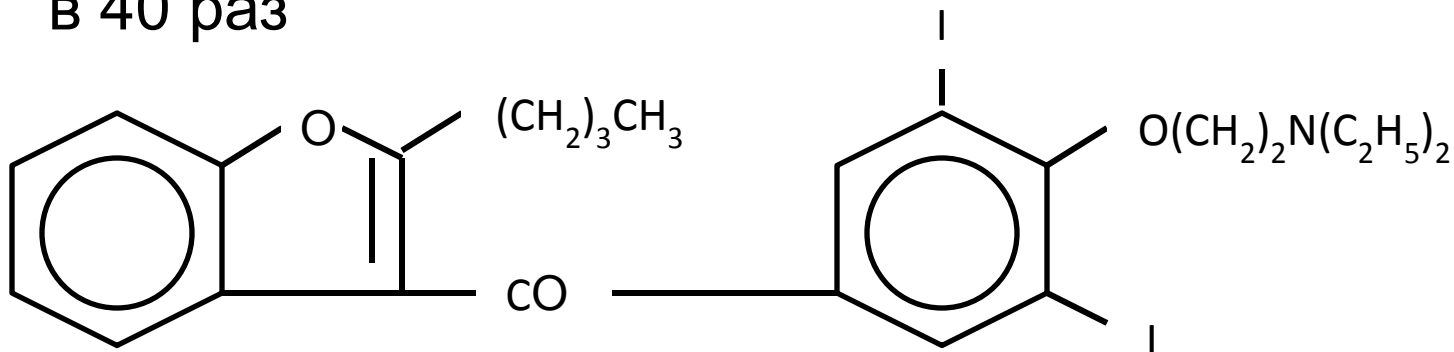


# **АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ**

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  | 2004             | 18%        | 1,4%          |

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

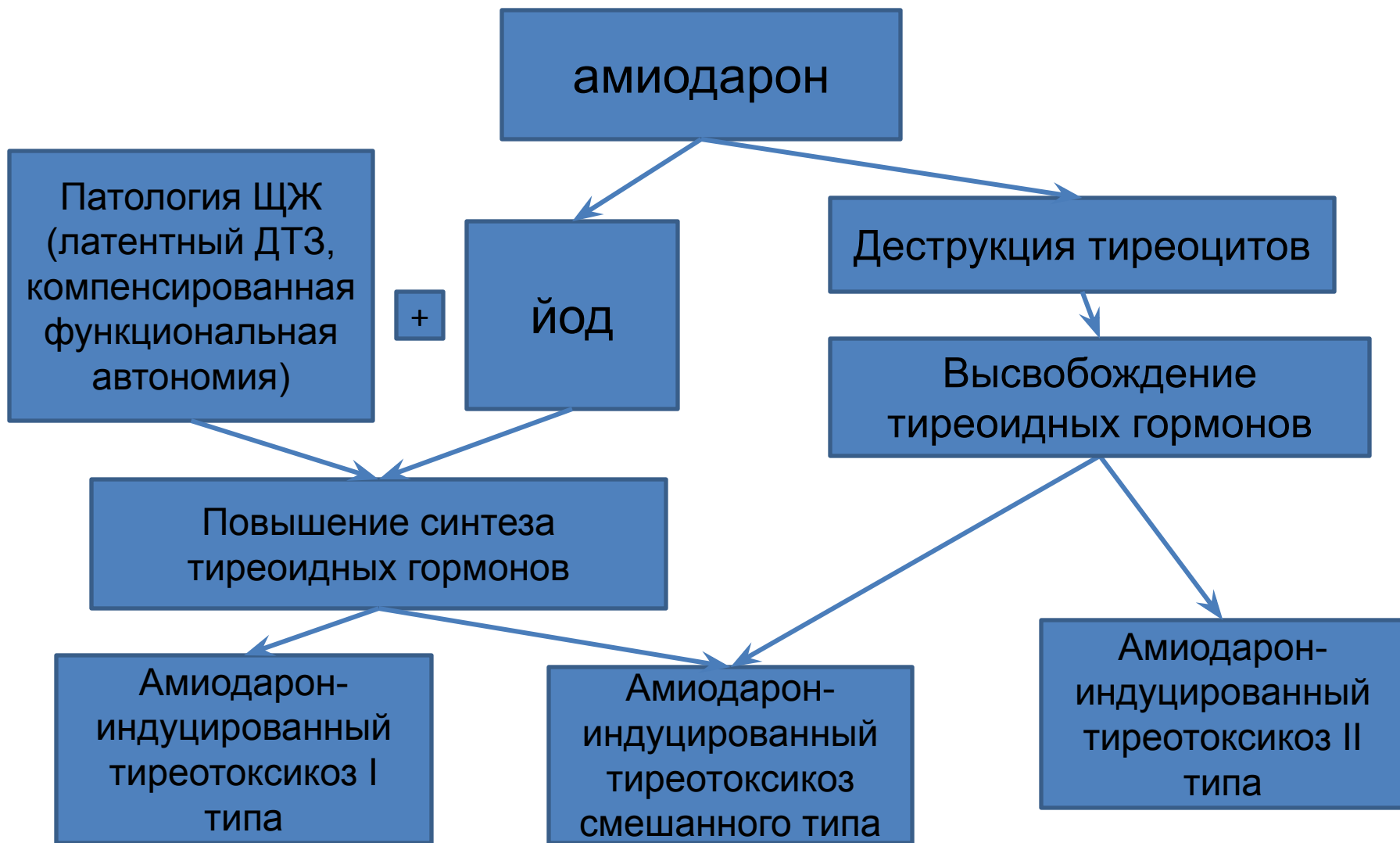
Причины: 1. повышение йода в плазме сохраняется до 9 мес. после отмены амиодарона

