

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации Кафедра внутренних болезней №2 с  
курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

## Реферат

Тема: Амiodарон-индуцированные тиреопатии.

Выполнила: ординатор специальности

Эндокринология

Фирсова Олеся Ильинична

Красноярск 2019 г.

## **Содержание:**

1. Понятие
2. Этиология
3. Эпидемиология.
4. Патогенез
5. Диагностика
6. Дифференциальная диагностика
7. Лечение
8. Список литературы

Амиодарон (кордарон) широко используется как эффективное противоритмическое средство и во многих ситуациях является препаратом выбора, при этом достаточно часто вызывает ряд изменений метаболизма тиреоидных гормонов и патологию ЩЖ.

Амиодарон относится к антиаритмическим лекарственным средствам, широко применяется в кардиологической практике при лечении тяжелых аритмий, предсердной и желудочковой экстрасистолии, WPW-синдрома, аритмии при коронарной и сердечной недостаточности. В числе побочных эффектов медикамента отмечаются гипер- и гипотиреоз или амиодарон-индуцированные тиреопатии. Синонимичные названия расстройств данной группы – амиодарон-индуцированные тиреоидиты, кордарон-индуцированные тиреопатии. Распространенность патологии среди пациентов, принимающих препарат, составляет около 30%. Гипертиреоз чаще регистрируется в регионах с йододефицитом, там его частота достигает 12%. Эпидемиология гипотиреоза выше в областях с умеренным потреблением йода, колеблется от 6 до 13%.

### **Этиология**

Амиодарон содержит большое количество йода (39 % веса) и является бензофурановым производным, которое по структуре похоже на молекулу Т4. При приеме амиодарона в организм ежедневно поступает 7—21 г йода (физиологическая потребность в йоде около 200 мкг). Амиодарон в больших количествах накапливается в жировой ткани и печени; период его полувыведения составляет в среднем 53 дня и более, в связи с чем амиодарон-индуцированные тиреопатии могут возникать спустя долгое время после отмены препарата.

### **Эпидемиология**

Те или иные изменения со стороны ЩЖ рано или поздно возникают у 30—50 % пациентов, получавших амиодарон. Чаще всего речь идет об эутиреоидной гипертиротропинемии, которая не требует активных лечебных мероприятий. В регионах с нормальным и высоким потреблением йода относительно часто встречается амиодарон-индуцированный гипотиреоз, в йододефицитных регионах — амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

### **Патогенез**

Амиодарон вмешивается в обмен и регуляцию тиреоидных гормонов на всех уровнях. Ингибируя дейодиназу 2 типа, он нарушает конверсию Т4 в Т3 в тиротропоцитах гипофиза, в результате чего происходит снижение чувствительности гипофиза к тиреоидным гормонам. В связи с этим у многих пациентов, получающих амиодарон, особенно в начале терапии,

определяется некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов (эутиреоидная гипер-тиротропинемия). Наибольшую клиническую проблему представляет амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, при этом существует два варианта этого заболевания.

### **С учетом патогенеза различают три вида амиодарон-индуцированных тиреопатий.**

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа (АМИТ-1) развивается вследствие поступления в организм избытка йода, то есть по сути дела, речь идет о йод-индуцированном тиреотоксикозе. Он возникает на фоне предсуществующего многоузлового зоба и функциональной автономии ЩЖ или же речь идет об индукции манифестации БГ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа (АМИТ-2) встречается значительно чаще и обусловлен прямым токсическим действием амиодарона на тироциты, в результате чего развивается специфический тиреоидит с деструктивным тиреотоксикозом и присущей ему фазностью течения. Наконец, в результате приема амиодарона может развиваться гипотиреоз; поскольку он чаще всего встречается у женщин с предсуществующим носительством АТ-ТПО, речь, судя по всему, идет об индукции избытком йода прогрессирования АИТ.

