

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема «Амиодарон – индуцированные тиреопатии»

Выполнила: ординатор 1-го года
Гаманюк Полина Александровна
Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2021

Оглавление

Введение	3
Влияние амиодарона на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов.....	5
Побочные эффекты амиодарона (цит. по Naccarelli G.V. с модиф.).....	8
Эффекты амиодарона на состояние системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа у эутиреоидных пациентов (цит. по Ursella S.).	8
Нарушения функции щитовидной железы, ассоциированные с приемом амиодарона	9
Отличительные особенности амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза типов 1 и 2	11
Медикаментозное лечение.....	12
Хирургическое лечение.....	14
Заключение.....	15
Список литературы.....	17

Введение

Заболевания щитовидной железы – актуальная медико-социальная проблема. Особого внимания заслуживают изменения тиреоидного статуса как следствие неблагоприятных побочных реакций ряда препаратов. В список лекарственных средств, которые могут влиять на функционирование системы гипоталамус – гипофиз – ЩЖ, входят β -адреноблокаторы, препараты лития, глюкокортикоиды, йодсодержащие соединения, в т.ч. рентгенконтрастные препараты, и др. Среди них особого рассмотрения заслуживает амиодарон. Этот препарат широко применяется в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется доказанной эффективностью при жизнеопасных желудочковых и предсердных аритмиях; частота применения амиодарона среди всего арсенала антиаритмических средств достигает 24,1%. Это йодированное бензофурановое производное, по структуре близкое к тиреоидным гормонам. В связи с широким использованием амиодарона в клинической практике необходимо помнить о его возможных нежелательных эффектах, из числа которых к наиболее распространенным относятся изменения со стороны органа зрения, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной и нервной систем. Среди побочных эффектов амиодарона особую озабоченность вызывает нарушение функции щитовидной железы. Вместе с тем у большинства пациентов (около 80%), получающих амиодарон, сохраняется нормальная функция ЩЖ. Лечение этим препаратом может приводить к различным, порою непрогнозируемым нарушениям функциональной активности ЩЖ – от незначительных изменений до гипотиреоза или выраженного тиреотоксикоза (амиодарон-индуцированные тиреопатии – АИТ). Частота нарушений функции ЩЖ при такой терапии колеблется от 15 до 20%.

Указанные изменения чаще всего имеют преходящий характер, проявляются лишь лабораторными сдвигами и главное – не относятся к патологическим состояниям, требующим лечения. Однако в ряде случаев они могут сопровождаться клиническими проявлениями и оказывать существенное

влияния на состояние пациента и прогноз жизни. Наиболее серьезным и имеющим важное клиническое значение нарушением является тиреотоксикоз, при этом существуют два его типа. Из числа АИТ тиреотоксикоз чаще развивается в йододефицитных регионах, в то время как гипотиреоз – в районах с достаточным йодным обеспечением.

Влияние амиодарона на синтез и метаболизм тироидных гормонов

Считается, что часть антиаритмических, равно как и нежелательных эффектов, амиодарона могут быть обусловлены связыванием с внутриклеточными ядерными рецепторами ТГ. На клеточном уровне этот препарат действует как антагонист ТГ за счет структурного сходства с трийодтиронином (ТЗ). Наиболее активный метаболит амиодарона дизэтиламиодарон (ДЭА) действует как конкурентный ингибитор присоединения ТЗ к $\alpha 1$ -ТЗ-рецептору и как неконкурентный ингибитор $\beta 1$ -ТЗ-рецептора. Известно, что $\alpha 1$ -ТЗ-рецепторы находятся в основном в сердечной и скелетной мускулатуре, тогда как в печени, почках и мозге преобладают $\beta 1$ -ТЗ-рецепторы. Следовательно, при достаточной концентрации амиодарон действует как конкурентный ингибитор ТЗ, обуславливая развитие «местного» гипотиреоза в сердечной мышце. Уменьшение проникновения ТЗ в кардиомиоциты оказывает антиаритмический эффект за счет снижения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков. Однако другие лекарственные средства, которые блокируют внетиреоидную конверсию тетраiodтиронин (Т4) в ТЗ, не обладают антиаритмическим эффектом, а действие амиодарона не зависит от изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ).

