

АМИОДАРОНОВЫЕ ТИРЕОПАТИИ ИЛИ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

О. Д. Королик, Ю. А. Янюшкина

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
кафедра госпитальной терапии, ВПТ**

Амиодарон – антиаритмик с высоким содержанием йода, широко применяемый в кардиологии. Длительный прием препарата приводит к ряду побочных эффектов, в частности является причиной амиодароновых тиреопатий. В статье рассмотрены причины тиреоидных осложнений на фоне приема амиодарона, изложены диагностические и лечебные алгоритмы в зависимости от вида амиодароновой тиреопатии.

Ключевые слова: амиодарон, амиодароновые тиреопатии, дисфункция щитовидной железы, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, амиодарон-индуцированный гипотиреоз.

В повседневной клинической практике достаточно часто мы сталкиваемся с ситуацией, когда лекарственные препараты, применяемые для лечения нетиреоидной патологии, значительно изменяют показатели функционирования щитовидной железы.

Влияние медикаментозных средств на щитовидную железу бывает недооценено, хотя многие группы препаратов способны воздействовать на секрецию тиреоидных гормонов, содержание связывающих белков, нарушать периферический метаболизм или поглощение их клетками-мишенями.

Препарат «Амиодарон» достаточно эффективный антиаритмик с доказанным влиянием на долгосрочный прогноз, подтвержденный многочисленными клиническими исследованиями, такими как EMIAT, CIDS, AVID и др.

Широкая область применения в кардиологии при терапии различных желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма, в том числе резистентных к действию других лекарственных средств по праву относит амиодарон к «золотому стандарту» антиаритмической терапии или к «аритмолитику».

Препарат принадлежит к III классу антиаритмических препаратов и обладает свойствами практически всех классов антиаритмиков (способен неконкурентно ингибировать α - и β -адренорецепторы, инактивировать калиевые каналы, быстрые натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов, обладает свой-

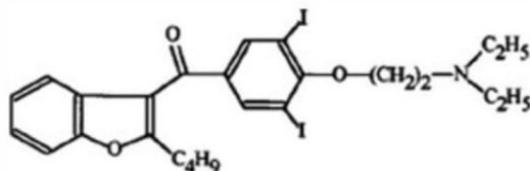
ствами антагонистов кальция и периферических вазодилататоров) [4, 10].

По химической природе, амиодарон относится к группе производных бензофурана и 37 % его молекулярного веса приходится на йод. Так, в одной таблетке амиодарона 200 мг содержится 75 мг йода. В процессе метаболизма таблетки высвобождается 6–9 мг неорганического йода [2]. Это более чем в 30–40 раз превышает суточную физиологическую потребность в йоде для взрослого человека, составляющую около 200 мкг. Препарат обладает структурным сходством с тиреоидными гормонами, но не имеет их свойств.

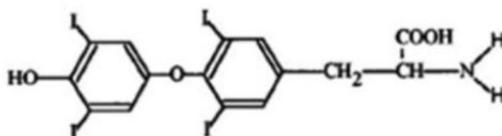
Однако, именно благодаря свойствам йода, входящего в препарат, достигается противоаритмический эффект, который реализуется за счет связывания с рецепторами к трийодтиронину (T_3) в кардиомиоцитах [2]. В результате длительного применения амиодарона существенно снижается плотность β -адренергических рецепторов, урежается частота сердечных сокращений. Кроме того, препарат имеет свойство кумулировать в различных органах – печени, легких, в меньшей степени в почках, скелетных мышцах, щитовидной железе, сердце, головном мозге, жировой ткани [6].

При длительном применении создается тканевое депо, вследствие чего период полувыведения составляет более 100 дней. Такая нагрузка йодом на щитовидную железу может привести к нарушению её функции.

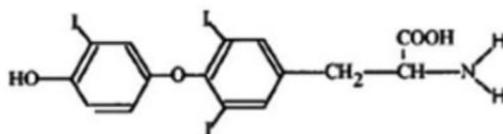
Структурное сходство амиодарона с тиреоидными гормонами



Амиодарон



Тироксин



Трийодтиронин

На фоне терапии амиодароном различают следующие виды тиреопатий:

а) тиреотоксикоз: 1-го типа, 2-го типа, смешанный;

б) гипотиреоз.

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз встречается от 6 % (в регионах с низким потреблением йода), до 26 % (в регионах без наличия йододефицита) и чаще у женщин пожилого возраста. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз преобладает при йодном дефиците (15–20 %) [12].

Для определения верной тактики ведения пациентов, длительно получающих амиодарон, принципиальным является определение в ходе диагностики типа возникшей тиреопатии. Пациенту показано проведение ряда исследований: определение ТТГ; определение свободных T_4 и T_3 . При измененном уровне ТТГ необходимо ультразвуковое исследование щитовидной железы; определение уровня антител к тиреопероксидазе.