Под действием амиодарона изменяется метаболизм йодированных гормонов, регуляция их уровня гипофизом через ТТГ. Препарат нарушает превращение тироксина в трийодтиронин в тиреотропоцитах путем ингибирования фермента дейодиназы-II. Фермент дейодирует внутреннее кольцо тироксина, обеспечивает его конверсию в трийодтиронин, регулирует уровень метаболически инертной фракции ТЗ, поддерживает концентрацию этого гормона в нервной ткани. Амиодарон снижает чувствительность гипофиза к воздействию йодсодержащих гормонов. По этой причине у большинства пациентов в начале лечения обнаруживается легкое повышение тиреотропина при нормальном количестве тироксина и трийодтиронина – эутиреоидная гипертиротропинемия.

Третий вариант тиреопатии – гипотиреоз. Он диагностируется у лиц, в крови которых присутствуют антитела к тиреоидной пероксидазе, поэтому в качестве патогенетического механизма предполагается провокация аутоиммунного тиреоидита избытком йода.

### **Клинические проявления**

Определяются функциональным состоянием ЩЖ. Гипотиреоз чаще всего не имеет каких-либо специфических клинических проявлений и устанавливается в процессе динамической оценки функции ЩЖ на фоне приема амиодарона. АМИТ-2 чаще всего имеет достаточно бедную клиническую симптоматику, в связи с тем, что на фоне приема амиодарона

стирается сердечно-сосудистая симптоматика тиреотоксикоза. Здесь на первый план чаще выходят такие симптомы, как похудение и мышечная слабость. У 80 % пациентов, получающих амиодарон, вне зависимости от функции ЩЖ снижен аппетит. Клиническая картина реже встречающегося АмИТ-1 более яркая.

Существует три варианта клинической картины тиреопатий, спровоцированных приемом амиодарона. При индуцированном гипотиреозе ярко выраженная симптоматика отсутствует. Большинство пациентов не замечает каких-либо изменений в самочувствии. Некоторые сообщают о появлении дневной сонливости и слабости, быстром нарастании утомления при выполнении привычной работы, периодическом возникновении зябкости. Объективно наблюдается снижение температуры тела, артериальная гипотония, замедление пульса, отечность, нарушения менструального цикла.

АмИТ 1 типа проявляется картиной развернутого гипертиреоза. Больные становятся раздражительными, беспокойными, тревожными, испытывают трудности с концентрацией внимания и запоминанием информации, выглядят забывчивыми, рассеянными. Развивается тремор, появляются приливы жара в теле, усиливается потоотделение и жажда. Пациенты тяжело переносят жару и духоту, теряют вес, плохо спят по ночам. АмИТ 2 типа часто имеет стертые симптомы, поскольку применение амиодарона устраняет признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы, характерные для тиреотоксикоза. Зачастую клиническая картина представлена лишь мышечной слабостью и снижением массы тела.

### **Осложнения**

Последствия терапии амиодароном обычно носят обратимый характер, после отмены медикамента функциональность ЩЖ возвращается к норме. Стойкие осложнения обусловлены воздействием избыточного количества гормонов Т3 и Т4 на сердце: ухудшается течение имеющихся аритмий, учащаются стенокардические приступы, появляется и усугубляется сердечная недостаточность. Тиреотоксикоз приводит к гиперчувствительности мышечных клеток сердца к воздействию адреналина, норадреналина, дофамина, что увеличивает риск желудочковых аритмий. Йодсодержащие гормоны оказывают непосредственное влияние на кардиомиоциты, изменяя их электрофизиологические свойства и провоцируя фибрилляцию предсердий. При длительном течении АмИТ первого типа возможно развитие дилатационной кардиомиопатии.

### **Диагностика**

При подозрении на тиреопатию пациентов, принимающих амиодарон, направляют на консультацию к врачу-эндокринологу. На начальном этапе обследования специалист анализирует анамнез, уточняет продолжительность приема антиаритмического препарата, его дозировку, наличие патологий ЩЖ. Жалобы больных отсутствуют либо соответствуют картине гипо- или гипертиреоза.

У большинства пациентов амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз проявляется классическими симптомами тиреотоксикоза:

- снижение массы тела без видимой причины;
- тахикардия, усиленное потоотделение;
- мышечная слабость;
- слабость без видимой причины;
- эмоциональная лабильность;
- диарея;
- олигоменорея.