Потенциальное воздействие амиодарона на ЦЖ обусловлено особенностями его молекулы. Препарат содержит 37,6% йода, 10% которого находятся в свободной форме, и при приеме 200 мг препарата в организм ежедневно поступает около 7,5 мг йода. При этом уровень неорганического йода в моче и плазме пациентов повышается в 40 раз. Иными словами, при назначении поддерживающей дозы амиодарона 200–600 мг пациент получает порядка 7–21 мг/сут свободного йода, что в 50–100 раз превышает оптимальную потребность в этом элементе (150–200 мкг).

Значительная часть препарата связывается с белками и липидами. Помимо высоких содержаний йода амиодарон отличается высокой липофильностью и большим объемом распределения (60 л), благодаря чему он накапливается во многих тканях (особенно в жировой). Биодоступность амиодарона после

перорального приема составляет 30–80%; препарат медленно накапливается в тканях и также медленно выводится, поэтому нормализация концентрации йода наблюдается только через 6–9 месяцев после его отмены. При длительном пероральном приеме амиодарона, когда создается тканевое депо, период полувыведения препарата и его активного метаболита ДЭА может достигать 100 дней, в среднем составляя $52 \pm 23,7$ и $61,2 \pm 31,2$ дня соответственно.

Длительный период полувыведения амиодарона повышает риск медикаментозных осложнений, при этом АИТ могут возникать спустя долгое время после отмены препарата. В недавнем исследовании авторы показали, что повышение соотношения ДЭА/ амиодарон в плазме отмечается при развитии тиреотоксикоза, а его снижение – при гипотиреозе, что доказывает превалирующую роль ДЭА при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе и может служить предиктором тиреоидной дисфункции.

Нормально функционирующая ЩЖ отвечает на поступление в организм большого количества йода развитием эффекта Вольфа–Чайкова, при котором блокируется органификация йодидов и образование тироксина и Т3 на молекуле тиреоглобулина. В результате этого блокирующего эффекта, длительность которого составляет 2–3 недели, повышается содержание ТТГ и снижается уровень Т4. А затем благодаря «ускользанию» от этого феномена за счет уменьшения экспрессии натрий-йодного симпортера концентрация йодидов в ЩЖ снижается, блок ликвидируется и синтез ТГ нормализуется.

При длительном приеме амиодарон влияет на функционирование системы гипоталамус–гипофиз–ЩЖ посредством нескольких механизмов:

- подавление активности 5'-дейодиназы 1-го типа и как следствие уменьшение конверсии Т4 в свободный Т3 в периферических тканях и конверсии реверсивного Т3 в 3,3'-дийодотиронин с итоговым снижением клиренса Т4 и реверсивного Т3;
- ингибирование захвата ТГ периферическими тканями;

- подавление активности 5'дейодиназы 2-го типа в гипофизе и как следствие – увеличение уровня ТТГ;
- подавление взаимодействия Т3 с клеточными рецепторами;
- снижение числа активных β -адренорецепторов, ослабление адренергических эффектов Т3;
- прямое токсическое действие на фолликулярные клетки ЩЖ.

Помимо этого, амиодарон и ДЭА могут выступать в роли конкурентных антагонистов Т3 в клетках сердца. Принято считать, что эти механизмы способствуют развитию эутиреоидной гипертироксинемии с повышенными уровнями общего и свободного Т4, реверсивного Т3 при нормальном или субнормальном содержании Т3. Необходимо иметь в виду, что указанные лабораторные сдвиги не сопровождаются признаками тиреотоксикоза и, соответственно, не требуют медикаментозной коррекции. На фоне длительного приема амиодарона может наблюдаться увеличение титра антител к тиреопероксидазе (ТПО) и тироглобулину. Кроме вышеописанных эффектов амиодарон и ДЭА оказывают цитотоксическое действие на ЩЖ. Экспериментальными исследованиями установлено, что амиодарон индуцирует апоптоз и оказывает цитотоксический эффект на клетки ЩЖ и значительная роль в этом принадлежит оксидативному стрессу. Синтез ТГ зависит от концентрации H_2O_2 , которая из-за высокой токсичности должна находиться в строгом соответствии с активностью антиоксидантных систем. В норме многие биохимически опасные процессы протекают на апикальной мембране тиреоцита, что позволяет ограничивать действие свободных радикалов и избегать клеточной деструкции. Однако при патологических состояниях происходит нарушение ферментативных систем и их компоненты становятся аномально активированными в цитоплазме, а это в свою очередь приводит к функциональным и морфологическим нарушениям в ЩЖ.

