

Амиодарон и щитовидная железа

Расширенный реферат статьи Jabrocka-Hybel A., Bednarczuk T., Bartalena L., et al. Amiodarone and the thyroid // Endokrynol Pol. 2015; 66: 176–86.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

Амиодарон — производное бензофурана, в состав которого входит большое количество йода, у 15–20 % пациентов приводит к развитию нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). Амиодарон может вызвать развитие как гипотиреоза (АмиГ, амиодарон-индуцированный гипотиреоз), так и тиреотоксикоза (АмиТ, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз). Лечение манифестного АмиГ подразумевает назначение заместительной терапии L-тироксинам (L-T₄) и, как правило, не требует отмены амиодарона. Есть два основных типа АмиТ: 1 тип, истинный йод-индуцированный гипертиреоз, и 2 тип, деструктивный тиреоидит. Вместе с тем выделяют АмиТ смешанного/неуточненного генеза, в развитии которого участвуют оба механизма. АмиТ 1 типа развивается, как правило, у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ; АмиТ 2 типа — при исходно нормальной железе. Препаратами первого ряда при лечении пациентов с АмиТ 1 типа служат тиреостатики, а при лечении пациентов с АмиТ 2 типа — глюкокортикоиды. Эффективность терапии нередко зависит от объема щитовидной железы и тяжести тиреотоксикоза.

Амиодарон является наиболее часто используемым антиаритмическим препаратом в мире [1]. Амиодарон, антиаритмический препарат класса III, был разработан четыре десятилетия назад в качестве вазодилатирующего и антиангинального средства [1]. Его антиаритмические свойства были признаны в 1969 г., и в 1985 г. он был одобрен FDA как препарат для лечения рецидивирующих угрожающих жизни желудочковых аритмий [2, 3]. В настоящее время амиодарон используется для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий.

Влияние амиодарона на функцию ЩЖ и метаболизм тиреоидных гормонов

Избыток йода

Амиодарон — производное бензофурана, характеризующееся сложными фармакологическими свойствами, по структуре он похож на молекулы тиреоидных гормонов, содержит приблизительно 37 % йода [4, 5]. Таким образом, пациент, принимающий амиодарон в стандартной дозе 200 мг в день, получает около 75 мг органического йода каждый день, что значительно пре-

вышает рекомендуемую суточную дозу йода (150–200 мкг). Дальнейшее дейодирование обеспечивает около 6 мг свободного йода в день [6, 7]. Остается неясным, что играет ключевую роль в изменении функции ЩЖ — сам амиодарон или его основной метаболит дезэтиламиодарон (ДЭА). Амиодарон метаболизируется с образованием ДЭА при участии цитохрома P4503A (CYP3A); и оба соединения характеризуются длительными периодами полувыведения, 40–58 дней и 36–61 день соответственно [8–10]. Длительные периоды полувыведения обусловлены накоплением препарата в различных тканях и органах, в том числе жировой ткани, печени, легких и в меньшей степени — почках, сердце, скелетных мышцах, ЩЖ [11]. В нормальной ЩЖ избыточное поступление йода сопровождается блокадой синтеза тиреоидных гормонов (эффект Вольфа-Чайкова). Затем, при нормальном ЩЖ, отмечается эффект ускользания.

Ингибирование конверсии T₄ в T₃
Хорошо известно, что влияние амиодарона на уровень тиреоидных гормонов в крови отчасти обусловлено воздействием на дейодиназы [12, 13]. Амиодарон ингибирует дейодирование T₄ (активность

дейодиназ D₁ и D₂). Это приводит к уменьшению перехода T₄ в T₃, снижению клиренса реверсивного T₃ (pT₃) и, как следствие, повышению pT₃ [14].

Сходство с T₃

Амиодарон и ДЭА по структуре сходны с T₃, и некоторые из их эффектов связывают с подавлением транспорта тиреоидных гормонов через плазматическую мембрану [15] и/или со связыванием с рецепторами тиреоидных гормонов [16, 17], а также, возможно, регуляцией транскрипции генов [18]. Кроме того, ДЭА является неконкурентным ингибитором связывания T₃ с рецептором TRβ [19]. Эти эффекты терапии амиодароном приводят к ряду изменений у пациентов в эутиреозе, сходных с таковыми при гипотиреозе, например некоторому транзиторному повышению уровня ТТГ [20]. Лечение амиодароном приводит к уменьшению экспрессии генов, чувствительных к тиреоидным гормонам, и генов миокарда, в том числе кальциевой АТФазы-2 сарко/эндоплазматической сети (SERCA2a) и тяжелой цепи миозина (αMHC) и увеличению — βMHC. Все эти изменения характерны для гипотиреоза [21, 22]. Кроме того, понижающая регуляция рецепторов ЛПНП в печени

приводит к увеличению уровня холестерина, что объясняется прямым влиянием амиодарона на экспрессию гена рецептора ЛПНП [23].

Деструкция тиреоцитов

Амиодарон и ДЭА оказывают прямое токсическое воздействие на тиреоциты, цитотоксичность может обусловлена также избыточным поступлением йода [24].

Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии амиодароном

Первым изменяется уровень ТТГ — он начинает увеличиваться в первые 48 часов, возрастая примерно в 2,7 раз к 10-му дню терапии [25]. В начале терапии развивается эффект Вольфа-Чайкова; уровни T_3 и T_4 в крови снижаются, однако позже (примерно через две недели) отмечается феномен «ускользания» — происходит существенное повышение уровней T_4 , rT_3 и свободного T_4 в крови, пик которых достигается через 10 недель терапии [11]. И наоборот, отмечается снижение уровня T_3 на ранних этапах лечения, примерно в тот же период. В течение трех месяцев достигается устойчивое состояние, характеризующееся поддержанием уровней общего и свободного T_4 , rT_3 в верхнем диапазоне референсных значений или чуть выше. После трех месяцев терапии уровень T_3 чаще остается в пределах нижних значений референсного диапазона, а ТТГ — у верхнего уровня нормальных значений. На фоне длительной терапии амиодароном может отмечаться снижение ТТГ [2] (табл. 1).