В то же время патология со стороны органа зрения, за исключением комбинации амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и болезни Грейвса, для данного заболевания не характерна.

Для подтверждения диагноза и дифференциации различных типов тиреопатий применяются следующие методики:

Тиреосцинтиграфия. Исследование радиоизотопами йода (сцинтиграфия щитовидной железы) назначается больным с тиреотоксикозом. Для АИТ-1 свойственен нормальный или усиленный захват препарата, при АИТ-2 обнаруживается сниженное накопление йода в железистой ткани.

Эхография. По результатам УЗИ щитовидной железы и доплерографии при тиреопатиях типа 1 диагностируются признаки многоузлового зоба или аутоиммунного поражения железы с нормальным либо повышенным кровотоком. У больных с тиреопатиями типа 2 кровотоков часто сниженный или не определяется.

Анализ крови (гормоны и антитела). При гипотиреозе показатели Т4 заметно снижены, титр АТ-ТПО повышен. АмИТ 1 диагностируется по повышенному уровню Т3, Т4, ТТГ при развернутой клинической картине. Особенность АмИТ-2 – значительное повышение уровня Т4 (от 60 пмоль/л), умеренное повышение свободного Т3 в сочетании со слабовыраженной симптоматикой или на фоне бессимптомного течения.

У пациентов, получающих амиодарон, оценку функции щитовидной железы необходимо проводить каждые 6 месяцев. В процессе этого чаще всего обнаруживаются те или иные изменения.

Амиодарон-индуцированные тиреопатии могут развиваться и через год после отмены препарата, что требует внимательного изучения анамнеза. Особое внимание в этом плане следует обращать на пожилых пациентов с аритмиями сердца.

Диагностика гипотиреоза основана на определении сниженного уровня свободного Т4 и повышенного уровня ТТГ либо изолированного повышения ТТГ при субклиническом гипотиреозе. Уровень Т3 не является надежным индикатором, так как у эутиреоидных пациентов, принимающих амиодарон, он может быть низким, а при гипотиреозе - в пределах нормы.

**Инструментальные исследования**

УЗИ и сцинтиграфия щитовидной железы имеют характерную картину в основном при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе.

Лабораторно:

1. Повышение уровня ТТГ - как правило, более 20 МЕ/л.
2. Снижение св. Т4.

### **Дифференциальная диагностика**

На фоне приема амиодарона часто встречается эутиреоидная гипертиротропинемия, для которой характерно некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном Т4. При индуцированном амиодароном гипотиреозе происходит значительное снижение Т4, требующее назначения заместительной терапии. Дифференциальная диагностика АмИТ-1 и АмИТ-2 базируется на данных сцинтиграфии ЩЖ.

## Отличия между АмИТ-1 и АмИТ-2

Признак	АмИТ-1	АмИТ-2
Предшествующая патология щитовидной железы	Да	Нет
Патогенез	Избыточный гормональный синтез	Деструктивный тиреоидит
Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой	В норме / повышено	Снижено / отсутствует
Сывороточный ИЛ-6	В норме / немного повышен	Значительно повышен
<a href="#">УЗИ щитовидной железы</a>	Узловая, гипоэхогенная, объемная	Норма
Цветное доплеровское картирование	Увеличенный кровоток щитовидной железе	Сниженный кровоток в щитовидной железе

## Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Начальный выбор терапии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза включает оценку потребности продолжения приема амиодарона, что зависит от состояния сердечно-сосудистой системы пациента, возможности применения альтернативных схем лечения и типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Продолжение приема амиодарона не изменяет базовый подход к лечению тиреотоксикоза, однако снижает шансы его успешного исхода. Следует учитывать тот факт, что даже при прекращении применения амиодарона тиреотоксикоз сохраняется до 8 месяцев вследствие его длительного периода полураспада.

