами с АиТ в анамнезе используют редко. На настоящий момент риск рецидива АиТ после возобновления приема амиодарона остается непредсказуемым.

В ретроспективное исследование, проведенное S. Maqdasу и соавт. на кафедрах кардиологии и эндокринологии университетской клиники Клермон-Ферран (Франция),

были включены 46 пациентов из 172 с АиТ в анамнезе, которые нуждались в повторном назначении амиодарона [38, 39]. Повторный прием амиодарона был обусловлен рецидивом желудочковой тахикардии у пациентов, которые не отвечали на другие антиаритмические препараты или у которых использование последних носило ограниченный характер из-за дисфункции левого желудочка, измененной фракции выброса, удлинённого интервала QT. Средняя продолжительность наблюдения после повторного введения амиодарона составила 6 лет. Из 46 пациентов, которым был повторно назначен амиодарон, 20 пациентов (44%) оставались эутиреоидными, у 12 пациентов (26%) развился АиГ, у 14 пациентов (30%) – АиТ.

Пациенты с АиТ 1-го или 2-го типа в анамнезе получали низкие дозы тионамидов в профилактических целях одновременно с повторным приемом амиодарона (24 человека). Они сравнивались с другой группой (22 пациента без профилактического приема тионамида).

Из 14 пациентов с рецидивирующим АиТ у 11 был тип 1 (79%). Преобладание АиТ 1-го типа связано с проблемой дефицита йода и зоба в европейском регионе (Франция). У 73% пациентов с АиТ 1-го типа, которые не получали для профилактики тионамиды, развился рецидив, по сравнению с 16% пациентов, принимавших тионамиды. Рецидив АиТ 2-го типа составил 18%.

Таким образом, S. Maqdasу и соавт. делают вывод о том, что прием амиодарона может быть продолжен или назначен повторно (если было прервано лечение) только у пациентов с АиТ 2-го типа [39].

Вопрос о возможности возобновления терапии амиодароном после купирования АиТ 1-го и 2-го типа медикаментозно по-прежнему остается нерешенным, в отличие от клинических случаев тотальной тиреоидэктомии, когда указанное антиаритмическое средство может назначаться без рисков тиреоидной дисфункции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АиТ представляет серьезную проблему как для специалистов-кардиологов, так и для специалистов-эндокринологов. Перед назначением амиодарона необходимо проведение лабораторного и инструментального исследования ЩЖ для сведения к минимуму риска возникновения АиТ 1-го типа. Классификация АиТ с выделением АиТ 1-го, 2-го и смешанного типа необходима для определения тактики ведения пациентов. Следует помнить о том, что в случае разноречивых данных лабораторного и инструментального исследований решение принимается в пользу смешанного типа АиТ и лечение проводится комбинацией глюкокортикоидов и тиростатиков. Терапия всех типов АиТ носит длительный характер в отличие от иных форм тиротоксикоза (болезнь Грейвса, функциональная автономия). В случае значительного ухудшения течения кардиальной патологии на фоне возникшего АиТ вопрос об экстренной тиреоидэктомии должен решаться безотлагательно. Профессиональная команда тиреоидных хирургов и анестезиологов с участием кардиологов и эндокринологов принимает решение о проведении тотальной тиреоидэктомии по жизненным показаниям.

Актуальным остается вопрос о возможности продолжения терапии амиодароном и/или его повторном назначении при неэффективности других антиаритмических препаратов. Большинство клиницистов выступают за обязательную отмену амиодарона в случае АиТ 1-го типа. Возобновление приема данного препарата

становится возможным после тиреоидэктомии. В случае АиТ 2-го типа возможно продолжение приема амиодарона или его повторное назначение при необходимости эффективного контроля аритмии. Однако следует принимать во внимание тот факт, что длительный прием амиодарона при подтвержденном АиТ 2-го типа неизбежно будет сопряжен с увеличением сроков лечения тиротоксикоза, наряду с продлением системных эффектов избытка тиреоидных гормонов. Данное обстоятельство, как правило, негативно сказывается на течении основного кардиального заболевания.