Нежелательные последствия длительной терапии амиодароном

Длительная терапия амиодароном сопровождается риском развития ряда нежелательных явлений (табл. 2), в том числе достаточно часто развивающимися нарушениями функции ЩЖ [26]. У большинства

Таблица 1. Изменения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ у пациентов, длительно получающих амиодарон

	Ранние эффекты (< 3 месяцев)	Отсроченные эффекты (> 3 месяцев)
св T_4 и общий T_4	↑ 50 %	↑ на 20–40 % от исходных значений (возможно чуть выше референсных значений)
T_3	↓ 15–20 %	Остается в пределах низких/низко-нормальных значений
ТТГ	↑ 20–50 %, транзиторно	В норме

пациентов сохраняется эутиреоз, однако примерно у 15–20 % больных развиваются нарушения функции ЩЖ — от бессимптомных лабораторных изменений до явных нарушений, включая амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АМИГ) или амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ) [27]. Нарушение функции ЩЖ на фоне терапии амиодароном может произойти в любое время [28]. Таким образом, периодический контроль функции ЩЖ оправдан перед началом терапии, на фоне лечения и даже спустя 6–12 месяцев после

отмены амиодарона. Помимо нарушений функции ЩЖ, необходимо помнить о риске развития и других побочных эффектов терапии амиодароном (табл. 2) [29].

Оценка функции щитовидной железы на фоне терапии амиодароном

Исходно необходимо обследование, включающее:

- определение уровней ТТГ и св T_4 (при необходимости св T_3);

Таблица 2. Нежелательные последствия терапии амиодароном

Система органов	Частота развития	Нежелательное явление
Щитовидная железа	15–20 %	Нарушение функции щитовидной железы, гипотиреоз и тиреотоксикоз
Сердечно-сосудистая система	< 10 %	Брадикардия (5 %), удлинение QT и редко двунаправленная тахикардия (< 1 %)
Органы дыхания	1–17 %	Липоидная пневмония (обычно протекает бессимптомно), токсическое действие амиодарона проявляется как пневмонит (0,1–1,6 %) (хронический кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки), легочный фиброз и очень редко респираторный дистресс-синдром
Кожа	≤ 75 %	Фотосенсибилизация (25–75 %), сероватая пигментация кожи (< 10 %), алопеция (< 10 %)
Печень	≤ 30 %	Отклонения лабораторных показателей функции печени (< 30 %), гепатит и цирроз (< 3 %)
Нервная система	3–35 %	Тремор, нарушения походки и когнитивные нарушения. Сенсомоторная полинейропатия (≤ 1 %), неврит зрительного нерва и нейропатия (≤ 1 %)
Глаза	≤ 100 %	Глаза (≤ 100 %) микроотложения в роговице (100 %) — обратимые при отмене препарата. Оптическая нейропатия и неврит зрительного нерва

- антитела к ткани щитовидной железы [антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)];

- ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ). Большинство эндокринных обществ не рекомендует рутинное УЗИ щитовидной железы, однако проведение этого исследования целесообразно в странах с большой распространенностью узловых образований, оно может способствовать выявлению или подтверждению аутоиммунного заболевания щитовидной железы.

Пациентам со сниженным (подавленным) ТТГ необходимо провести дообследование: определение уровня АТ к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) и скintiграфия ЩЖ [30]. У больных с субклиническим тиреотоксикозом (с функциональной автономией или болезнью Грейвса) целесообразно рассмотреть возможность радикальной терапии (терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии), если это допустимо с учетом имеющейся сердечно-сосудистой патологии

до начала терапии амиодароном. На фоне терапии амиодароном оценку функции ЩЖ следует проводить каждые шесть месяцев, не реже. Рекомендован контроль функции ЩЖ исходно, до начала терапии, через один и три месяца после начала лечения, а в дальнейшем с интервалом 3–6 месяцев.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз

АМИТ чаще развивается у мужчин, соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [31]. Обычно АМИТ развивается спустя несколько месяцев терапии амиодароном, но может развиваться в течение первых нескольких недель применения [32]. Время развития АМИТ определяется его типом: АМИТ 1 типа развивается в более короткие сроки по сравнению с АМИТ 2 типа (см. далее) [33]. Объем ЩЖ также определяет время возникновения АМИТ [33]. Кроме того, из-за длительного периода полувыведения амиодарона АМИТ также может

развиться спустя несколько месяцев после отмены препарата [34]. Выделяют два основных типа АМИТ. АМИТ 1 типа обычно возникает у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ, такой как болезнь Грейвса или узловой зоб. У этих пациентов поступление избыточной дозы йода в составе амиодарона приводит к увеличению синтеза тиреоидных гормонов и появлению истинного гипертиреоза (феномен йод-Базедова) [26].

АМИТ 2 типа развивается при исходно нормальной (возможно, несколько увеличенной) ЩЖ, когда прямое токсическое воздействие амиодарона (или йода) приводит к деструктивному тиреоидиту [24]. Гистопатологические исследования ЩЖ подтверждают наличие воспалительной реакции, о чем свидетельствует инфильтрация гистиоцитами, фолликулярной отек и фиброз [35]. В ряде случаев сложно отличить эти два варианта АМИТ. И причиной тиреотоксикоза может служить смешанный или неустановленный вариант (табл. 3).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика АИТ 1 и 2 типов

	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Предшествующая патология щитовидной железы	Есть	Нет (может быть небольшое увеличение объема щитовидной железы)
Механизм	Избыточная продукция тиреоидных гормонов (истинный гипертиреоз)	Деструктивный тиреотоксикоз
Распространенность	Чаще встречается в регионах йодного дефицита	Чаще встречается в регионах достаточного йодного потребления
Длительность приема амиодарона	Обычно короткий период (< 1–2 лет)	Обычно длительно (> 2 лет)
Морфология щитовидной железы	Многоузловой или диффузный зоб	Может быть небольшое увеличение объема щитовидной железы
Захват йода	Низкий/нормальный/повышенный	Низкий/отсутствует
МИБИ	Диффузное накопление	Отсутствие захвата
Соотношение T_4/T_3	Обычно < 4	Обычно > 4
Антитела к ткани щитовидной/АТ к рецТТГ	Присутствуют при болезни Грейвса	Обычно отсутствуют
Спонтанная ремиссия	Невозможна	Возможна
Ультразвуковое исследование	Диффузный или узловой зоб	Нормальная (гипоэхогенность ткани) ЩЖ (зоб небольших размеров)
Доплерография	Усиление кровотока	Кровоток снижен
Предпочтительная медикаментозная терапия	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Гипотирез в исходе	Не характерен	Возможен

В настоящее время наиболее часто развивается АмИТ 2 типа, на который приходится около 90 % случаев, с изменением тенденции на протяжении последних 20 лет. Причина не ясна, но можно предположить, что в последнее время пациентам перед назначением амиодарона чаще, чем раньше, проводят обследование для диагностики тиреопатий [35].

