

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

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой:
д.м.н., профессор Гринштейн
Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

Тема: «Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз»

Выполнила:
ординатор 2 года 11 группы
кафедры Терапия ИПО
Мамедова Света

Проверил:
Доцент кафедры терапии
ИПО к.м.н.,
Филоненко Ирина
Владимировна

Красноярск 2023

Оглавление

Введение	3
Эпидемиология.....	4
Классификация	5
Клиническая картина амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза	5
Диагностика.....	6
Лечение	7
Вывод.....	9
Список литературы.....	10

Введение

Амиодарон – жирорастворимое производное бензофурана. Он содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг), структурно схож с гормонами ЩЖ, но не обладает их свойствами. При метаболизме из 200 мг препарата высвобождается примерно 6–9 мг неорганического йода. Это в 50–100 раз превышает суточную потребность. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения таковая составляет 150–200 мкг. Значительная часть препарата связывается с белками и липидами.

Амиодарон отличается высокой липофильностью и большим объемом распределения (60 л), вследствие чего накапливается во многих тканях (особенно в жировой) и имеет длительное антиаритмическое действие. Биодоступность амиодарона после перорального приема составляет 30–80%.

При длительном пероральном приеме амиодарона, когда создается тканевое депо, период полувыведения препарата и его активного метаболита дизэтиламиодарона (ДЭА) может достигать более 100 дней (амиодарон, ДЭА – $52 \pm 23,7$ и $61,2 \pm 31,2$ дня соответственно). В целом период полувыведения амиодарона подвержен значительным межиндивидуальным колебаниям.

После прекращения приема амиодарона его выведение из организма продолжается еще несколько месяцев. Поскольку препарат медленно накапливается в тканях и так же медленно выводится из них, концентрация йода нормализуется только через шесть – девять месяцев после его отмены. Длительный период полувыведения повышает риск медикаментозных осложнений, в частности амиодарон-индуцированных тиреопатий.

Повышение соотношения ДЭА/амиодарон в плазме отмечается при развитии тиреотоксикоза, его снижение – при гипотиреозе, что доказывает превалирующую роль ДЭА при АИТ. Это может служить предиктором тиреоидной дисфункции. Большую роль в реакции нормально функционирующей ЩЖ на избыточное поступление йода играет транзиторный эффект Вольфа – Чайкова. За счет данного механизма блокируется органификация йодидов, образование тироксина (Т4) и Т3 на молекуле тиреоглобулина (ТГ). В результате в течение двух-трех недель незначительно повышается концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) и снижается уровень Т4. Далее из-за «ускользания» ЩЖ от этого феномена, по-видимому вследствие уменьшения экспрессии белка-переносчика йода – натрий-йодного симпортера, концентрация йодидов в органе снижается, блок устраняется, а синтез тиреоидных гормонов нормализуется.

При патологии ЩЖ нарушаются процессы физиологической саморегуляции, что, возможно, приводит к утрате эффекта Вольфа – Чайкова. При длительном приеме амиодарона функционирование системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» изменяется

посредством нескольких механизмов, индуцированных как йодом, так и специфическими свойствами препарата.

Амиодарон подавляет активность 5'-дейодиназы 1-го типа в периферических тканях, уменьшает конверсию Т4 в Т3, что приводит к снижению сывороточного уровня свободного Т3 и повышению уровня свободного Т4 (эутиреоидная гипертироксинемия). Эутиреоидная гипертироксинемия встречается примерно у трети пациентов, получающих амиодарон. Эти изменения в отличие от АИТ не требуют коррекции.

На клеточном уровне амиодарон вследствие структурного сходства с Т3 действует как антагонист тиреоидных гормонов. Наиболее активный метаболит амиодарона ДЭА – как конкурентный ингибитор присоединения Т3 к альфа-1-Т3-рецептору и как неконкурентный ингибитор бета-1-Т3-рецептора. Известно, что альфа-1-Т3-рецепторы представлены преимущественно в сердечной и скелетной мускулатуре, бета-1-Т3-рецепторы – в печени, почках и мозге. Снижение поступления Т3 в кардиомиоциты оказывает выраженный антиаритмический эффект за счет изменения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков.

Длительное применение амиодарона приводит к значительному снижению плотности бета-адренергических рецепторов и урежению частоты сердечных сокращений. При этом плотность альфа-адренергических рецепторов и содержание в сыворотке Т3 не изменяются.

