



Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: роль дифференциальной диагностики в ведении пациентов

Титова В.В.¹, Деева Т.М.², Муслимова Х.М.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Антиаритмический препарат амиодарон может влиять на функцию щитовидной железы, способствуя развитию тиреотоксикоза или гипотиреоза. Развитие тиреотоксикоза усугубляет имеющуюся у пациентов сердечно-сосудистую патологию: приводит к прогрессированию дисфункции левого желудочка, рецидивам нарушений ритма, увеличивая риск неблагоприятных исходов. Своевременная диагностика тиреотоксикоза при лечении амиодароном имеет принципиальное значение в выборе правильной лечебной тактики, которая определяется типом амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АМИТ), состоянием сердечно-сосудистой системы, риском повторных аритмий. При АМИТ 1 типа основным методом контроля купирования тиреотоксикоза является тиреостатическая терапия с возможностью последующего радикального лечения (радийодтерапия, тиреоидэктомия). АМИТ 2 типа является самолимитирующимся процессом, однако для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа препаратами первой линии являются глюкокортикоиды. При смешанном варианте АМИТ рекомендуется комбинация антигипотиреоидных препаратов и глюкокортикоидов. В данном обзоре приводится клинический случай пациента с АМИТ 2 типа, который длительно лечили тиреостатическими препаратами без достижения эффекта.

Ключевые слова: амиодарон; тиреотоксикоз; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Титова В.В., Деева Т.М., Муслимова Х.М. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: роль дифференциальной диагностики в ведении пациентов. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 2(5): 76–80. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-21



Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: the role of differential diagnosis in patient management

Titova V.V.¹, Deeva T.M.², Muslimova K.M.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Moscow Department of Health V.P. Demikhov Hospital, Moscow, Russia

Abstract: The antiarrhythmic drug amiodarone can affect the function of the thyroid gland, contributing to the development of thyrotoxicosis or hypothyroidism. The development of thyrotoxicosis exacerbates the cardiovascular pathology present in patients: it leads to the progression of left ventricular dysfunction, recurrence of rhythm disturbances, increasing the risk of adverse outcomes. Timely diagnosis of thyrotoxicosis in the treatment of amiodarone is of fundamental importance in choosing the right therapeutic tactics, which is determined by the type of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AmIT), the state of the cardiovascular system, and the risk of recurrent arrhythmias. In type 1 AmIT, the main method of controlling the relief of thyrotoxicosis is thyrostatic therapy with the possibility of subsequent radical treatment (radioiodine therapy, thyroidectomy). Type 2 AmIT is a self-limiting process, however, for the treatment of patients with moderate to severe amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, glucocorticoids are the first-line drugs. With a mixed version of AmIT, a combination of antithyroid drugs and glucocorticoids is recommended. This review presents a clinical case of a patient with type 2 AmIT who was treated with thyrostatic drugs for a long time without achieving an effect.

Keywords: amiodarone; thyrotoxicosis; amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1; amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, glucocorticoids.

For citation: Titova V.V., Deeva T.M., Muslimova K.M. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: the role of differential diagnosis in patient management. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 2(5): 76–80. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-21

Введение

Амиодарон относится к антиаритмическим препаратам III класса, применяющимся для купирования

жизненно угрожающих суправентрикулярных и желудочковых аритмий. Связь амиодарона с тиреоидной функцией обусловлена содержанием в нем большой

концентрации йода (37%). Так, при приеме 200–400 мг амиодарона в день в организм поступает до 75–150 мг органического или 6–12 мг неорганического йода ежедневно, в то время как суточная потребность в йоде составляет 150–200 мкг йодида в сутки [1].

Известно, что прием амиодарона может иметь вызывать дисфункцию щитовидной железы различного характера — как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ) в клинической практике встречается чаще, выделяют два возможных патогенетических варианта АМИТ (рис. 1). При первом типе (АМИТ1) тиреотоксикоз обусловлен чрезмерным синтезом гормонов (гипертиреоз) в ответ на йодную нагрузку на фоне предсуществующей латентной патологии щитовидной железы (функциональная автономия, болезнь Грейвса), при втором типе (АМИТ2) — высвобождением «запасов» тиреоидных гормонов в кровоток в результате деструкции тиреоцитов [2,3]. АМИТ2, частота возникновения которого варьирует от 0,6 до 21% [1], является преобладающим

Для АМИТ2, как правило, характерны отсутствие предшествовавшей патологии щитовидной железы, низкий уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину, рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), отсутствие гиперваскуляризации по результатам доплеровской сонографии, низкий захват пертехнетата ($^{99m}\text{TcO}_4$) или технетрила (^{99m}Tc -sestaMIBI) по данным скинтиграфии [7,8]. На сегодняшний день для выявления факторов развития АМИТ2 представляет интерес изучение полиморфизма генов, ответственных за транспорт, выведение и метаболизм амиодарона. Последующие исследования могут дать импульс к развитию новых вариантов терапии АМИТ2.