Клинические проявления АмИТ

Многие из симптомов АмИТ аналогичны проявлениям тиреотоксикоза другой этиологии, к типичным проявлениям относятся: снижение веса, непереносимость жары, усталость, мышечная слабость, олигоменорея, нервозность, раздражительность и тахикардия. Вместе с тем есть особенности АмИТ:

- АмИТ часто развивается в пожилом возрасте, может протекать со стертой клинической картиной и проявляться снижением аппетита, депрессией [36]. Более чем у 50 % пациентов старше 60 лет может быть лишь несколько симптомов тиреотоксикоза, среди которых наиболее распространенный — снижение веса;
- рецидивирование или утяжеление кардиальной патологии на фоне терапии амиодароном у пациента с ранее стабильным состоянием сердечно-сосудистой системы может быть первым признаком тиреотоксикоза [37, 38];
- многие пациенты с мерцательной аритмией принимают варфарин. Варфарин оказывает свое антикоагулянтное действие путем ингибирования витамин-К-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X. Фармакокинетика варфарина при развитии тиреотоксикоза не меняется, однако скорость деградации факторов свертывания, зависящих от витамина К, в этой ситуации возрастает, что приводит к потенцированию эффекта варфарина. Поэтому при необъяснимом изменении чувствительности к варфарину, требующем уменьшения дозировки препарата, необходимо исключить гипертиреоз [39, 40]. Амиодарон может

повлиять на метаболизм варфарина независимо от тиреотоксикоза; наличие сопутствующих генетических мутаций, влияющих на метаболизм варфарина (CYP2C9*3/*3, VKORC1*3/*3), может повысить риск передозировки [41]. Таким образом, у пациентов с АмИТ терапия варфарином начинается с малых доз с постепенным увеличением;

- несмотря на высокий уровень тиреоидных гормонов, течение АмИТ может быть малосимптомным, особенно в начале. Бессимптомное течение АмИТ может служить причиной ошибочного диагноза;

- с другой стороны, АмИТ может протекать с яркой клинической картиной, особенно у молодых пациентов, у которых клинические проявления будут сходны с проявлениями спонтанного гипертиреоза [25, 31, 42].

Дифференциальная диагностика АмИТ

Большинство авторов рекомендуют проводить дифференциальную диагностику двух типов АмИТ, так как подходы к лечению и эффективность проводимой терапии будут отличаться [42]. Ряд центров предполагают единый алгоритм лечения всех пациентов с АмИТ (начиная с тиамазола или с глюкокортикоидов). Подавленный ТТГ и повышенные уровни свТ₄ и свТ₃ характерны для обоих типов АмИТ. Повышение соотношения Т₄/Т₃ (> 4) характерно для деструктивного тиреоидита [43], но это незначимо для отдельных пациентов в силу того, что уровень свТ₄ в крови может возрастать значительно, чем уровень свТ₃ за счет ингибирования D₁ [35]. Определение антител к ткани ЩЖ (особенно антител к рецептору ТТГ) имеет значение в основном у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ, в частности с болезнью Грейвса [2]. Только у 8 % пациентов с АмИТ 2 типа обнаруживают повышение антител к ткани ЩЖ. У пациентов с эутиреоидной фазой хронического аутоиммунного тиреоидита амиодарон может спровоцировать

процесс деструкции, что приведет к развитию АмИТ 2 типа. Таким образом, обнаружение антител к ткани ЩЖ не всегда подтверждает АмИТ 1 типа [35, 44]. Использование других параметров, таких как интерлейкин-6, С-реактивный белок, тиреоглобулин, нецелесообразно [45].

Недавно в качестве метода диагностики была предложена скintiграфия щитовидной железы с [99mTc] 2-метоксиизобутилизонитрилом (МИБИ) [46]. В проведенном исследовании было показано диффузное накопление МИБИ у всех пациентов с АмИТ 1 типа, что свидетельствует о гиперфункционирующей ткани, и отсутствие захвата, что позволяет предположить наличие деструктивного процесса, при АмИТ 2 типа; у четырех пациентов с неопределенным типом АмИТ было отмечено небольшое повышение захвата МИБИ или его быстрое вымывание [46].

Данный метод является достаточно перспективным, но его диагностическая ценность должна быть подтверждена в более крупных исследованиях, и пока он не используется в клинической практике. По данным УЗИ при АмИТ 1 типа часто выявляют увеличение объема ЩЖ, гипозехогенность паренхимы и/или наличие узловых образований; при АмИТ 2 типа патологии ЩЖ, как правило, не выявляют, за исключением, возможно, небольшого увеличения объема. Вместе с тем УЗИ ЩЖ во многих случаях не позволяет поставить диагноз, так как увеличение объема / наличие узлов не позволяет определить тип АмИТ. При проведении доплерографии может отмечаться нормальная/повышенная васкуляризация (свидетельствующая о гиперфункции ЩЖ) в большинстве случаев АмИТ 1 типа или снижение/отсутствие васкуляризации (деструкция ЩЖ) при АмИТ 2 типа [47, 48]. Дифференциальная диагностика типов АмИТ имеет очень важное значение, так как определяет подходы к лечению. Сочетание нескольких методов позволяет повысить точность диагностики.

Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Развитие АмИТ сопровождается трехкратным увеличением риска крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами в эутиреозе, поэтому так важно своевременное лечение [38, 49, 50]. Вопрос о продолжении или прекращении терапии амиодароном достаточно сложный и решается индивидуально. Необходимо учитывать эффективность амиодарона в лечении жизнеугрожающих аритмий, тот факт, что у амиодарона длительный период полувыведения (и, следовательно, отмена препарата не повлияет сразу на функцию щитовидной железы), а также то, что амиодарон уменьшает конверсию T_4 в T_3 , и сразу после отмены амиодарона может отмечаться утяжеление симптомов тиреотоксикоза [38, 51]. Также следует отметить, что ДЭА связывается с внутриклеточными рецепторами T_3 и действует в качестве антагониста T_3 ; следовательно, у ряда пациентов будет целесообразно продолжить терапию амиодароном и назначить тиреостатические препараты [19].