Побочные эффекты амиодарона (цит. по Naccarelli G.V. с модиф.)

Орган/система	Побочный эффект (%)
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия (6%). Атриовентрикулярная блокада, проаритмогенное действие (1%)
Легкие	Интерстициальный пневмонит (3–13%)
Желудочно-кишечный тракт	Анорексия, тошнота, нарушение вкуса (30–80%). Повышение уровня печеночных трансаминаз (до 50%)
Щитовидная железа	Нарушения функции: тиреотоксикоз, гипотиреоз (1–25%)
Орган зрения	Микроотложения в роговице (>90%) Фотофобия.
Нервная система	Тремор, нарушение сна, атаксия, невропатия (30%)
Кожа	Фотосенсибилизация (55–75%)

Эффекты амиодарона на состояние системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа у эутиреоидных пациентов (цит. по Ursella S.).

Показатель	Острые эффекты (≤12 недель)	Хронические эффекты (>12 недель)
Общий Т4, свободный Т4	↑ 50%	↑ 20–40% от исходного уровня
Общий Т3, свободный Т3	↓ 15–20%, остается на низконормальном уровне	Остается на низконормальном уровне
Реверсивный Т3	↑ >200%	↑ >150%
ТТГ	↑ 20–50%, преходящий характер, обычно	Норма

Нарушения функции щитовидной железы, ассоциированные с приемом амиодарона

Тиреотоксикоз как наиболее тяжелое осложнение, возникающее на фоне терапии амиодароном, часто развивающееся внезапно, представляет прямую опасность для жизни пациента. Развитие амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза может сопровождаться утратой антиаритмической активности препарата и приводить к рецидивам сердечных аритмий. Он развивается в 2–12% случаев применения амиодарона, риск его развития не зависит от кумулятивной дозы препарата. Важно отметить, что при этом нарушении функции ЩЖ не всегда есть корреляция между уровнями циркулирующих ТГ и клинической тяжестью тиреотоксикоза, что, по-видимому, связано с взаимодействием амиодарона и его активного метаболита ДЭА с рецепторами ТЗ.

Как уже было указано выше, обусловленный амиодароном тиреотоксикоз бывает двух типов, причем их дифференциальная диагностика зачастую проблематична. Тиреотоксикоз типа 1 чаще развивается на фоне исходно измененной ЩЖ (субклиническая форма болезни Грависа, узловой зоб с функциональной автономией) и формируется по механизму йодиндуцированного заболевания с чрезмерными синтезом и секрецией ТГ. Реже наблюдаются случаи тиреотоксикоза типа 1 у пациентов с ранее нормально функционирующей ЩЖ.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз типа 2 – следствие деструктивного тиреоидита с массивным разрушением фолликулов ЩЖ из-за токсического действия самого препарата. Эта форма тиреотоксикоза, как правило, развивается при отсутствии исходной патологии ЩЖ. Этот эндокринный орган обладает уникальной способностью депонировать в фолликулах большое количество ТГ. Считается, что такого количества ТГ достаточно для обеспечения организма на протяжении 2–3 месяцев. При амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе типа 2 избыток ТГ за счет массивной деструкции фолликулов ЩЖ попадает в системный кровоток,

обуславливая симптоматику заболевания и все типичные для него лабораторные сдвиги, при этом отсутствует увеличение синтеза ТГ. У пациентов, перенесших тиреотоксикоз типа 2, со временем может развиваться гипотиреоз, особенно в ответ на прием фармакологических доз йода.

Нередко первым признаком развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза служит ухудшение течения основного сердечно-сосудистого заболевания. В ряде случаев традиционные симптомы тиреотоксикоза (похудание, глазные симптомы, потливость, тремор пальцев вытянутых рук) могут быть выражены незначительно, особенно у лиц пожилого возраста. В клинической картине заболевания преобладают кардиоваскулярные нарушения, в т.ч. учащение приступов стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, рецидивы аритмий и ухудшение гемодинамики.

Дифференциальный диагноз между двумя типами амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза важен для выбора эффективной терапии. В дифференциальной диагностике помимо данных анамнеза, клинического осмотра пациента с пальпацией ЩЖ используются ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветным доплеровским картированием и сцинтиграфия ЩЖ.