Описание клинического случая

Пациент Н., 72 лет, обратился на консультацию к эндокринологу с жалобами на учащенное сердцебиение, утомляемость, мышечную слабость. Из анамнеза известно, что на протяжении 3 лет принимал амиодарон 200 мг в сутки ежедневно по поводу пароксизмальной формой



Рисунок 1. Патогенез амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

вариантом нарушения функции щитовидной железы на фоне приема амиодарона [4,5].

На сегодняшний день недостаточно информации о конкретных факторах, которые способствуют развитию АМИТ2. Временной интервал между началом приема антиаритмических препаратов и развитием тиреотоксикоза может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет. Основная опасность АМИТ2 заключается в ухудшении симптомов сердечной недостаточности, декомпенсации аритмий, повышении смертности, особенно среди пожилых пациентов [6].

фибрилляции предсердий (ФП). В 2022 году при плановом обследовании в поликлинике уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона (ТТГ) был в пределах нормы (ТТГ — 1,58 мМЕ/мл, тироксин свободный (св. Т4) — 20 пмоль/л, трийодтиронин свободный (св. Т3) — 4,2 пмоль/л). Ухудшение состояния отмечает с января 2023 г., когда был госпитализирован в кардиологическое отделение в связи с пароксизмом ФП. При стационарном обследовании выявлено увеличение св.Т4—61,8 пмоль/л (11,5–23,0 пмоль/л); и подавление ТТГ до менее 0,01 мМЕ/мл. По данным УЗИ щ/ж — объем 25 мл, структура неоднородная.

Фактор	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Продолжительность терапии Амиодароном	1-2 года	Более 2 лет
Лабораторные показатели	Высокий Т4св, Т3 в норме или повышен	Высокий Т4св, Т3 в норме или повышен
АТ-рТТГ	Отсутствуют если нет ДТЗ	Отсутствуют
Сцинтиграфия с Тс99-МИБИ	Очаговое/ диффузное накопление радиофармпрепарата	Захват радиофармпрепарата отсутствует
Цветное доплеровское картирование при ультразвуковом исследовании щитовидной железы	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Терапия	Тиростатики	Глюкокортикоиды
Последующий гипотиреоз	Нет	Есть

Рисунок 2. Сравнение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов

Был установлен диагноз амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа, назначен тиамазол в дозе 40 мг в два приема, вместе с тем отменен постоянный прием амиодарона. Несмотря на назначенную терапию, пациент отметил нарастание слабости, утомляемости, мышечную слабость. За последующий месяц 4 раза был экстренно госпитализирован в связи с пароксизмами ФП.

В марте 2023 г. в связи с сохраняющимися жалобами на общую слабость, эпизоды сердцебиения, потливость пациент обратился повторно к эндокринологу для решения вопроса о коррекции терапии и выборе дальнейшей тактики.

При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,7С. Кожные покровы обычной окраски, периферических отеков нет. Тремор рук, глазные симптомы не наблюдаются. При аускультации над легкими хрипы не выслушиваются, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, аритмичны, с частотой 96 в минуту, АД 125/80 мм рт. ст. При пальпации щитовидной железы отмечается увеличение ее размеров, мягкость консистенции, отсутствие изменения шеи в проекции щитовидной железы.

По данным лабораторного обследования, в общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи отклонений не отмечалось. Уровни электролитов, глюкозы, общего холестерина сыворотки крови находились в пределах нормы. При гормональном исследовании сохранялись повышенные уровни гормонов щитовидной железы: св. Т3 8,5 пмоль/л (2,5–5,8 пмоль/л), св. Т4–43,3 пмоль/л (11,5–23,0 пмоль/л); ТТГ также оставался низким – менее 0,01 мМЕ/мл (0,17–4,05 мМЕ/л). С целью дифференциальной диагностики назначено определение уровня антител к структурам щитовидной железы, по результатам которого повышения их уровня не выявлено: АТ-ТПО – 11,17 МЕ/мл (0–34), АТ – рТТГ 0,8 МЕ/л (0–1,75). По данным УЗИ отмечалось увеличение объема щитовидной железы

(суммарный объем 26,0 см³), анэхогенные фокальные образования диаметром до 4,7х5,2х6,2 в левой доле, «образец 0» кровотока (практически полное отсутствие интрапаренхимальной васкуляризации щитовидной железы, единичные точечные локусы). Для подтверждения деструктивной формы тиреотоксикоза назначена сцинтиграфия щитовидной железы с технеция пертехнетатом, по данным которой было выявлено отсутствие накопления радиофармпрепарата.