АмИТ 1 типа

В основе терапии АмИТ 1 типа лежит назначение тиреостатических препаратов, в первую очередь тиамазола [14, 50, 52]. У пациентов, получающих амиодарон, ЩЖ содержит огромное количество йода и, как следствие, резистентна к действию тиреостатиков. Соответственно, могут потребоваться очень высокие стартовые дозы тиамазола, до 60 мг в сутки. Ранее отдавали предпочтение пропилтиоурацилу (ПТУ), так как он дополнительно снижает периферическую активность 5'дейодиназы. Однако недавно было опубликовано сообщение FDA о возможной гепатотоксичности ПТУ [53]. Пациентов, получающих высокие дозы тиамазола, необходимо информировать о возможности развития побочных эффектов, в частности угнетения костного мозга. С целью повышения восприимчивости ЩЖ к действию тиреостатиков назна-

чают перхлорат калия, который уменьшают поглощение йода ЩЖ, на период 2–6 недель. Не рекомендуется применять дозы более 1 г в сутки, что является достаточным для большинства пациентов, чтобы минимизировать неблагоприятные события, особенно в плане влияния на почки и костный мозг. Перхлорат уменьшает интратиреоидный запас йода за счет снижения поступления йода в ЩЖ и конкурентного ингибирования поглощения йода [7]. Глюкокортикоиды играют важную роль при тяжелых или смешанных формах.

После достижения эутиреоза при АмИТ 1 типа рекомендуется радикальная терапия — оперативное лечение или радиоiodтерапия (РИТ). Сроки лечения будут зависеть от тяжести тиреотоксикоза, эффекта от тиреостатической терапии, степени поглощения радиофармпрепарата. Радикальная терапия основного заболевания ЩЖ обеспечивает возможность возобновления приема амиодарона при необходимости, без риска рецидива тиреотоксикоза.

АмИТ 2 типа

При отмене амиодарона у части пациентов с АмИТ 2 типа в течение 3–5 месяцев после прекращения приема препарата восстановится и сохранится эутиреоидное состояние [44, 54]. У некоторых пациентов в исходе может развиваться гипотиреоз [54]. Течение АмИТ 2 типа может быть самолимитирующимся и, по мнению ряда авторов, продолжение терапии амиодароном не повлияет на эффективность лечения глюкокортикоидами [55]. Глюкокортикоиды показаны большинству пациентов с манифестным тиреотоксикозом. Начальная доза преднизолона составляет около 0,5–0,7 мг/кг массы тела в сутки с постепенным уменьшением дозы и отменой через три месяца [2]. Ответ на лечение часто достаточно быстрый, и половина пациентов излечиваются в течение примерно четырех недель [56]. Однако возможен замедленный ответ на терапию, что может быть обусловлено смешанным генезом АмИТ. Методом математического моделирования было рассчитано,

что эутиреоз в среднем должен достигаться после 40 дней терапии [56]. Тионамиды не являются терапией первой линии при лечении АмИТ 2 типа, так как в патогенезе нет избыточного синтеза тиреоидных гормонов. Согласно результатам недавно проведенного ретроспективного исследования, спустя примерно 6 недель терапии тиреостатиками более 85 % пациентов с АмИТ 2 типа оставались в состоянии тиреотоксикоза и только 24 % больных на фоне терапии преднизолоном [57]. Необходимо наблюдение этих пациентов в дальнейшем, поскольку возможен рецидив тиреотоксикоза, требующий повторной терапии [14, 50]. У части пациентов (до 17 %) в исходе может развиваться гипотиреоз, что будет зависеть от тяжести деструктивного процесса [44]. В большинстве случаев биохимические и клинические проявления тиреотоксикоза уменьшаются уже через несколько дней терапии глюкокортикоидами и полностью разрешаются в течение первого месяца [52]. Иопановая кислота — йодсодержащий препарат для холецистографии; он ингибирует активность дейодиназы 2 типа и иногда используется в течение короткого периода для лечения тиреотоксикоза [58]. Вместе с тем, в связи с развитием эффекта «ускользания» и возможностью рецидива тиреотоксикоза, длительное лечение этим препаратом или другими йодсодержащими контрастными препаратами не рекомендуется.

АмИТ смешанного/неуточненного генеза

В случае смешанного/неуточненного типа АмИТ целесообразно начать лечение сразу с комбинации тиамазола в дозе 40–60 мг в сутки и преднизолона 40–50 мг в сутки для достижения эутиреоза в более короткие сроки. Быстрый ответ на терапию свидетельствует о преобладании АмИТ 2 типа, и можно рассмотреть вариант отмены тиамазола. Недостаточный ответ на терапию будет свидетельствовать о преобладании АмИТ 1 типа. В этом случае может потребоваться постепенное снижение дозы преднизолона и продолже-

ние тиреостатической терапии. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов. При неэффективности проводимой терапии целесообразно рассмотреть возможность назначения перхлората, проведения РИТ или оперативного лечения [59]. Амиодарон-индуцированный деструктивный тиреоидит может развиваться у пациентов с имеющимся зобом, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику АМИТ 1 типа и АМИТ смешанного генеза. В этих случаях многие специалисты начинают терапию сразу с комбинации глюкокортикоидов и тиреостатиков [60]. По мнению ряда экспертов, терапия глюкокортикоидами у пациентов с кардиальной патологией сопряжена с определенными трудностями; соответственно, по их мнению, в случае АМИТ неуточненного генеза терапию целесообразно начать с тиамазидов в течение месяца и в случае недостаточной эффективности добавить глюкокортикоиды [61]. На наш взгляд, такая в некоторой степени выжидательная тактика может быть опасной для пациентов с тяжелой кардиальной патологией, у которых тиреотоксикоз должен быть купирован в кратчайшие сроки.

Терапевтические возможности

для пациентов с АМИТ тяжелого течения

Плазмаферез

Эффективность плазмафереза является по меньшей мере спорной [1]. Данный метод используется редко в силу кратковременного эффекта и высокой стоимости. Было высказано предположение, что проведение плазмафереза целесообразно при неэффективности медикаментозной терапии тиреотоксикоза. Плазмаферез позволяет быстро вывести йод и избыток тиреоидных гормонов ЩЖ из кровотока. Плазмаферез может играть роль у пациентов с АМИТ тяжелого течения, резистентных к медикаментозной терапии, перед проведением тиреоидэктомии и, возможно, у пациентов, кото-

рые нуждаются в постоянном применении амиодарона [62, 63]. По нашему мнению, у больных с нестабильной гемодинамикой плохой прогноз, связанный с проведением плазмафереза, особенно при утяжелении сердечной недостаточности на фоне длительного избытка тиреоидных гормонов и других побочных эффектов амиодарона. В Центре эндокринологии г. Кракова пациент с тяжелой формой АИТ после проведения плазмафереза умер из-за дыхательной недостаточности [64].

