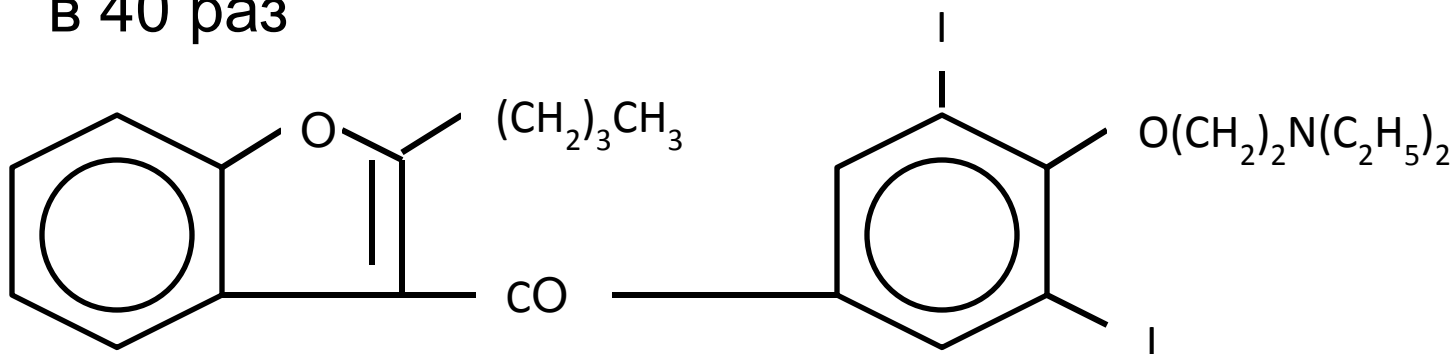


АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Доцент кафедры
эндокринологии
к.м.н. Шестакова Т.П.

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ АМИОДАРОНА ГИДРОХЛОРИДА

- Содержит 37,2% йода
- Одна таблетка амиодарона гидрохлорида 200 мг содержит 75 мг йода, более чем в 100 раз превышает суточную потребность в йоде для взрослых (150 мкг)
- На фоне приёма амиодарона отмечается повышение концентрации неорганического йода в плазме и моче в 40 раз



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АМИОДАРОНА

- Большой период полувыведения (15-142 дня)
- Период полувыведения зависит от дозы и длительности приёма препарата
- Повышенный уровень йода в организме сохраняется до 9 месяцев после отмены препарата
- Проявления дисфункции щитовидной железы могут проявиться после отмены препарата

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АМИОДАРОНА НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Точка приложения	Гормональные показатели
Ингибирует конверсию T_4 в T_3 в тканях	$\downarrow T_3, \uparrow T_4$
Ингибирует выведение T_4 и rT_3	$\uparrow T_4$ и $\uparrow rT_3$
Ингибирует вход T_4 в клетки мишени	$\uparrow T_4$
Ингибирует конверсию T_4 в T_3 в гипофизе	\uparrow ТТГ
Блокирует связывание T_3 с рецептором на ядре клетки	Уменьшается экспрессия генов, контролируемых тиреоидными гормонами
Прямой токсический эффект на тиреоциты	$\uparrow T_4, T_3$
Йодно-калиевый симпотер	Эффект Вольфа-Чайкоффа

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АМИОДАРОНА

показатель	приём амиодарона до 3 мес	приём амиодарона более 3 мес
T_4	Повышается на 20-40%	Остаётся повышенным > 40% от исходного; на верхней границе нормы или умеренно выше нормы
T_3	Снижается на 30%, обычно до нижней границы нормы	Остаётся на нижней границе нормы или немного ниже её
ТТГ	Слегка повышается, иногда превышает норму (Редко до 20 мкЕд/мл)	Норма, периодически может быть выше или ниже нормы
rT_3	Повышается на 20%	Повышен

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ ЭФФЕКТА ВОЛЬФА-ЧАЙКОФФА

- 1. Аутоиммунное заболевание щитовидной железы
 - а) Болезнь Грейвса – усугубление тиреотоксикоза
 - б) Аутоиммунный тиреоидит – зоб и гипотиреоз
- 2. Функциональная автономия - тиреотоксикоз

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АМИОДАРОНА

Механизм воздействия	Проявление
Цитотоксический эффект на тиреоциты	Тиреотоксикоз
Стимуляция выработки гормонов изменённой щитовидной железой	Тиреотоксикоз
Блокирование функции щитовидной железы (эффект Вольфа-Чайкоффа)	Гипотиреоз

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ТИРЕОПАТИЙ

Частота развития амиодарон-индуцированных гипотиреоза и тиреотоксикоза 2-30%

Автор	Год исследования	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Borowski GD	1985	9%	4%
Martino E	1984	22%	9,6%
Posner J	1984	12%	2%
Newman CM	1998	6-13%	-
Васильев В	2001	18%	1,1%