Учитывая отсутствие выраженных клинических признаков тиреотоксикоза при объективном осмотре (отсутствие тремора пальцев рук, снижения массы тела, глазных симптомов), незначительное увеличение размеров щитовидной железы, преобладание увеличения св.Т4 по результатам проведенных исследований, отсутствие повышения АТ – рТТГ, отсутствие захвата РФП при сцинтиграфии, практически полное отсутствие кровотока при ЦДК диагноз был пересмотрен, выставлен диагноз амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа.

Учитывая отсутствие гиперфункции щитовидной железы при АИТ2, тиреостатическая терапия была прекращена, в качестве лечения был назначен преднизолон в дозе 60 мг в сутки (40 мг утром, 20 мг в 16.00). Поскольку у пациента преобладала тяжесть ведущей кардиологической патологии, то наличие деструктивного тиреотоксикоза не являлось препятствием к проведению антиаритмической терапии, в связи с чем был восстановлен прием амиодарона.

После изменения терапии самочувствие больного улучшилось, перебои в работе сердца не беспокоили, уменьшились слабость, утомляемость, повысилась переносимость физических нагрузок. Лабораторные исследования в динамике в пределах нормы. С учетом положительной динамики проведена постепенная редукция дозировки преднизолона с последующей отменой. Впоследствии в связи с переходом пароксизмальной формы ФП в постоянную прием амиодарона был прекращен.

Обсуждение

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз чаще развивается в йододефицитных районах. При этом АмИТ1 возникает в результате избыточного синтеза тиреоидных гормонов по причине поступления большого количества йода в щитовидную железу у больных, как правило, имеющих латентную болезнь Грейвса-Базедова или один и более узлов щитовидной железы (с развитием функциональной автономии щитовидной железы). АмИТ2 — следствие ассоциированного с амиодароном воспаления и деструкции щитовидной железы и поступления в кровь ранее синтезированных в щитовидной железе тиреоидных гормонов.

пациента АмИТ2, амиодарон можно не отменять. При АмИТ1 типа желательна отмена препарата.

Алгоритм наблюдения пациентов, находящихся на терапии амиодароном, представлен на рис. 3

Трудность диагностики типа АмИТ связана не определением статуса тиреотоксикоза, а с выявлением его патофизиологических механизмов. Амиодарон накапливается в различных органах — печени, легких, жировой ткани, в меньшей степени в почках, скелетных мышцах, щитовидной железе, головном мозге, сердце. В результате медленного высвобождения препарата (6 мг органического йода в день), нарушение функции щитовидной железы может возникать и через

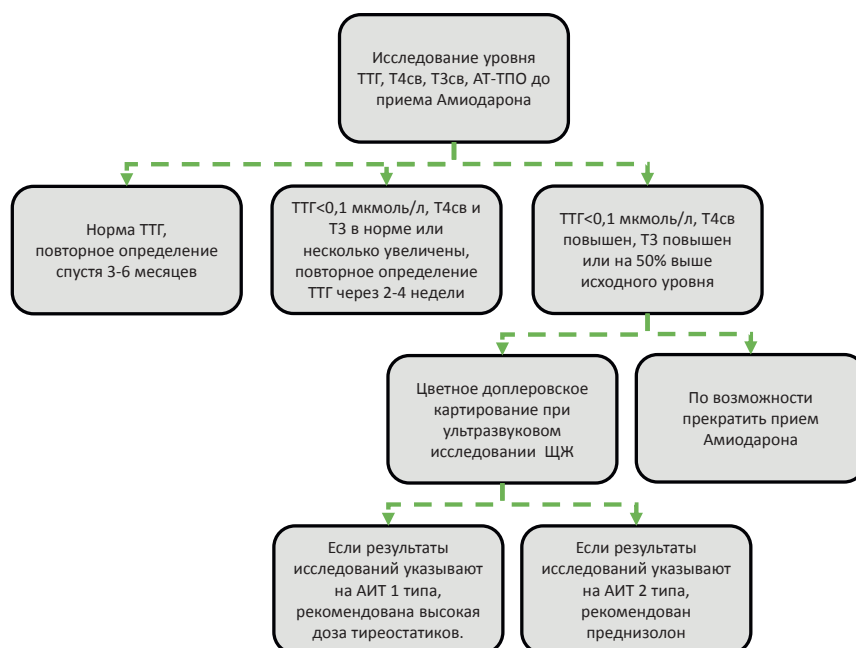


Рисунок 3. Подходы к наблюдению и лечению пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом

Развитие АмИТ, как правило, спонтанное, проявляется отягощением аритмий или развитием нового приступа. Возникают симптомы тиреотоксикоза — тахикардия, дрожь, одышка, потливость, снижение веса, нарушение сна. Наибольшую опасность заболевание представляет у пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка, поскольку усугубляет проявления имеющейся кардиальной патологии и может приводить к летальному исходу.