Тиреоидэктомия

Тиреоидэктомия не является методом первой линии при лечении АМИТ, особенно у пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Однако тиреоидэктомия может быть необходима при неэффективности других методов лечения [65–67]. По результатам недавно проведенных исследований было показано, что тиреоидэктомия может быть выполнена пациентам с АМИТ без тяжелых осложнений [68–71]. Вместе с тем это достаточно трудное решение, и оно должно приниматься опытными хирургами, кардиологами и эндокринологами. На наш взгляд, не стоит откладывать с проведением операции при ухудшении показателей гемодинамики [72]. Тиреоидэктомия обеспечивает быстрое восстановление эутиреоза, может способствовать улучшению сердечной функции и уменьшению риска смертности у пациентов с АМИТ и тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка [73].

Для уменьшения выраженности тиреотоксикоза перед операцией может быть проведен короткий курс лечения иопаноевой кислотой (в сочетании с тиреостатиками) [58] или плазмаферез. Для предотвращения повышения уровня T_3 в крови после отмены иопаноевой кислоты целесообразно продолжить ее прием в течение 7–10 дней после операции. Также при подготовке пациентов к тиреоидэктомии целесообразно назначение бета-блокаторов и глюкокортикоидов [65]. На наш взгляд, оперативное лечение является более эффектив-

ным и безопасным, чем плазмаферез. Хирургическое вмешательство может быть необходимо даже на ранних стадиях заболевания, особенно при тиреотоксическом кризе, когда быстрое достижение эутиреоза жизненно необходимо. В Клинике эндокринологии г. Кракова успешно была выполнена тиреоидэктомия нескольким пациентам с тяжелым, жизнеугрожающим АМИТ при неэффективности медикаментозной терапии. Предоперационная подготовка включала внутривенное введение тиамазола, глюкокортикоидов, применение перхлората и бета-блокаторов [64]. Оперативное лечение также показано при подозрении на злокачественное новообразование, при больших размерах зоба или наличии симптомов компрессии.

Терапия радиоактивным йодом

Терапия радиоактивным йодом РИТ, как правило, не проводится в связи с низким захватом радиоактивного йода при АМИТ [2, 74]. Однако, по данным открытого исследования, терапия радиоактивным йодом эффективна у пациентов с преобладанием АМИТ 1 типа [75]. Кроме того, по результатам еще одной работы, РИТ высокими дозами (29–80 мКи) у четырех пациентов с АМИТ 2 типа и низким захватом радиофармпрепарата (< 4 %) привела к восстановлению эутиреоза или развитию гипотиреоза [76]. При АМИТ 1 типа введение рекомбинантного человеческого ТТГ может способствовать увеличению поглощения радиоактивного йода щитовидной железой [77]. Этот рискованный подход, так как введение рекомбинантного человеческого ТТГ у этих больных может привести к длительному повышению уровня тиреоидных гормонов [78].

Эмболизация артерий щитовидной железы при АМИТ

У отдельных пациентов эмболизацию артерий ЩЖ можно рассматривать как альтернативный метод лечения, однако данные об эффективности и безопасности этого метода у пациентов с АИТ ограничены [79].

Спорные вопросы, связанные с АМИТ

Необходимо ли отменять или продолжать терапию амиодароном у пациентов с АМИТ?

Решение о возможности прекращения терапии амиодароном принимается совместно кардиологом и эндокринологом. С учетом состояния сердечно-сосудистой системы нередко отмена амиодарона невозможна. Поскольку амиодарон (и/или йод) является причиной развития тиреотоксикоза при АМИТ 2 типа, то отмена амиодарона может быть целесообразной. С другой стороны, из-за длительного периода полувыведения препарата [80] прекращение приема амиодарона может оказаться бесполезным — по крайней мере, в ближайшей перспективе. По данным ряда небольших исследований, продолжение приема амиодарона пациентами с АМИТ не повлияет на эффективность терапии тиреостатиками, глюкокортикоидами или комбинацией этих препаратов [59, 80, 81]. Также еще в одном исследовании было показано, что продолжение приема амиодарона не влияет на время нормализации уровня тиреоидных гормонов у пациентов с АМИТ 2 типа, получающих глюкокортикоиды [82]. Однако время достижения стойкого эутиреоза было значительно больше, и коэффициент выздоровления был ниже у пациентов, продолживших прием амиодарона, хотя отличия не были статистически значимыми, вероятно, из-за небольшого размера выборки [82]. Тот факт, что у пациентов, продолживших прием амиодарона, эутиреоз был достигнут позже, чем у пациентов, прекративших терапию амиодароном, противоречит идее, что продолжение терапии не влияет на исход лечения АМИТ. Еще одним аргументом служит тот факт, что частота рецидивов тиреотоксикоза была значимо выше у пациентов с АМИТ, продолжавших прием амиодарона [82]. Кроме того, у большинства пациентов, продолживших прием амиодарона, сердечно-сосудистая патология была более тяжелой по сравнению

с пациентами, прекратившими прием препарата. Таким образом, продолжении терапии амиодароном у пациентов с АМИТ 2 типа сопровождается более длительным временем восстановления эутиреоза [82]. Если состояние сердечно-сосудистой системы стабильное и достижение эутиреоза ожидается в короткие сроки (ориентировочно менее 40 дней), терапия амиодароном может быть прекращена и впоследствии, после восстановления эутиреоза, возобновлена. Если состояние сердечно-сосудистой системы нестабильно, то при необходимости прием амиодарона может быть продолжен. В последнем случае необходимо учитывать факт воздействия длительного избытка тиреоидных гормонов на сердце и возможность проведения тиреоидэктомии для быстрого купирования тиреотоксикоза [65, 69, 83]. Ситуация более сложная у пациентов с АМИТ 1 типа и с АМИТ смешанного/неуточненного генеза.

Возобновление приема амиодарона после перенесенного АМИТ

В настоящее время данных о влиянии возобновления приема амиодарона на ЩЖ у пациентов, ранее перенесших АМИТ, недостаточно. Согласно имеющимся данным, после перенесенного АМИТ 2 типа может развиваться гипотиреоз как спонтанно, так и под воздействием избытка йода [84, 85]. Спонтанное развитие гипотиреоза в отдаленной перспективе гораздо чаще отмечается у пациентов после АМИТ 2 типа, чем после подострого тиреоидита [86]. Если после возобновления приема амиодарона развивается гипотиреоз, то терапия амиодароном продолжается и назначается заместительная терапия L-T4.