Амиодарон также оказывает прямое воздействие на ионные каналы – ингибирует Na-K-АТФазу. Препарат блокирует несколько ионных токов на мембране кардиомиоцита, в частности выход ионов К во время фаз реполяризации, а также вход ионов Na и Ca.

Помимо вышеописанных эффектов амиодарон и ДЭА обладают цитотоксическим действием на ЩЖ. Об этом свидетельствуют нарушение нормальной архитектоники тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети. Снижение активности антиоксидантных систем, которое, возможно, является следствием мутации генов, приводит к повышению окислительного стресса, некрозу/апоптозу клеток и массивной интерстициальной воспалительной реакции. Йод-индуцированная цитотоксичность рассматривается как один из механизмов развития АИТ 2 типа.

Эпидемиология

Нарушение функции ЩЖ на фоне терапии амиодароном отмечается у 15–20% пациентов. Установлено, что у половины пациентов, у которых развились амиодарониндуцированные тиреопатии, изначально отмечались субклинические тиреотоксикоз или гипотиреоз, которые являются предикторами нарушений.

Поэтому, если у пациента диагностирован субклинический тиреотоксикоз вследствие диффузного токсического зоба или токсического узлового/многоузлового зоба, до инициирования антиаритмической терапии (назначения амиодарона) рекомендуется радикальное лечение (радиоiodтерапия (РЙТ) или оперативное вмешательство).

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз чаще развивается в йоддефицитных регионах. Кроме того, в отличие от АиГ, он встречается в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Как правило, АиТ обнаруживают через несколько месяцев после лечения Ам, однако, он может развиваться в любые сроки от начала терапии и даже спустя месяцы после его отмены

Классификация

В зависимости от механизма патогенеза выделяют:

1) АИТ 1 типа – чаще развивается у лиц с исходной патологией ЩЖ, включая узловой зоб, функциональную автономию или субклинический вариант диффузного токсического зоба. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в зонах автономии в железе или запускает существующий аутоиммунный процесс;

2) АИТ 2 типа – обычно развивается у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ. Патология обусловлена деструктивными процессами в ЩЖ вследствие действия амиодарона, а также йода (форма лекарственного тиреоидита) и выходом ранее синтезированных гормонов в системный кровоток;

3) тиреотоксикоз смешанного типа (сочетание АИТ 1 и 2 типов) – как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ или исходя из клиники заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема тиреостатиков или преднизолона).

Клиническая картина амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Клинические проявления АиТ разнообразны и, в целом, аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Вследствие антиадренергической активности амиодарона и его блокирующего влияния на конверсию Т4 в Т3 классические симптомы тиреотоксикоза – зоб, потливость, тремор рук, снижение массы тела – могут быть выражены незначительно или отсутствовать. Чаще других симптомов, особенно у лиц старшего возраста, обнаруживают снижение массы тела.

У больных, получающих варфарин, АиТ может приводить к повышенной чувствительности к препарату, требующей уменьшения его дозы.

Еще одной особенностью АиТ является очень высокий уровень тиреоидных гормонов при умеренно выраженных клинических проявлениях. Течение АиТ может быть бессимптомным, и заболевание, таким образом, выявляют случайно, при плановом обследовании.

Серьезную опасность представляет действие избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему: ухудшение течения предшествующих аритмий, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков сердечной недостаточности.

Повышенная чувствительность кардиомиоцитов к адренергической стимуляции при тиреотоксикозе может увеличивать частоту желудочковых аритмий, особенно у пациентов с предшествующей сердечной патологией. Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на электрофизиологические свойства предсердных миоцитов, при избыточном их количестве способствуют развитию фибрилляции предсердий. При недиагностированном и длительно существующем тиреотоксикозе может развиться синдром дилатационной кардиомиопатии, проявляющийся снижением насосной функции сердца и сердечной недостаточностью.

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

Диагностика

Диагностика тиреотоксикоза основывается на определении уровня ТТГ в сыворотке крови с помощью радиоиммунометрического анализа третьего поколения. Уровень ТТГ за нижней границей нормы свидетельствует о развитии тиреотоксикоза. При манифестном тиреотоксикозе снижение уровня ТТГ сопровождается повышением уровня свободного Т4, нормальным или повышенным уровнем свободного Т3.