Ведение АмИТ является непростой задачей из-за сложности правильной постановки типа поражения щитовидной железы. Для клинициста очень важно правильно определить тип АмИТ, так как это определяет тактику лечения, принципиально отличающуюся при 1 и 2 типе (рис. 2).

Неправильный выбор терапии может привести к ухудшению клинического течения заболевания. Большинство авторов рекомендуют отменять амиодарон при развитии тиреотоксикоза, однако бывают случаи, когда это сделать невозможно. По мнению ряда авторов, если есть твердая уверенность в наличии у па-

несколько месяцев после отмены препарата. В случае если до назначения АмИТ у пациента был выявлен субклинический тиреотоксикоз в результате токсической аденомы щитовидной железы или диффузного токсического зоба, то рекомендовано провести радиоiodотерапию или оперативное лечение перед началом антиаритмической терапией амиодароном.

Таким образом, правильное понимание влияния амиодарона на физиологию щитовидной железы и метаболизм тиреоидных гормонов, имеет решающее значение. Поскольку АмИТ связан с трехкратным повышением риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий, важна ранняя диагностика и эффективное лечение [9]. В некоторых случаях, когда невозможно дифференцировать диагноз, рассматривается комбинированная терапия тиреостатиками и глюкокортикоидами.

В нашем клиническом случае на фоне лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больного развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа. Несмотря на отмену амиодарона,

симптоматика заболевания прогрессировала. Принимая во внимание возникновение пароксизмов ФП в результате отмены амиодарона, было целесообразно возобновить его прием для профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца и компенсации тиреотоксикоза. В случае легкого течения АмИТ2 на фоне отмены препарата (при отсутствии противопоказаний) происходит самостоятельное восстановление функции щитовидной железы. В некоторых случаях самопроизвольное затихание процесса происходит на фоне продолжения терапии амиодароном.

Заключение

Для правильного введения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом принципиально

важно определить его тип. Для верификации диагноза необходимо выполнять сцинтиграфию щитовидной железы с определением захвата радиофармпрепарата, а также исследовать уровень антител к рецепторам ТТГ. Требуется тщательный контроль пациентов, принимающих амиодарон, поскольку развившийся тиреотоксикоз приводит к рецидивам нарушения сердечного ритма. Для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма пациентам, принимающим амиодарон, рекомендовано периодическое исследование функции щитовидной железы. Длительный прием амиодарона требует наблюдения эндокринолога и кардиолога, оценки функции щитовидной железы как во время приема препарата, так и после отмены 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет.

Литература/References

1. Maqdasy S, Benichou T, Dalle S, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019; 80(1):54–60. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.05.001>
2. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(2):55–66. <https://doi.org/10.1159/000486957>
3. Гринева Е. Н., Цой У. А., Каронова Т. Л., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 12–24. <https://doi.org/10.14341/ket12693>
4. Uchida T, Kasai T, Takagi A, et al. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014(2):1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/534904>
5. Улупова Е. О., Богданова Г. А., Каронова Т. Л., Гринева Е. Н. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 28–35. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-28-35>
6. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(3):388–394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x>
7. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021; 82(3–4):163–166. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.009>
8. Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Differential diagnosis using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018; 43(9):655–662. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207>
9. Yiu, K. H., Jim, M. H., Siu, C. W., Lee, C. H., Yuen, M., Mok, M., Shea, Y. F., Fan, K., Tse, H. F., & Chow, W. H. (2009). Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(1), 109–114. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1907>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Титова Виктория Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Деева Татьяна Михайловна — врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова». Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4.

Муслимова Хадизжат Муратовна — клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0009-0007-7183-4319

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 12.03.2024. Рецензия получена 04.00.2024. Принята к публикации 14.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

*Victoria V. Titova — assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Tatiana M. Deeva — endocrinologist, head of the department of endocrinology, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after. V. P. Demikhov". Russia, Moscow, st. Shkuleva, 4.

Khadizhat M. Muslimova — clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0009-0007-7183-4319

*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 12.03.2024. Revision Received: 04.00.2024. Accepted: 14.04.2024.