Дискутабельным остается подход к кратковременному назначению амиодарона для купирования пароксизмального нарушения ритма при АиТ 2-го типа, что связано с выраженной липофильностью препарата и его длительным персистированием в тканях. Обсуждается допустимость такого назначения, если имеет место экстренная кардиологическая ситуация. При необходимости продолжительного лечения амиодароном на перспективу рассматривают вопрос о плановой тиреоидэктомии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links T.P, Vanderpump M. (2018) 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *European thyroid journal*, vol. 7, no 2, pp. 55–66. doi: 10.1159/000486957
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. (2010) Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 95, no 6, pp. 2529–2535. doi: 10.1210/jc.2010-0180
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman L.E. (2001) The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine reviews*, vol. 22, no 2, pp. 240–254. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427
- De Leo S, Lee S.Y, Braverman L.E. (2016) Hyperthyroidism. *Lancet*, vol. 388, no 10047, pp. 906–918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6
- Perrone M.A., Babu Dasari J., Intorcchia A., Morgagni R. (2018) Efficacy and safety of dronedarone in patients with amiodarone-induced hyperthyroidism: a clinical study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 22, pp. 8502–8508.
- Marcelino G.P., Manuel C., Collantes C., Oommen J.K., Wang S., Baldassari H., Muralidharan R., Hanna A. (2019) Amiodarone-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone: A Case Report and Review of the Literature. *Pharmacology and Toxicology*, vol. 44, no 7, pp. 417–423.
- Basaria S., Cooper D.S. (2005) Amiodarone and the thyroid. *The American journal of medicine*, vol. 118, no 7, pp. 706–714. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028
- Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G., Olshansky B., Singh B. (2000) Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Archives of internal medicine*, vol. 160, no 12, pp. 1741–1748. doi: 10.1001/archinte.160.12.1741
- Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman L.E, Martino E. (2001) The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, vol. 11, no 5, pp. 511–519. doi: 10.1089/105072501300176471
- Poncin S., Gérard A.C., Boucquey M., Senou M., Calderon P.B., Knoops B., Lengelé B., Many M.C., Colin I.M. (2008) Oxidative stress in the thyroid gland: from harmlessness to hazard depending on the iodine content. *Endocrinology*, vol. 149, no 1, pp. 424–433. doi: 10.1210/en.2007-0951
- Leung A.M., Braverman L.E. (2012) Iodine-induced thyroid dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, vol. 19, no 5, pp. 414–419. doi: 10.1097/MED.0b013e3283565bb2
- Różycka-Kosmalka M., Michalak R., Kosmalki M., Ptaszyński P., Wrancik J.K., Zieleniewski W., Cygankiewicz I. (2016) Postępowanie kliniczne w poamiodaronowych zaburzeniach czynności gruczołu tarczowego [Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, vol. 40, no 235, pp. 46–52.
- Brooks M.J., Pattison D.A., Teo E.P., Price S., Gurvitch R. (2013) Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation. *Eur Thyroid J.*, vol. 2, no 1, pp. 65–67. doi: 10.1159/000345528
- Kato R., Ijiri Y., Hayashi T. (2021) Amiodarone, Unlike Dronedarone, activates inflammasomes via its reactive metabolites: implication for Amiodarone Adverse Reactions. *Chem Res Toxicol*, vol. 34, no 8, pp. 1860–1865. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00127
- Doyle J.F., Ho K.M. (2009) Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, vol. 84, no 3, pp. 234–242. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61140-3
- Cohen-Lehman J., Dahl P., Danzi S., Klein I. (2010) Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nature reviews. Endocrinology*, vol. 6, no 1, pp. 34–41. doi: 10.1038/nrendo.2009.225
- Benjamens S., Dullaart R., Sluiter W.J., Rienstra M., van Gelder I.C., Links T.P. (2017) The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *European journal of endocrinology*, vol. 177, no 1, pp. 9–14. doi: 10.1530/EJE-17-0018
- Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, Tanda M.L., Grasso L, Macchia E, Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Martino E. (2007) Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clinical endocrinology*, vol. 67, no 4, pp. 533–537. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x
- Tomisti L, Urbani C, Rossi G, Latrofa F, Sardella C, Manetti L, Lupi I, Marcocci C, Bartalena L, Curzio O, Martino E, Bogazzi F. (2016) The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of endocrinological investigation*, vol. 39, no 5, pp. 585–591. doi: 10.1007/s40618-015-0426-0