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

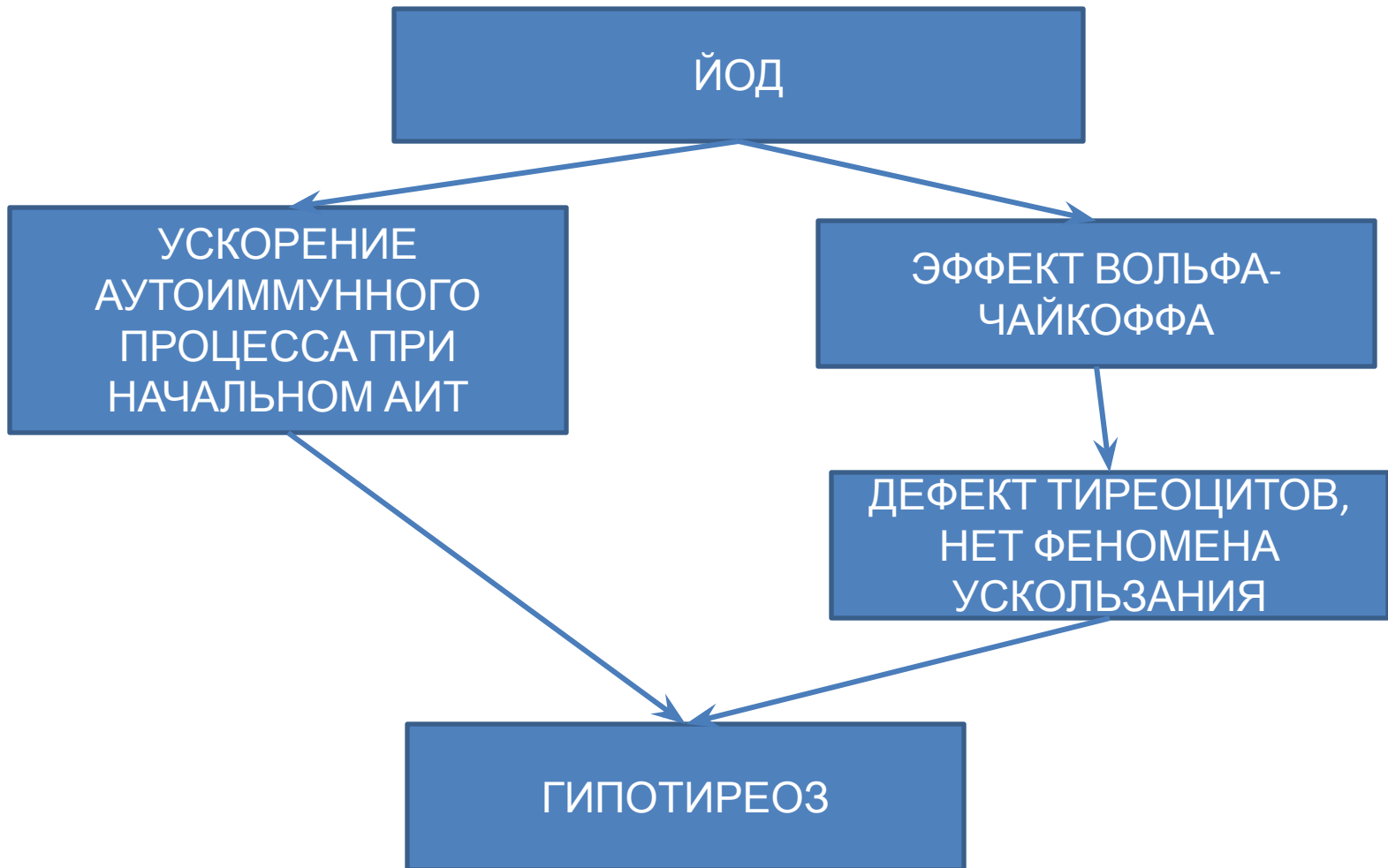
- Манифестный гипотиреоз – 5%
- Субклинический гипотиреоз – 25%

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.Т<sub>4</sub>
- Снижение Т<sub>3</sub> 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**