Новые препараты: альтернатива амиодарону?

Разработано несколько препаратов, сходных по структуре с амиодароном, но только дронедазон зарегистрирован для лечения нарушений сердечного ритма. Дронедазон — производное бензофурана, имеющее структуру моле-

кулы, сходную с амиодароном, но в состав молекулы не входит йод. Следовательно, дронедазон характеризуется меньшей липофильностью, чем амиодарон, и гораздо более коротким периодом полувыведения (24 часа) [87]. Применение дронедазона не сопровождается риском развития нежелательных явлений со стороны ЩЖ, легких и нервной системы, характерных для амиодарона. Было проведено 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований II/III фазы по оценке эффективности дронедазона, с участием более чем 7000 пациентов [87, 88]. Было показано, что препарат эффективнее плацебо в отношении контроля ритма у пациентов с ФП (фибрилляцией предсердий) и в профилактике рецидивов ФП после кардиоверсии. Однако в прямом сравнительном исследовании с амиодароном с участием 504 пациентов было показано, что амиодарон эффективнее дронедазона в предупреждении рецидивов ФП [89]. Тем не менее дронедазон был одобрен FDA 2 июля 2009 г., так же как и National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) в 2010 г. [90]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 г., применение дронедазона не рекомендовано у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и/или фракцией выброса менее 35 %, а также у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Еще два препарата, сходные по структуре с амиодароном, Celivarone и Budiodarone, не зарегистрированы. Сведений о влиянии этих препаратов на функцию щитовидной железы недостаточно.

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АМИГ) в регионах с достаточным йодным потреблением встречается гораздо чаще, чем АМИТ [91]. По данным исследования SAFE-Trial, субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ 4,5–10 мЕд/л и нормальный уровень тиреоидных гормонов) был диагностирован у 25,8 % пациентов, получающих амиодарон, а манифестный гипотиреоз

(ТТГ > 10 мЕд/л) — у 5 % пациентов [28]. По-видимому, нет четкой зависимости между суточной или суммарной дозой амиодарона и риском развития АмИГ [92], хотя по данным ряда исследователей, заболеваемость АмИГ уменьшается до 5–10 % после длительного приема амиодарона (не менее года) [91, 92]. Хронический аутоиммунный тиреоидит является основным фактором риска для развития АмИГ и объясняет более частое развитие АмИГ у женщин (соотношение женщин к мужчинам — 1,5:1) [92]. Амиодарон может привести к прогрессированию хронического аутоиммунного тиреоидита за счет повреждения тиреоцитов [43]. Риск развития АмИГ в 14 раз выше при сочетании предшествующих антител к ткани ЩЖ и женского пола по сравнению с мужчинами без признаков аутоиммунной патологии ЩЖ [26, 92]. Вместе с тем АмИГ может спонтанно разрешиться, особенно у пациентов без предшествующей аутоиммунной патологии [93]. По данным клинических исследований, предикторами развития АмИГ являются уровень ТТГ > 1,4 мЕд/л исходно, фракция выброса левого желудочка менее 45 %, сахарный диабет [94, 95]. Следует помнить, что сама терапия амиодароном, даже в отсутствие гипотиреоза, ассоциирована с повышением уровня ТТГ и более низкими значениями свТ₃, брадикардией, а также повышением уровня общего холестерина и ЛПНП.

Клинические проявления

Симптомы АмИГ сходны с таковыми при гипотиреозе, не связанном с приемом амиодарона, к ним относятся сухость кожи, усталость, вялость, слабость, запоры, меноррагии, зябкость. Реже АмИГ ассоциирован с развитием почечной недостаточности, обратимой на фоне терапии L-T₄ и отмены амиодарона [27]. Гипотиреоз может развиваться как через две недели, так и через 39 месяцев после начала приема амиодарона [96].

Диагностика

Диагноз гипотиреоза обычно не вызывает трудностей и основан на выявлении повышенного уровня

ТТГ (> 10 мЕд/л) в сочетании с нормальным уровнем свТ₄ (субклинический гипотиреоз) или сниженным уровнем (манифестный гипотиреоз) [44, 92]. Низкий уровень общего или свободного Т₃ имеют гораздо меньшее значение, поскольку снижение Т₃ может отмечаться у пациентов с эутиреозом на фоне терапии амиодароном [26]. Иногда постановка диагноза вызывает затруднения, так как повышение уровня ТТГ в сочетании со сниженным свТ₄ и особенно свТ₃ может быть характерно для нетиреоидной патологии у пациентов с тяжелыми кардиальными или другими заболеваниями [44].

Лечение

Терапия амиодароном может быть продолжена, отмена амиодарона при АмИГ играет гораздо меньшую роль, чем при АмИТ. Если принято решение об отмене амиодарона, то решение вопроса о назначении L-T₄ может быть отложено [2]. При назначении заместительной терапии L-T₄ доза корректируется под контролем ТТГ [97, 98]. У многих пациентов без предшествующей патологии ЩЖ спустя 2–4 месяца после прекращения приема амиодарона восстанавливается эутиреоз. Известно, что амиодарон влияет на метаболизм тиреоидных гормонов, в связи с чем могут потребоваться более высокие дозы L-T₄ для достижения компенсации [99, 100]. L-T₄ не оказывает влияния на антиаритмические свойства амиодарона [101]. Решение о назначении заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе принимается индивидуально для каждого пациента.

Амиодарон и беременность

Согласно решению FDA, амиодарон отнесен к препаратам категории D. Результаты контролируемых исследований при беременности по препарату нет. Амиодарон может быть назначен во время беременности только в том случае, если нет альтернативы и польза превышает риск. Амиодарон и его метаболиты проникают через плаценту; поэтому в тяжелых случаях нарушений сердечного ритма у плода амио-