Вызванный амиодароном тиреотоксикоз типа 1 характеризуется нормальным или повышенным кровотоком в ЩЖ, кроме того, при УЗИ отмечаются признаки узлового зоба и/или увеличение объема железы. При сцинтиграфии ЩЖ наблюдается повышенное накопление или, гораздо реже, нормальный и даже сниженный захват радиофармпрепарата (РФП). Поможет в постановке диагноза исследование антител к рецепторам ТТГ, которые могут выявляться при наличии субклинической формы болезни Грейвса. Важно отметить, что т.к. амиодарониндуцированный тиреотоксикоз типа 2 не обусловлен гиперфункцией ЩЖ, а связан с деструкцией фолликулов, при сцинтиграфии будет определяться снижение или полное отсутствие накопления РФП, а при УЗИ – нормальный или усиленный кровоток.

**Отличительные особенности амиодарон-индуцированного
тиреотоксикоза типов 1 и 2**

Параметр	Тиреотоксикоз типа 1	Тиреотоксикоз типа 2
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Длительность приема амиодарона	Менее 1–2 лет	Более 1–2 лет
Патогенетический механизм	Увеличение синтеза ТГ, аналогичен феномену йод - Базедов	Деструктивный тиреоидит
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Сцинтиграфия с Тс99m- MIBI	Очаговое или диффузное накопление РФП	Нет захвата РФП
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней свободных Т4 и Т3. Антитела к рецепторам ТТГ повышены при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение свободного Т4. Антитела к рецепторам ТТГ не определяются
Соотношение Т4/Т3	<4	>4
Терапия	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Гипотиреоз после терапии	Нет	Да
Спонтанная ремиссия	Нет	Да

Медикаментозное лечение

Компенсация тиреотоксикоза, развившегося на фоне приема амиодарона, сопряжена со многими трудностями и требует индивидуального подхода в каждом случае. Для лечения тиреотоксикоза применяют тионамиды, глюкокортикоиды, плазмаферез, РИТ, оперативное лечение, за рубежом – блокатор поступления йода в щитовидную железу – калия перхлорат.

Для подавления синтеза тиреоидных гормонов рекомендуется применение больших доз антитиреоидных препаратов [тиамазол (тирозол, мерказолил) 40 – 60 мг или пропилтиоурацил 400 – 600 мг]. Сроки медикаментозной компенсации удлиняются. Эутиреоз, как правило, восстанавливается через 6 – 12 нед. Доза тиреостатика должна снижаться после лабораторной компенсации тиреотоксикоза (нормализация уровня свободного Т₄ и свободного Т₃). Длительная терапия высокими дозами тионамидов обычно необходима пациентам, которые продолжают получать амиодарон по жизненным показаниям. Пациентам с амиодарон – индуцированным тиреотоксикозом 2 - го типа или смешанного типа назначается преднизолон в дозе 30 – 40 мг/сут. Курс лечения может продолжаться до 3 мес, так как случаи возобновления симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата. При тяжелом течении амиодарон – индуцированного тиреотоксикоза (обычно при сочетании 2 форм) используют комбинацию тионамида и глюкокортикоида.

В случае, когда невозможно дифференцировать две формы тиреотоксикоза, рекомендуется назначить 40 мг тиамазола (тирозола), 400 мг пропилтиоурацила (пропицила) и 40 мг преднизолона и через 2 нед исследовать уровень свободного Т₃. Если уровень свободного Т₃ снизился на 50% (деструктивный тиреотоксикоз), следует отменить тиамазол (тирозол) и продолжить прием преднизолона, если Т₃ снизился менее чем на 50% (повышенный синтез тиреоидных гормонов) или не изменился – отменить преднизолон, продолжить прием тиамазола (тирозола), пропилтиоурацила (пропицила).