При субклиническом варианте дисфункции уровни свободных Т4 и Т3 остаются в пределах нормы. Исследование свободного Т3 проводят, если уровень свободного Т4 не превышает нормальных значений. Для выбора правильной тактики ведения пациентов важно дифференцировать две формы АИТ.

Особенности амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов

Показатель	АТ1	АТ2
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Пальпация ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветное доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогичен феномену йод-базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани ЩЖ
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней св. Т4 и св. Т3, антитела к рецептору тиреотропного гормона при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение св. Т4
Лечение	Тиреостатики	Глюкокортикоиды как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йод-индуцированный тиреотоксикоз	Вероятен йод-индуцированный гипотиреоз

Для АИТ 1 типа помимо изменений уровня ТГ, ТТГ и определения повышенного титра тиреоидных антител (в случае манифестации диффузного токсического зоба) характерен нормальный или повышенный захват радиоактивного йода. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) с доплерографией выявляются признаки сопутствующей патологии: узловой зоб или аутоиммунное заболевание ЩЖ с нормальным или повышенным кровотоком. АИТ 2 типа обычно развивается на фоне интактной ЩЖ.

Отличительная особенность этих форм – тяжесть тиреотоксикоза, в том числе развитие болевых форм, клинически похожих на подострый тиреоидит. При исследовании с радиоактивным йодом отмечается снижение накопления препарата в железе. В биоптате ЩЖ, полученном при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства, обнаруживаются большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тиреоцитов. Часто отсутствует или снижен кровоток в ЩЖ, что определяется при поведении УЗИ с доплерографией, в лабораторных анализах – антитела к тиреоидной пероксидазе, ТГ, антитела к рецептору ТТГ не определяются.

Лечение

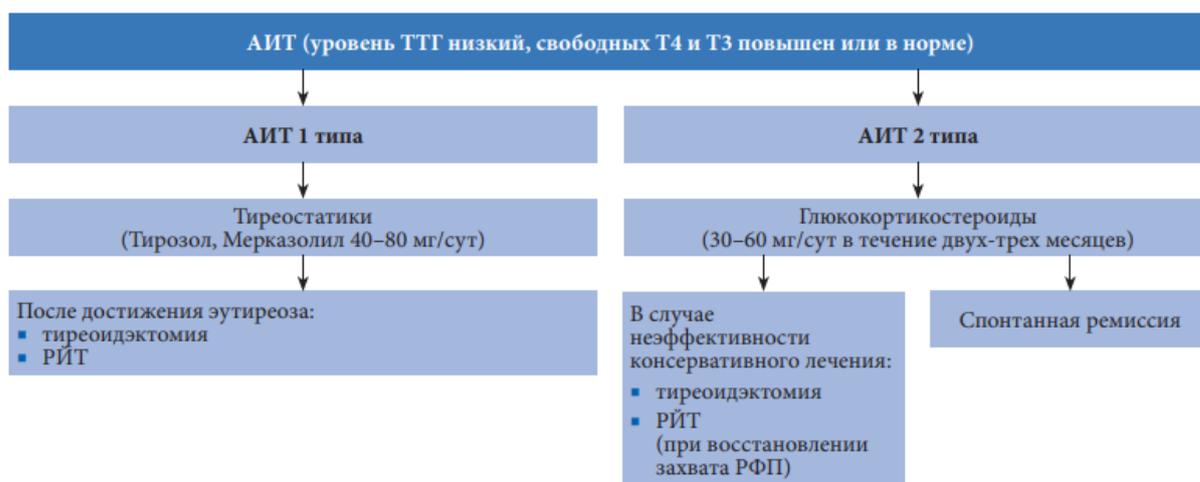
Лечение зависит от типа АИТ и требует индивидуального подхода (рисунок) [26]. Учитывая, что амиодарон назначается при тяжелых, жизнеугрожающих нарушениях сердечного ритма, решение о продолжении приема или об отмене препарата принимается кардиологом. В задачу эндокринолога входит проведение коррекции выявленных нарушений ЩЖ для сохранения антиаритмического эффекта препарата. Для лечения тиреотоксикоза в нашей стране применяют тионамиды, глюкокортикостероиды, РЙТ,

оперативное вмешательство, за рубежом – еще блокаторы поступления йода в ЩЖ – перхлорат калия.