Сцинтиграфия щитовидной железы целесообразна при подозрении на функциональную автономию (снижение уровня ТТГ, наличие узлового / многоузлового зоба); пункционная биопсия щитовидной железы показана

при наличии узлов, подозрении на новообразование [8].

Повторное определение уровня ТТГ необходимо выполнить через 3 месяца от начала терапии, а затем проводить каждые 6 месяцев. При нормальных показателях ТТГ мониторинг функции щитовидной железы осуществляется 1–2 раза в год, особенно у больных со структурно изменённой щитовидной железой [1].

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз возникает вследствие блокирования препаратом органификации йода и нарушения синтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе (эффект Вольфа – Чайкова) [2]. Лабораторно при обследовании отмечаются: снижение уровня свободного T_4 и повышение уровня ТТГ или изолированное повышение ТТГ при субклиническом гипотиреозе. При диагностике необходимо учитывать, что исследования уровня T_3 ненадёжно, поскольку у эутиреоидных пациентов, принимающих амиодарон, данный показатель может быть низким, а при гипотиреозе – в пределах нормы [8]. Объективно у пациентов обращают на себя внимание классические клинические признаки: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отёчный синдром, брадиаритмии [12].

Алгоритм лечения амиодарон-индуцированного гипотиреоза



Если при возникновении **амиодарон-индуцированного гипотиреоза** невозможно отменить амиодарон, лечение продолжают, а пациентам назначают заместительную терапию левотироксином (ЗТЛ) во всех случаях манифестного гипотиреоза, начиная с небольших доз (12,5–25 мкг утром натощак), увеличивая дозу с интервалом в 4–6 недель.

Исследование уровня ТТГ необходимо проводить 1 раз в 3 месяца. При субклинических формах гипотиреоза от приёма левотироксина можно временно воздержаться, особенно у пожилых пациентов с мониторингом тиреоидного статуса через 1–2 месяца, для выявления возможного прогрессирования гипотиреоза [10].

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа развивается при уже имеющейся фоновой патологии щитовидной железы (узловой зоб, болезнь Грейвса до манифестации, гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита) и предполагает йод-индуцированную стимуляцию синтеза тиреоидных гормонов.

С учетом базовой патологии результаты лабораторно-инструментальных исследований будут типичны для аутоиммунного заболевания щитовидной железы или ее функциональной автономии.

При **амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2-го типа** происходит лекарственное повреждение и разрушение тиреоцитов ис-

ходно интактной щитовидной железы, что соответствует деструктивному тиреоидиту (отсутствие антител к щитовидной железе, отсутствие / снижение васкуляризации при УЗИ, снижение накопления радиофармпрепарата при скинтиграфии) [3].

Смешанный вариант амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза включает деструктивный процесс в щитовидной железе и повышенную продукцию тиреоидных гормонов. Он должен быть заподозрен при наличии противоречащих друг другу диагностических тестов.

Клиническими проявлениями этих форм тиреотоксикоза являются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (декомпенсация сердечной деятельности, нарушения ритма), которые на начальных этапах могут быть замаскированы основной кардиальной патологией, а также у пациентов выявляются эмоциональная лабильность, тремор, нарушение сна.

Вследствие высоких сердечно-сосудистых рисков у пациентов, принимающих в качестве антиаритмической терапии амиодарон, при подтверждении любого из типов амиодарон-индуцированной тиреопатии, кардиологу необходимо рассмотреть вопрос **о потенциальной отмене амиодарона**.

Пациентам с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом должно проводиться **срочное лечение в любое время из-за повышенных рисков заболеваемости и смертности** [5].

Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Критерий	Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа	Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветное доплеровское картирование при ультразвуковом исследовании щитовидной железы	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Механизм развития патогенеза	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогично феномену йод-Базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани щитовидной железы
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровня св. Т ₃ , св. Т ₄ , антитела к рецепторам ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение св. Т ₄
Соотношение Т ₄ /Т ₃	Менее 4	Более 4
Сцинтиграфия с Тс99-МИБИ	Очаговое и диффузное накопление радиофармпрепарата	Захват радиофармпрепарата отсутствует
Лечение	Тиреостатики	ГКС как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йод-индуцированный тиреотоксикоз	Вероятен йод-индуцированный гипотиреоз

Методом лечения при амиодарон-индуцированной тиреопатии (*амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го типа*) в целях подавления избыточного синтеза тиреоидных гормонов является длительное назначение тиреостатиков [7]. Лечение проводят препаратами, блокирующими синтез тиреоидных гормонов – тионамидами. Суточная доза метимазола или тиамазола составляет обычно 40–60 мг в два приема, пропилтиоурацила – 400–600 мг (100–150 мг 4 раза в день).