20. Danilova L.I. (2005) *Thyroid status and drugs. Diagnosis, differential diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunctions*. Thyroid Diseases and Associated Disorders. Nagasaki, Japan. 467 p., pp. 137–151.
21. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V., Olshansky B., Singh B., Collard H.R., Murphy E., Practice Guidelines Sub-committee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS) (2007) A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart rhythm*, vol. 4, no 9, pp. 1250–1259. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.020
22. Siddoway L.A. (2003) Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *American family physician*, vol. 11, no 68, pp. 2189–2196.
23. Trohman R.G., Sharma P.S., McAninch E.A., Bianco A.C. (2019) Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends in cardiovascular medicine*, no 29, vol. 5, pp. 285–295. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005
24. Daniels G.H. (2001) Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 86, no 1, pp. 3–8. doi: 10.1210/jcem.86.1.7119
25. Theodoraki A., Vanderpump M. (2016) Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clinical endocrinology*, vol. 84, no 2, pp. 172–176. doi: 10.1111/cen.12988
26. Loy M., Perra E., Melis A., Cianchetti M.E., Piga M., Serra A., Pinna G., Mariotti S. (2007) Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Acta radiologica*, vol. 48, no 6, pp. 628–634. doi: 10.1080/02841850701342138
27. Piga M., Cocco M.C., Serra A., Boi F., Loy M., Mariotti S. (2008) The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *European journal of endocrinology*, vol. 159, no 4, pp. 423–429. doi: 10.1530/EJE-08-0348
28. Wang J., Zhang R. (2017) Evaluation of ^{99m}Tc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The British journal of radiology*, vol. 90, no 1071, pp. 20160836. doi: 10.1259/bjr.20160836
29. Braverman L.E., He X., Pino S., Cross M., Magnani B., Lamm S.H., Kruse M.B., Engel A., Crump K.S., Gibbs J.P. (2005) The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 90, no 2, pp. 700–706. doi: 10.1210/jc.2004-1821
30. Yiu K.H., Jim M.H., Siu C.W., Lee C.H., Yuen M., Mok M., Shea Y.F., Fan K., Tse H.F., Chow W.H. (2009) Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 94, no 1, pp. 109–114. doi: 10.1210/jc.2008-1907
31. O'Sullivan A.J., Lewis M., Diamond T. (2006) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *European journal of endocrinology*, vol. 154, no 4, pp. 533–536. doi: 10.1530/eje.1.02122
32. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., LeRoy E.C., Vasan R.S. (2003) Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*, vol. 108, no 8, pp. 977–982. doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79
33. Tomisti L., Materazzi G., Bartalena L., Rossi G., Marchello A., Moretti M., De Napoli L., Mariotti R., Miccoli P., Martino E., Bogazzi F. (2012) Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 97, no 10, pp. 3515–3521. doi: 10.1210/jc.2012-1797
34. Pierret C., Tourtier J.P., Pons Y., Merat S., Duverger V., Perrier E. (2012) Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for pre-operative medical preparation? *The Journal of laryngology and otology*, vol. 126, no 7, pp. 701–705. doi: 10.1017/S0022215112000722
35. Kaderli R.M., Fahrner R., Christ E.R., Stettler C., Fuhrer J., Martinelli M., Vogt A., Seiler C.A. (2016) Total Thyroidectomy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis in the Hyperthyroid State. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, vol. 124, no 1, pp. 45–48. doi: 10.1055/s-0035-1565094
36. Bogazzi F., Bartalena L., Tomisti L., Rossi G., Brogioni S., Martino E. (2011) Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 96, no 11, pp. 3374–3380. doi: 10.1210/jc.2011-1678
37. Sato K., Shiga T., Matsuda N., Onoda N., Takano K., Hagiwara N., Kasanuki H. (2006) Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocrine journal*, vol. 53, no 4, pp. 531–538. doi: 10.1507/endocrj.k06-027
38. Maqdasy S., Batisse-Lignier M., Auclair C., Desbiez F., Citron B., Thieblot P., Roche B., Lusson J.R., Tauveron I. (2016) Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence after amiodarone reintroduction. *The American journal of cardiology*, vol. 117, no 7, pp. 1112–1116. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.003
39. Maqdasy S., Benichou T., Dallel S., Roche B., Desbiez F., Montanier N., Batisse-Lignier M., Tauveron I. (2019) Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: update and review of the literature. *Annales d'endocrinologie*, vol. 80, no 1, pp. 54–60. doi: 10.1016/j.ando.2018.05.001