Как было отмечено выше, амиодарон назначается при тяжелых, жизнеугрожающих аритмиях, часто рефрактерных к другой терапии. Отмена препарата в такой ситуации может быть недопустима по жизненным показаниям. Поэтому в лечебной практике в случае невозможности прекращения приема антиаритмика компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном. В каждом конкретном случае решение о смене антиаритмического препарата должно приниматься индивидуально совместно кардиологом и эндокринологом. Развитие гипотиреоза не сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. Проведение заместительной терапии левотироксином натрия не приводит к возобновлению нарушений ритма сердца. У лиц с явным гипотиреозом рекомендуется начинать заместительную терапию левотироксином натрия с минимальных доз 12,5 – 25 мкг в сутки с постепенным повышением с интервалом 4 – 6 нед до эффективных под контролем уровня ТТГ, ЭКГ или мониторингирования ЭКГ по Holter, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии. У лиц старшей возрастной группы при субклиническом гипотиреозе рекомендуется проведение заместительной терапии левотироксином натрия, если уровень ТТГ превышает 10 мЕд/л. Если уровень ТТГ не превышает 10 мЕд/л, относительным показанием к назначению левотироксина натрия с использованием минимально эффективных доз и хорошей переносимости препарата является наличие дислипидемии. В остальных случаях проводится динамическое наблюдение с определением ТТГ 1 раз в 6 месяцев и УЗИ щитовидной железы 1 раз в год.

Хирургическое лечение

У некоторых пациентов комбинированная лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует хирургического вмешательства. Оперативное лечение обычно проводится в случае невозможности достижения компенсации заболевания после длительного (около 6 мес) курса медикаментозной терапии или при сочетании с амиодарон – индуцированного тиреотоксикоза с узловым токсическим зобом. При крайне тяжелом состоянии или с целью подготовки к оперативному лечению используют плазмаферез. В районах с пограничным йодным дефицитом пациентам с диффузным или узловым зобом, имеющим нормальное или повышенное поглощение радиоизотопа, при отсутствии эффекта от консервативной терапии показано лечение радиоактивным йодом.

Заключение

Амиодарон на сегодняшний день является наиболее эффективным и широко используемым препаратом для лечения и профилактики жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма и различных других форм сердечной аритмии. Однако, как и любой другой фармакологический препарат, он может вызывать нежелательные эффекты со стороны различных органов и тканей, что осложняет его использование. Планируя назначение амиодарона, следует учитывать, что препарат может оказать воздействие на функциональную активность и структуру ЩЖ, хотя у большинства пациентов, его получающих, тиреоидная функция не нарушается. Перед началом терапии необходимо тщательное обследование пациента с обязательным определением ТТГ – самого информативного показателя; в случае отклонения ТТГ от нормы необходимо провести оценку свободного Т4. Также необходимо исследовать титр антител к ТПО (определения их в динамике не требуется), провести УЗИ, а при подозрении на функциональную автономию (снижение уровня ТТГ, наличие узлового/многоузлового зоба) – сцинтиграфию ЩЖ. Желательно определение антител к рецепторам ТТГ у пациентов с диффузным зобом при подозрении на субклиническую форму болезни Грейвса. На фоне приема амиодарона повторное определение уровней свободного Т4 и ТТГ следует повторить через 3 месяца от начала терапии, а далее – каждые полгода на протяжении всего периода лечения. При интерпретации показателей тиреоидного статуса следует исходить из того, что изолированное повышение уровня свободного Т4 не является диагностическим признаком тиреотоксикоза. В дальнейшем при нормальных показателях ТГ мониторинг на фоне продолжения приема амиодарона осуществляется по уровню ТТГ 1–2 раза в год. Следует иметь в виду, что АИТ могут возникать спустя долгое время после прекращения терапии амиодароном, что требует контроля тиреоидного статуса каждые 6 месяцев на протяжении 1 года после отмены препарата. В тех случаях, когда амиодарон назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца

или, когда отмена препарата невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающие с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими средствами антиаритмической терапии), компенсацию нарушения функции ЩЖ, в частности тиреотоксикоза, проводят на фоне продолжения приема амиодарона. Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно кардиологом и эндокринологом.

Список литературы

1. Бирюкова Е.В., Платонова Н.М. Терапия амиодароном и функция щитовидной железы. Фарматека. 2017; 16:66–71.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2021. – 1112 с.
3. Клинические рекомендации: Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы 2021 г. – URL: <https://www.endocrincentr.ru>

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии ПО,
Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения
специальности «Эндокринология» Гаманюк Полины Александровны по теме:
«Амиодарон – индуцированные тиреопатии».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная / отрицательная

Комментарии рецензента:

Тема реферата раскрыта, использованы современные источники.

Дата: 15.12.21

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

С.В.О.
П.А.Г.