При АИТ 1 типа выбор делается в пользу тионамидов. Ввиду высокого интратиреоидного содержания йода для подавления синтеза тиреоидных гормонов, как правило, рекомендуются большие дозы тиреостатиков (Карбимазол или Метизол 40–80 мг/сут). Длительная терапия высокими дозами тионамидов обычно необходима пациентам, которые продолжают получать амиодарон по жизненным показаниям. Ряд авторов предпочитают продолжать терапию поддерживающими дозами тиреостатиков в течение всего периода лечения амиодароном для того, чтобы полностью или частично блокировать синтез.

АИТ 2 типа является самолимитирующимся заболеванием, то есть через несколько месяцев после отмены препарата функция ЩЖ восстанавливается и нарушение может разрешиться спонтанно. У 17% пациентов развивается гипотиреоз, в том числе транзиторный, что требует динамического наблюдения.

Для лечения АИТ 2 типа, вызванного деструкцией ЩЖ, назначают глюкокортикостероиды, в частности преднизолон 30–60 мг/сут, с постепенным снижением дозы и отменой препарата после нормализации уровня свободного Т4. Курс лечения может продолжаться до трех месяцев, отмена глюкокортикостероидов в более ранние сроки может привести к рецидиву тиреотоксикоза.



Более упорное течение может свидетельствовать о тиреотоксикозе смешанного типа. При тяжелом течении тиреотоксикоза (обычно при сочетании двух форм) используют

комбинацию тионамида и глюкокортикостероида (тиамазол 40–80 мг/сут и преднизолон 40–60 мг/сут).

В случае быстрого эффекта от назначенной терапии можно предположить преобладание деструктивного процесса, в дальнейшем отменить тиамазол. Если же клинический эффект развивается медленно, значит, преобладает АИТ 1 типа, что требует продолжения лечения тиамазолом и постепенного снижения дозы преднизолона до полной его отмены.

В случае неэффективности консервативного лечения АИТ некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство – тотальная тиреоидэктомия. При аритмиях, представляющих угрозу для жизни, быстрое восстановление эутиреоза может быть достигнуто сеансами плазмафереза с последующей тиреоидэктомией.

Рядом авторов в качестве альтернативного радикального метода лечения АИТ у пациентов с тяжелой сердечной патологией, которым необходимо продолжить прием амиодарона по жизненным показаниям, рекомендуют терапию радиоактивным йодом. Если амиодарон назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца или его отмена невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой и не устраняющихся другими средствами антиаритмической терапии), компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжения приема амиодарона.

Важно помнить, что перед началом терапии амиодароном необходимо тщательное исследование функции ЩЖ. В дальнейшем на фоне приема препарата такое проводится не реже одного раза в шесть месяцев и при ухудшении течения аритмии. Субклинический или манифестный тиреотоксикоз вследствие автономно функционирующих аденом ЩЖ или диффузного токсического зоба требует превентивной РЙТ или струмэктомии перед началом приема амиодарона.

Вывод

Исследования последних лет позволили оптимизировать лечение пациентов с тиреотоксикозом, развившимся на фоне приема амиодарона. Для выбора тактики лечения принципиально важно определить тип АИТ. При АИТ 1 типа эффективны тиреостатики, АИТ 2 типа – глюкокортикостероиды. Смешанные формы заболевания требуют комбинированного лечения этими лекарственными средствами. В случае невозможности фармакотерапии следует рассмотреть вопрос об оперативном лечении или РЙТ. Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально при участии кардиолога и эндокринолога.

Список литературы

1. Клинические рекомендации амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы 2021 г. РАЭ.
2. Дедов, И. И. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1112 с.
3. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. / Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов [и др.] //Клиническая медицина. – 2017 – № 95 (10). – С. 901 – 905
4. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа: особенности ведения пациентов. / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова, Л. В. Егшатын [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019 – Т. 15, № 25 – С. 8 – 11
5. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии / А. С. Ермолаева, О. А. Бякина, Ю. П. Сыч [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019 – № 47 (2). – С. 156 – 165
6. Демидова, Т. Ю. Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. Новости Европейской тиреоидологической ассоциации 2018 г. – /Т. Ю. Демидова, Ю. С. Кишкович, Д. О. Ладыгина // РМЖ. – 2018 – № 11 (II). – С. 101 – 104