В регионе с йодным дефицитом - чаще тиреотоксикоз, может развиваться на любом сроке приёма амиодарона, мужчины : женщины = 3:1

В йод обеспеченном регионе - чаще гипотиреоз, в основном развивается в первые 18 месяцев приёма амиодарона, мужчины : женщины = 1:1,5

ОСОБЕННОСТИ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА

- Классические симптомы тиреотоксикоза часто отсутствуют
- Первым проявлением тиреотоксикоза может быть ухудшение базового сердечно-сосудистого заболевания, по поводу которого назначен амиодарон
- Тиреотоксикоз должен быть исключён у больных, которые были стабильны на амиодароне, но появились признаки декомпенсации сердечной недостаточности, тахиаритмия, стенокардия
- Тиреотоксикоз может быть выявлен после отмены амиодарона

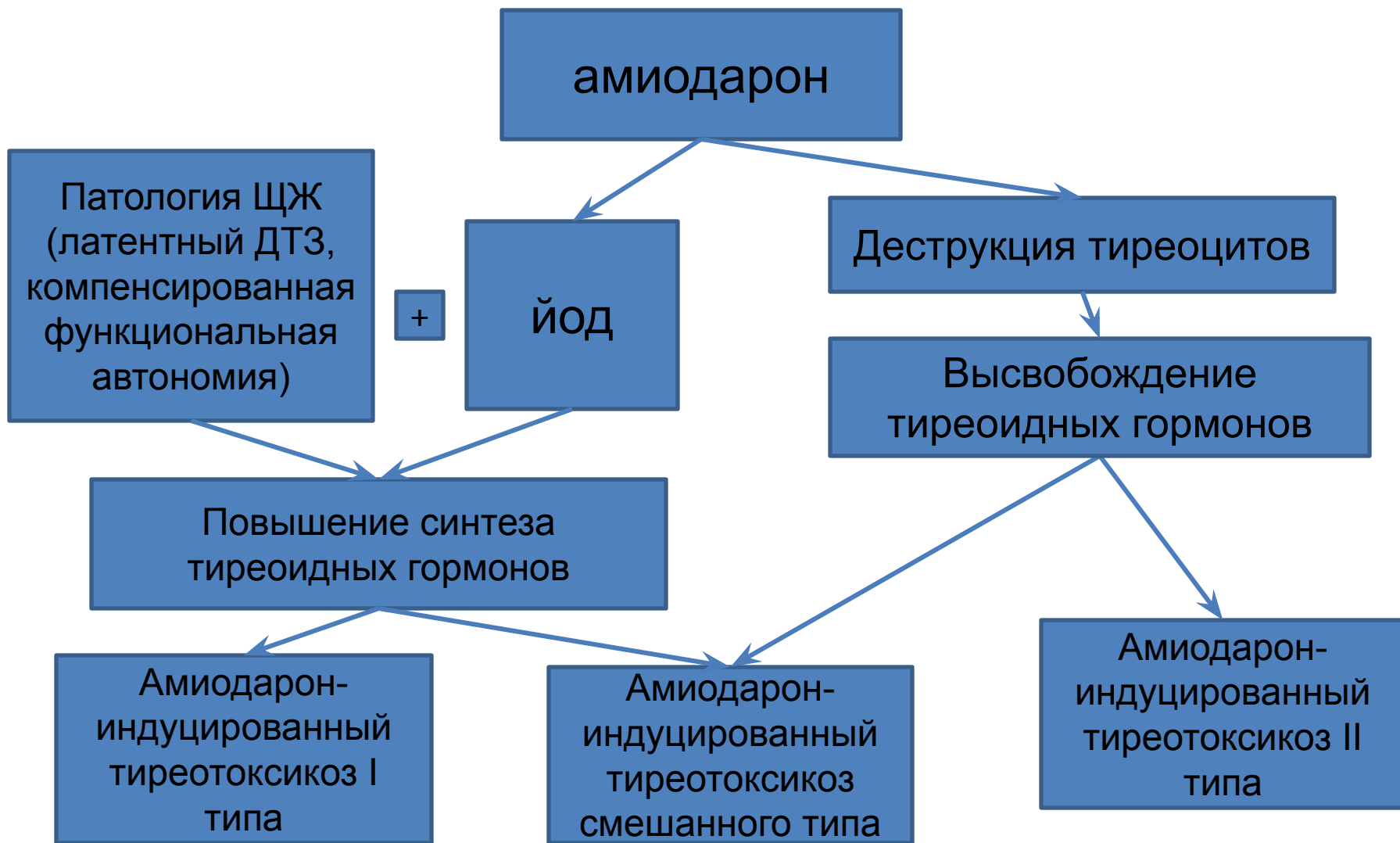
Причины: 1. повышение йода в плазме сохраняется до 9 мес. после отмены амиодарона