Для быстрой нормализации функции щитовидной железы (особенно при тяжелом тиреотоксикозе, когда принято решение о тиреоидэктомии по жизненным показаниям) назначают карбонат лития. Он ингибирует протеолиз и уменьшает высвобождение из щитовидной железы уже синтезированных тиреоидных гормонов. Карбонат лития назначают в дозе 300 мг каждые 6–8 часов. Получить эффект удастся уже к концу 1-й – началу 2-й недели. Лечение карбонатом лития тиреотоксикоза назначается off-label; препарат осторожно применяют у больных с дисфункцией миокарда. После вос-

становления эутиреоза больным показана абляция щитовидной железы (оперативное лечение или радиоiodтерапия). Терапия радиоактивным йодом при *амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 1-го типа* может быть назначена не ранее, чем через 6–12 месяцев после отмены амиодарона [9].

При *амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2-го типа* показана инициация терапии глюкокортикостероидами, в случае тяжелого течения тиреотоксикоза – в комбинации с тионамидами [8]. Несмотря на то, что при *амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2-го типа* возможна спонтанная ремиссия, терапия необходима, так как развитие тиреотоксикоза сопровождается ухудшением имеющейся у больного сердечно-сосудистой патологии. Применяют преднизолон в дозе 30–40 мг в сутки длительностью 8–12 недель. Дозу уменьшают после нормализации периферических гормонов медленно, для снижения вероятности рецидива тиреотоксикоза.

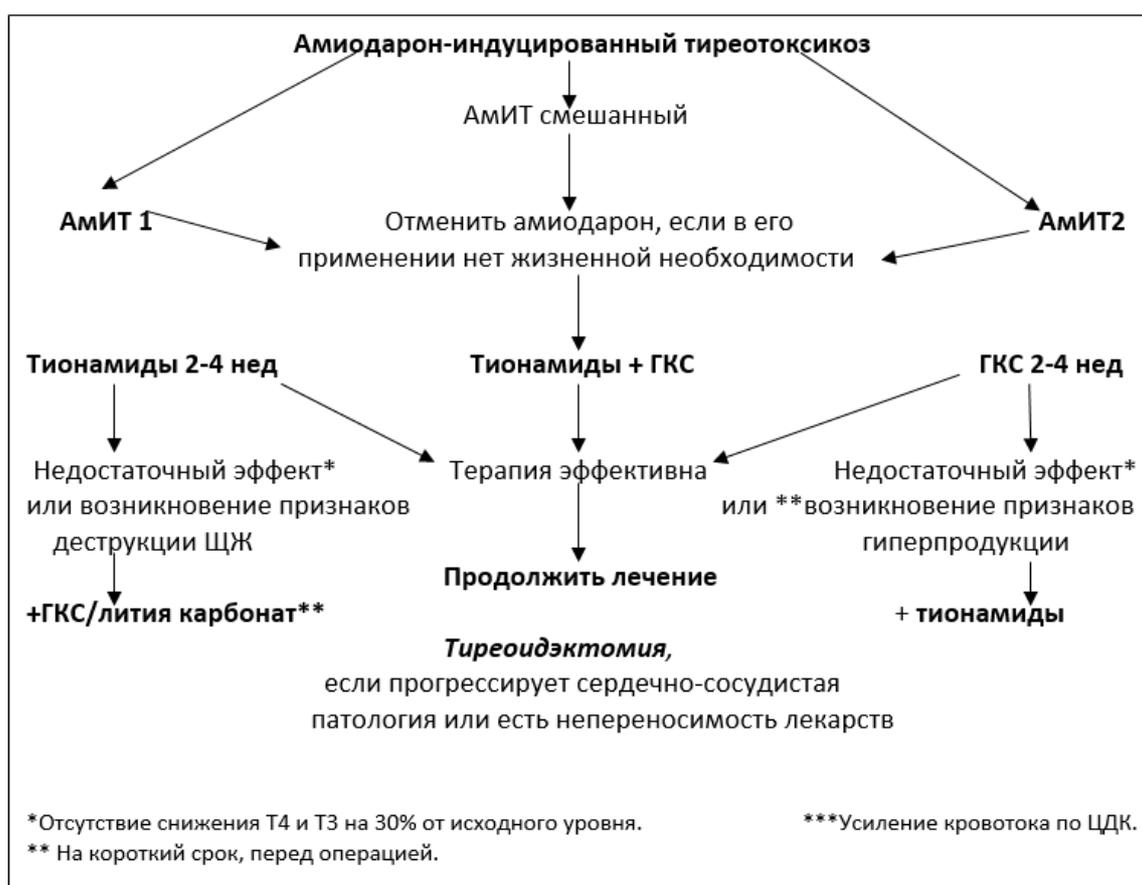
Хирургическое лечение показано при неэффективности длительной, более 6 месяцев,

медикаментозной терапии. При сохранении захвата радиофармпрепарата щитовидной железой возможна радиоiodтерапия [7].