дарон может быть использован. В среднем соотношение концентрации препарата в пуповинной крови к концентрации в плазме крови матери составляет от 0,1 до 0,6. Имеются многочисленные сообщения, описывающие безопасность амиодарона во время беременности, однако описаны случаи развития врожденного зоба, гипотиреоза и гипертиреоза, брадикардии у плода, задержки роста и психомоторного развития [102–104]. Новорожденным, чьи матери принимали амиодарон во время беременности, необходимо провести полную оценку функции щитовидной железы. Кроме того, целесообразно проведение эхокардиографии плода всем беременным, получающим амиодарон. В обзоре 64 беременностей, при которых назначали амиодарон матери, было описано 11 случаев гипотиреоза, и только у двоих новорожденных была транзиторная гипотироксинемия [104]. Оценка развития нервной системы у детей с гипотиреозом выявила слабые аномалии, чаще напоминающие синдром нарушения невербальных способностей к обучению; однако эти особенности были также отмечены у некоторых младенцев с эутиреозом, подвергавшихся воздействию амиодарона, что позволяет предположить наличие прямого нейротоксического воздействия амиодарона в период эмбрионального развития [105]. В Канаде было описано 12 случаев применения амиодарона в период беременности: из 6 новорожденных, матери которых получали амиодарон в первом триместре, у одного был выявлен врожденный нистагм с синхронным дрожанием головы, у одного младенца — транзиторный неонатальный гипотиреоз (9 %) и у одного — транзиторный неонатальный гипертиреоз (9 %). Еще у одного ребенка, мать которого получала амиодарон начиная с 20-й недели беременности, была диагностирована задержка развития, гипотония, гипертелоризм и микрогнатия [106]. Амиодарон поступает в грудное молоко, поэтому необходимо отказаться от грудного вскармливания, если матери назначен амиодарон.

Выводы

1. Амiodарон — широко используемый антиаритмический препарат, характеризующийся высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса.

2. Применение недавно разработанных препаратов, сходных по строению с амiodароном, сопровождается меньшей частотой нарушений функции щитовидной железы, но и меньшей эффективностью.

3. Возможное развитие нарушений функции щитовидной железы на фоне применения амiodарона не должно служить противопоказанием к его использованию, если требуется его назначение.

4. Разумный подход к оценке состояния щитовидной перед началом терапии амiodароном (если терапия назначается не по экстренным показаниям) и в динамике позволяет выявить пациентов с повышенным риском нарушения функции щитовидной железы и способствует ее своевременному выявлению и лечению.

5. До начала терапии амiodароном необходимо провести следующее обследование: определение уровней ТТГ, свободного T_4 , АТ к ТПО, ультразвуковое исследование щитовидной железы. Пациентам с исходно сниженным уровнем ТТГ целесообразно провести дообследование до начала терапии амiodароном: определение уровня свободного T_3 , АТ к рецТТГ, сцинтиграфию щитовидной железы. ТТГ необходимо контролировать не реже одного раза в 6 месяцев на фоне терапии амiodароном и спустя 6–12 месяцев после прекращения терапии.

6. АмИТ остается диагностически и терапевтически трудной задачей для врача. Определение типа АмИТ в ряде случаев бывает затруднительным, что осложняет выбор метода лечения.

7. В большинстве случаев первой линией АмИТ является медикаментозная терапия. При подтверждении АмИТ 1 типа препаратом выбора служат тионамиды; при АмИТ 2 типа — глюкокортикоиды.

В случае АмИТ смешанного/неуточненного генеза может быть начата комбинированная терапия. Однако если необходимо быстрое восстановление эутиреоза и состояние пациента может ухудшиться на фоне тиреотоксикоза, как вариант лечения может быть выполнена тиреоидэктомия.

8. Вопрос о возможности продолжения или отмены амiodарона является достаточно сложным. Необходимо учитывать эффективность амiodарона в лечении жизненно опасных аритмий и возможное отрицательное воздействие длительного избытка тиреоидных гормонов.

9. Диагностика гипотиреоза обычно не вызывает затруднений, но необходимо учитывать возможность гормональных изменений, обусловленных тяжелой нетиреоидной патологией (синдром низкого T_3). Развитие АмИГ не требует отмены амiodарона.

Литература

1. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation // *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 300–305.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240–254.
3. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications // *JAMA* 2007; 298: 1312–1322.
4. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems // *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 115–126.
5. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment // *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563–568.
6. Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data // *Pol J Endocrinol* 2012; 63: 2–9.
7. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid // *Am J Med* 2005; 118: 706–714.
8. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R et al. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment // *Endocrinology* 2010; 151: 5961–5970.
9. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR et al. Amiodarone pharmacokinetics // *Am Heart J* 1983; 106: 840–847.
10. Nattel S, Talajic M, Fermini B et al. Amiodarone: pharmacology, clinical

actions and relationships between them // *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 266–280.

11. Melmed S, Nademanee K, Reed AW et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration // *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 997–1001.
12. Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease // *Thyroid* 2005; 15: 835–840.
13. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // *Endocr Rev* 2008; 29: 898–938.
14. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: A case series and brief review of literature // *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1548–1554.
15. Krenning EP, Docter R, Bernard B et al. Decreased transport of thyroxine (T_4), 3,3',5-triiodothyronine (T_3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT_3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs // *FEBS Lett* 1982; 140: 229–233.
16. Bakker O, van Beeren HC, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a noncompetitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone beta 1-receptor protein // *Endocrinology* 1994; 134: 1665–1670.
17. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone alpha 1-receptor protein // *Mol Cell Endocrinol* 1995; 112: 15–19.
18. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level // *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 59–64.
19. Honegger UE, Zuehlke RD, Scuntaro I et al. Cellular accumulation of amiodarone and desethylamiodarone in cultured human cells. Consequences of drug accumulation on cellular lipid metabolism and plasma membrane properties of chronically exposed cells // *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 349–356.
20. Goldschlager N, Epstein A, Naccarelli G et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone // *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741–1748.
21. 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: 695–702.
22. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart // *Endocr Rev* 2005; 26: 704–728.
23. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Amiodarone decreases gene expression of low density lipoprotein receptor at