2. амиодарон блокирует рецепторы T_3 в кардиомиоцитах и маскирует «сердечные» проявления тиреотоксикоза

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА

- Подавленный ТТГ, повышенный T_4 (общий и свободный)
- Похожие изменения могут наблюдаться у многих больных в первые месяцы лечения амиодароном, но являются транзиторными и не сопровождаются симптомами тиреотоксикоза
- Повышенный T_3 может быть полезен для дифференциальной диагностики, так как никогда не повышается под воздействием амиодарона у эутиреоидных пациентов

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА (АИТ)

Методы исследования	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Интерлейкин-6	Норма/ немного повышен	Значительно повышен
Тиреоглобулин	Норма/повышен	Повышен
Антитела к ТПО	Повышены/норма	Норма/повышены
УЗИ ЩЖ	Зоб, узлы, изменение эхогенности	Норма/ может быть небольшой зоб
Допплерография	Кровоток повышен/норма	Кровоток снижен/отсутствует
Поглощение радиоактивного йода	Норма/повышенное	Низкое/ отсутствует

ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ РЕШЕНЫ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА

- Можно ли отменить амиодарон?
- Необходимо ли лечить тиреотоксикоз?
- Если «Да», то какой метода лечения выбрать:
консервативный, хирургический, радиоiodтерапия?

ЕСЛИ АМИОДАРОН ОТМЕНИТЬ НЕЛЬЗЯ...

- Продолжение терапии амиодароном влияет на выбор метода лечения тиреотоксикоза
- Уменьшается вероятность наступления ремиссии, так как постоянно присутствует большое количество интра- и экстратиреоидного йода
- В тяжёлых случаях требуется тиреоидэктомия

НУЖНО ЛИ ЛЕЧИТЬ ТИРЕОТОКСИКОЗ?

- Есть сообщения о спонтанной ремиссии умеренно выраженного амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа даже на фоне продолжающегося приёма амиодарон
- После отмены амиодарона ремиссия АИТ 2 типа наступает через 3-5 месяцев, но могут быть рецидивы
- В отношении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа нет данных о спонтанной ремиссии на фоне приёма амиодарона
- После отмены амиодарона АИТ 1 типа сохраняется в течение 8-9 месяцев и без лечения значительно влияет на состояние больного

ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА 1 ТИПА

- Применяются высокие дозы тиреостатиков:
 - Мерказолил 40-60 мг/сут или
 - Пропицил 400-600 мг/сут
- Блокирующий эффект наступает через 2-4 месяца, далее переходят к поддерживающей дозе
- Длительность терапии 6-18 месяцев
- При необходимости показана тиреоидэктомия после достижения эутиреоза
- Применение радиоiodтерапии ограничено, так как в большинстве случаев щитовидная железа заблокирована приемом большой дозы йода

ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА 2 ТИПА

- Курс глюкокортикоидов:
 - преднизолон 30-40 мг/сутки
- Купирование симптомов тиреотоксикоза через 1-12 недель после начала терапии
- После достижения компенсации тиреотоксикоза постепенное снижение дозы до полной отмены
- После отмены преднизолона требуется наблюдение, так как высока вероятность развития гипотиреоза

ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА СМЕШАННОГО ТИПА

- Комбинация глюкокортикоидов и тиреостатиков
- При достижении быстрого эффекта предполагается АИТ 2 типа, первыми постепенно отменяются тиреостатики
- При медленной компенсации тиреотоксикоза предполагается АИТ 1 типа, первыми отменяют глюкокортикоиды и продолжают лечение тиреостатиками

ПРОГНОЗ

- Может быть очень плохим, так как тиреотоксикоз ухудшает течение основного заболевания
- При АИТ 2 типа исход, как правило, выздоровление, возможно развитие перманентного гипотиреоза
- При АИТ 1 типа прогноз зависит от предшествующего заболевания щитовидной железы

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА

- Женский пол
- Повышенный титре антител к ТПО и/или к тиреоглобулину
- При сочетании этих факторов риска вероятность возникновения гипотиреоза увеличивается в 13,5 раз (Trip M.D., 1991)

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ГИПОТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ АМИОДАРОН