На данный момент не существует рандомизированных контролируемых исследований, описывающих положительный эффект от прекращения приема амиодарона у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом. Абсолютными противопоказаниями к дальнейшему применению амиодарона являются его неэффективность в лечении аритмий или наличие токсических поражений других органов. С другой стороны, отмена амиодароновой терапии может обострить симптомы тиреотоксикоза



вследствие активации ранее заблокированных  $\beta$ -адренорецепторов и конверсии Т4 в Т3.

**АМИТ-1.** В терапии АМИТ-1 используются тиреостатические препараты, такие как метимазол, пропилурацил, перхлорат калия. Целью проводимого лечения является блокирование дальнейшей органификации йода с целью снижения синтеза тиреоидных гормонов, которое достигается путем применения препаратов из группы тионамидов. Так как насыщенная йодом щитовидная железа более резистентна к тионамидам, необходимо применение более высоких доз метимазола (40-80 мг/сут) или пропилурацила (600-800 мг/сут). Также важно снизить поступление йода в щитовидную железу и истощить его внутритиреоидные запасы. Последний эффект может быть достигнут применением перхлората калия (600-1000 мг/сут). Одновременный прием препаратов из группы тионамидов и перхлората калия приводит к более быстрому переходу пациента в эутиреоидный статус по сравнению с лечением только тионамидами. Тем не менее, использование перхлората калия ограничено его токсическим действием на организм, проявляющимся развитием агранулоцитоза, апластической анемии, нефротического синдрома. Пациентам, принимающим тионамиды и калия перхлорат, необходим постоянный гематологический мониторинг.

**АМИТ-2.** В лечении АМИТ-2 применяются достаточно длительные курсы глюкокортикоидной терапии. В дополнение к мембраностабилизирующим и противовоспалительным эффектам глюкокортикоиды снижают конверсию Т4 в Т3 путем ингибирования активности 5'-дейодиназы типа 1.

В зависимости от состояния пациента стероиды могут быть использованы в различных дозах (15-80 мг/сут преднизолона или 3-6 мг/сут дексаметазона) в течение 7-12 недель.

**АМИТ-1+2.** Для подгруппы пациентов с неуточненным диагнозом или со смешанной формой амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза применяется комбинация тиреостатиков и глюкокортикостероидов. Улучшение состояния через 1-2 недели после назначения препаратов свидетельствует об АМИТ-2. В этом случае необходимо отменить дальнейший прием тиреостатиков и продолжить курс глюкокортикоидной терапии с постепенным снижением поддерживающей дозы. При отсутствии ответа на комбинированное лечение по истечении 2 недель необходимо продолжить применение препаратов в течение 1-2 месяцев до улучшения функции щитовидной железы.

#### Оперативное лечение

Тотальная или субтотальная тиреоидэктомия является обоснованной мерой лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у резистентных к

медикаментозному лечению пациентов. Тиреоидэктомия также показана пациентам, нуждающимся в амиодароновой терапии, но не отвечающим на лечение или непосредственное купирование токсического состояния (тиреоидный шторм), либо у пациентов с неподдающимися лечению аритмиями. Последующее состояние гипотиреоза лечится с помощью гормонального замещения.

## **Прогноз**

В большинстве случаев благоприятный, особенно в ситуации, когда терапия амиодароном может быть полностью отменена. АмИТ-1 встречается относительно редко, и его прогноз не отличается от такового при БГ и многоузловом токсическом зобе. АмИТ-2 чаще всего заканчивается единственным эпизодом; наиболее благоприятен прогноз (необходимость проведения тиреоидэктомии) в случае его хронического рецидивирования.

### **Список литературы:**

1. Эндокринология/ Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. – 2007.
2. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз: диагностика и лечение/ Шевченко И.В., Караулова Ю.Л., Школьникова Е.Э.// Земский врач. – 2011.
3. Современные аспекты диагностики и лечения амiodарон – индуцированного тиреотоксикоза/ Платонова Н.М.// Кардиология. Спецвыпуск. 2016.
4. Состояния, вызванные приемом амiodарона, в практике кардиолога и эндокринолога/ Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Голицин С.П., Бокалов С.А., Сердюк С.Е.// Лечащий врач. – 2004.