При *смешанном типе* назначают комбинированную терапию тионамидами и преднизолоном в стандартных для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза дозах. Если после 2-недельного лечения уровень св. T_3 снижается более чем на 50 % от исходного, у боль-

ного, вероятно, *амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа*, следует отменить тионамиды и продолжить терапию преднизолоном. В случае повышения сывороточной концентрации св. T_3 более вероятным предполагается *амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа*, что ведет за собой отмену преднизолона и продолжение терапии тионамидами.

Алгоритм лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза



Длительность медикаментозной терапии до достижения эутиреоидного состояния у больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. Сохраняющийся в течение этого времени избыток тиреоидных гормонов может ухудшить течение основной сердечно-сосудистой патологии. Также назначение анти-тиреоидных препаратов связано с развитием побочных эффектов (гепатотоксичности и миелотоксичности), что является препятствием для продолжения лечения. Во всех этих случаях быстрое купирование тиреотоксикоза позволяет

улучшить течение сердечно-сосудистой патологии и уменьшить риск летальных исходов.

В тех случаях, *когда амиодарон назначается для лечения или профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма или отмена препарата невозможна по иным причинам (любые формы нарушений ритма, протекающие с тяжёлой клинической симптоматикой, устранить которые другими антиаритмическим препаратом не удаётся), а выполнение инновационных методов коррекции ритма сердца невозможно (радиочастотная абляция субстрата аритмии),*

медикаментозную терапию продолжают с одновременным решением вопроса о необходимости тиреоидэктомии [2, 7, 11].

Тиреоидэктомия проводится и в случае отсутствия эффекта и/или развития серьезных нежелательных побочных реакций медикаментозной терапии тиреотоксического синдрома и ухудшения симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы. Оперативное лечение в таком случае выполняется, несмотря на наличие у больного тиреотоксикоза, решение о необхо-

димости такого рода лечения принимается консилиумом в составе эндокринолога, кардиолога, хирурга, анестезиолога [9].

Тщательная диагностика состояния щитовидной железы перед назначением амиодарона, а также в динамике у пациентов, получающих амиодарон в течение длительного времени, особенно в дозах, превышающих 200 мг/сут., крайне необходима в связи с возможностью развития серьезных осложнений на фоне терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. – Текст : непосредственный / Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (10). – С. 901 – 905.
2. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа: особенности ведения пациентов. – Текст : электронный / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова, Л. В. Егшатын [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 25. – С. 8 – 11. – URL : https://umedp.ru/articles/amiodaronindutsirovannyu_tireotoksikoz_1_tipa_osobennosti_vedeniya_patsientov.html
3. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии – Текст : непосредственный / А. С. Ермолаева, О. А. Бякина, Ю. П. Сыч [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 47 (2). – С. 156 – 165.
4. **Дедов, И. И.** Эндокринология: национальное руководство. – Текст : электронный / И. И. Дедов ; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – С. 226. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970450833.html>
5. **Демидова, Т. Ю.** Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. Новости Европейской тиреоидологической ассоциации 2018 г. – Текст : непосредственный / Т. Ю. Демидова, Ю. С. Кишкович, Д. О. Ладыгина // РМЖ. – 2018. – № 11 (II). – С. 101 – 104.
6. **Лебедева, Е. А.** Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему. – Текст : непосредственный / Е. А. Лебедева, Ю. А. Яблонская, С. В. Булгакова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – № 13 (2). – С. 32.
7. **Мельниченко, Г. А.** Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. – Текст : : электронный / Г. А. Мельниченко, И. И. Ларина // Терапевтический архив. – 2018. – № 10. – С. 9. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-tireotoksikoza-differentsialnaya-diagnostika-i-lechenie>
8. **Петунина, Н. А.** Синдром тиреотоксикоза: подходы к диагностике и лечению. – Текст : непосредственный / Н. А. Петунина, Н. С. Мартиросян, Л. В. Трухина // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – № 5 – С. 44.
9. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. – Текст : непосредственный / Е. Н. Гринева, У. А. Цой, Т. Л. Каронова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – № 16 (2). – С. 12 – 24.
10. **Danzi, S.** Amiodarone-induced thyroid dysfunction. – Direct text / S. Danzi, I. Klein // Journal of intensive care medicine. – 2015. – № 30 (4). – P. 179 – 180.
11. **Tavares, M. B.** Thyroid function disorders induced by amiodarone. – Direct text / M. B. Tavares // Sa-lus. – 2016. – № 2 (2). – P. 39 – 47.
12. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. – Direct text / L. Tomisti, G. Materazzi, L. Bartalena [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – P. 3515 – 3521.