- both the mRNA and the protein level // *Metabolism* 1998; 47: 1052–1057.
24. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone // *Endocrinology* 1994; 134: 2277–2282.
 25. Fiorini A. Monitoring thyroid function status in elderly patients on amiodarone // *Malta Med J* 2006; 18: 19–24.
 26. Newman CM, Price A, Davies DW et al. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy // *Heart* 1998; 79: 121–127.
 27. Harjai K, Licata A. Effects of amiodarone on thyroid function // *Ann Intern Med* 1997; 126: 63–73.
 28. Batcher EL, Tang XC, Singh BN et al., SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation // *Am J Med* 2007; 120: 880–885.
 29. Grabczak EM, Zielonka TM, Wiwała J et al. Amiodarone induced pneumonitis and hyperthyroidism: case report // *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 524–529.
 30. Zach M, Kryjjan K, Ambroziak U et al. Nadczynosc tarczycy po podaniu środków cieniujących zawierających jod // *Kardiologia* 2013; 71: 752–756.
 31. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function // *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34–41.
 32. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism: Assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy with propyluracil and perchlorate // *Aust NZ J Med* 1988; 18: 37–44.
 33. 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: 363–368. doi: 10.1530/EJE-14-0267.
 34. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone: A common source of iodine-induced thyrotoxicosis // *Horm Res* 1987; 26: 158–171.
 35. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E et al. Proportion of the type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 533–537.
 36. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy // *Surgery* 1993; 114: 1114–1119.
 37. Conen D, Melly L, Kaufmann C et al. Amiodarone induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome // *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2350–2355.
 38. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and the review of the literature // *Postgrad Med J* 1980; 56: 356–358.
 39. Lu Y, Won KA, Nelson BJ et al. Characteristic of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up // *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 947–952.
 40. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z et al. Complex-drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland // *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 107–113.
 41. Tomisti L, Del Re M, Bartalena L et al. Effects of amiodarone, thyroid hormones and CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin metabolism: a review of the literature // *Endocr Pract* 2013; 19: 1043–1049.
 42. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529–2535.
 43. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour flow-Doppler sonography // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 33–38.
 44. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L et al. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update // *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 340–348.
 45. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease // *Thyroid* 2003; 13: 643–648.
 46. Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 423–429.
 47. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E et al. Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Eur J Endocrinol Invest* 2003; 26: 635–640.
 48. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone induced thyrotoxicosis // *Thyroid* 1997; 7: 541–545.
 49. Yiu KH, Jim MH, Siu CW et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 154: 533.
 50. Leung PM, Quinn ND, Belchetz PE. Amiodarone induced thyrotoxicosis: not a benign condition // *Int J Clin Pract* 2002; 56: 44–46.
 51. Leger AF, Massin JP, Laurent MF et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases // *Eur J Clin Invest* 1994; 14: 449–455.
 52. 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: 2930–2933.
 53. Food and Drug Administration (2010). Propylthiouracil tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm209256.htm>
 54. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M et al. The various effects of amiodarone on thyroid function // *Thyroid* 2001; 11: 511–519.
 55. Franklyn JA, Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 662–666.
 56. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556–562.
 57. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757–3762.
 58. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy // *Surgery* 2002; 132: 1114–1117.
 59. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC et al. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Circulation* 2002; 105: 1275–1277.
 60. Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 812–818.
 61. Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 650–651.
 62. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K et al. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Intern Med J* 2004; 34: 369–370.
 63. Babic BK, Ljutic D, Brnic D et al. The Role of Plasmapheresis in the Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis // *Dialys Transplant* 2007; 36: 227–229.
 64. Kostecka-Matyja M, Motyka M, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Urgent thyroidectomy in a patient with severe amiodarone-induced hyperthyroidism // *Eur. Thyroid J* 2011; 0. Launching issue: 174, abstr. P245.
 65. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Is there a place for surgery? // *World J Surg* 1993; 17: 622–626.
 66. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience // *World J Surg* 2004; 28: 1083–1087.
 67. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease // *World J Surg* 2006; 30: 1957–1961.

68. Lorberboym M, Schachter P. Drug-induced thyrotoxicosis: the surgical option // *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 79–82.
69. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? // *World J Surg* 1998; 22: 537–542.
70. Franzese CB, Fan CY, Stack BC Jr. Surgical management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 565–570.
71. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease // *World J Surg* 2006; 30: 1957–1961.
72. Pierret C, Tourtier JP, Pons Y et al. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for preoperative medical preparation? // *J Laryngol Otol* 2012; 126: 701–705.
73. 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: 3515–3521.
74. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 433–438.
75. Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) // *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30: 209–214.
76. Gursoy A, Tutunacu NB, Gencoglu A et al. Radioactive iodine in the treatment of type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis // *J Natl Med Assoc* 2008; 100: 716–719.
77. Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 810–811.
78. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C et al. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 133–134.
79. Kaminski G, Jaroszuk A, Zybek A et al. The calcium-phosphate balance, modulation of thyroid autoimmune processes and other adverse effects connected with thyroid arterial embolization. *Endocrine* // 2013; 46: 292–299.
80. Uzan L, Guignat L, Meune C et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Drug Saf* 2006; 29: 231–236.
81. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 735–751.
82. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study // *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3374–3380.
83. Farwell AP, Abend SL, Huang SK et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *JAMA* 1990; 263: 1526–1528.
84. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone // *Arch Intern Med* 1993; 153: 886–892.
85. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1273–1277.
86. Bogazzi F, Dell’Unto E, Tanda ML et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis // *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 694–699.
87. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY et al. Dronedaron: an overview // *Ann Med* 2012; 44: 60–72.
88. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Kober L. Efficacy and safety of dronedarone: a review of randomized trials // *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 189–199.
89. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597–605.
90. NICE (2010) Dronedaron for the treatment of nonpermanent atrial fibrillation. NICE technology appraisal 197. Available at: www.nice.org.uk/guidance/TA197.
91. Martino E, Aghini LF, Bartalena L et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease // *Arch Intern Med* 1994; 154: 2722–2726.
92. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism // *Am J Med* 1991; 91: 507–511.
93. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS et al. Amiodarone-induced hypothyroidism. A common complication of prolonged therapy: a report of eight cases // *Arch Intern Med* 1985; 145: 1016–1019.
94. Ahmed S, Van Gelder IC, Weisfeld AC et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75: 388–394.
95. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases // *Clin Endocrinol* 1987; 26: 227–237.
96. Nademane K, Singh BN, Callahan B et al. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: Long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias // *Am J Cardiol* 1986; 58: 981–986.
97. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation* 2007; 116: 1725–1735.
98. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N.Engl. J. Med* 2001; 344: 501–509.
99. Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring // *Am Fam Phys* 2003; 68: 2189–2196.
100. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy // *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 175–184.
101. Polikar R, Goy JJ, Schlapfer J et al. Effect of oral triiodothyronine during amiodarone treatment for ventricular premature complexes // *Am J Cardiol* 1986; 58: 987–991.
102. Pavan-Senn CC, Nesi-Franca S, Pelaez J et al. Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy — two cases report and review of literature // *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52: 126–30.
103. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism // *J Perinatol* 2004; 24: 397–399.
104. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment // *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–130.
105. Magee LA, Nulman I, Rovet JF et al. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure // *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 261–265.
106. Magee LA, Downar E, Sermer M et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada // *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1307–1311.