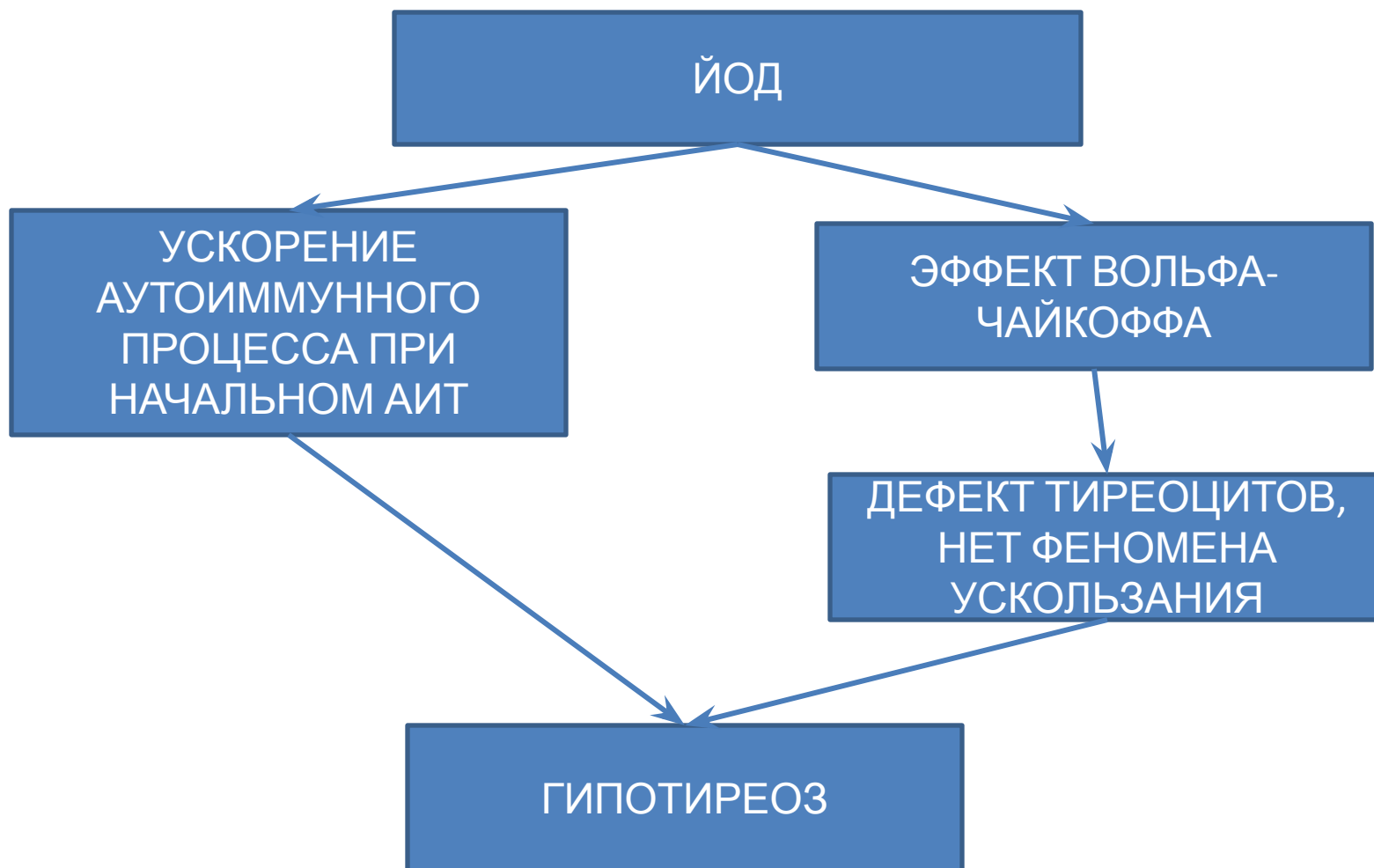
- Манифестный гипотиреоз – 5%
- Субклинический гипотиреоз – 25%

Batcher EL, Am J Med., 2007

- Транзиторный гипотиреоз развивается у 50-60% больных, независимо от наличия заболевания щитовидной железы
- Стойкий гипотиреоз развивается чаще у лиц с повышенными антителами к тиреоидной ткани

Martino E., Clin Endocrinol., 1987

ПАТОГЕНЕЗ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА



ДИАГНОСТИКА АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА

- Повышение ТТГ (выше 20 мкЕд/мл) и снижение св.Т₄
- Снижение Т₃ неинформативно, так как снижается при терапии амиодароном
- Антитела к ТПО (при высоком титре высока вероятность перманентного гипотиреоза)

ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА

- 1. Амiodарон может быть отменён
 - Эутиреоз самостоятельно восстанавливается через 2-4 месяца
 - Части больным требуется заместительная терапия
- 2. Амiodарон не может быть отменён
 - Назначение левотироксина
 - Начинать лечение с минимально переносимых доз левотироксина (12,5-25 мкг), так как есть сердечно-сосудистое заболевание
 - Обычно требуются повышенные дозы левотироксина
 - Контроль ТТГ ежемесячно до достижения целевого уровня

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОНОМ

- До назначения амиодарона как минимум ТТГ, аТ к ТПО
- Контроль ТТГ, св. T_3 , св. T_4 через 3 месяца после начала лечения
- Контроль ТТГ, св. T_3 , св. T_4 каждые 3-6 месяцев на фоне терапии амиодароном

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