

Прием амиодарона как причина синдрома тиреотоксикоза: современное состояние проблемы и клинический случай

Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Л.А. Ганенко, А.Н. Чернова, Г.Р. Гизатуллина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
davidenko.iu@gmail.com

Аннотация

В кардиологической практике в силу доказанной эффективности и уникальности в качестве антиаритмического препарата широко используется препарат III класса по Воген–Вильямсу – амиодарон. Изучение клинических особенностей амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа является актуальным в профессиональной деятельности эндокринологов и кардиологов, а также необходимо для предотвращения некорректной тактики лечения пациента. В статье описан случай амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у 35-летнего пациента, имеющего в анамнезе жалобы на снижение массы тела, дрожание кистей, ощущение учащенного сердцебиения и неверно установленный ранее диагноз диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса). Рассмотрены особенности дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза и возможных последствий при несоблюдении алгоритма диагностики.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, нарушения ритма сердца, диффузный токсический зоб.

Для цитирования: Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Ганенко Л.А. и др. Прием амиодарона как причина синдрома тиреотоксикоза: современное состояние проблемы и клинический случай. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 22–25. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0012

Amiodarone administration as a cause of thyrotoxicosis syndrome: clinical case

Natalya I. Volkova, Ilya Yu. Davidenko, Lilia A. Ganenko, Anastasya N. Chernova, Gulnara R. Gizatullina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
davidenko.iu@gmail.com

Abstract

In cardiological practice, due to the proven efficacy and uniqueness, the drug of III class according to Vaughan–Williams E.M. – amiodarone is widely used as an antiarrhythmic drug. The study of the clinical features of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis is relevant in the professional activities of endocrinologists and cardiologists, and is also necessary to prevent incorrect patient treatment tactics. The article describes a case of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a 35-year-old patient with a history of complaints of weight loss, hand tremors, palpitations, and a previously incorrect diagnosis of diffuse toxic goiter (Graves' disease). The features of differential diagnosis of thyrotoxicosis syndrome and possible consequences of non-compliance with the diagnostic algorithm are considered.

Key words: thyroid hormones, amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, cardiac arrhythmias, Graves' disease.

For citation: Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Ganenko L.A. et al. Amiodarone administration as a cause of thyrotoxicosis syndrome: clinical case. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 22–25. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0012

Введение

Амиодарон имеет широкий спектр применения в работе практикующих врачей, к показаниям по назначению данного препарата относят угрожающие жизни желудочковые аритмии, включающие в себя желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, наджелудочковые пароксизмальные тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий.

У всех пациентов, получавших лечение амиодароном, наблюдаются ранние (3 мес) изменения уровней сывороточных тиреоидных гормонов в анализах. После трех месяцев показатели тиреотропного гормона (ТТГ) в большинстве случаев возвращаются к норме, свободный тироксин (свТ4) – у верхней границы нормы или слегка по-

вышен, уровень свободного трийодтиронина (свТ3) – у нижней границы нормы, биохимический профиль таких пациентов, принимающих амиодарон, называется эутиреоидным [1].

При этом Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) отмечает аспект влияния лекарственного препарата на функцию щитовидной железы: амиодарон подавляет периферическое превращение Т4 в Т3 и может вызывать повышение уровня тироксина, снижение уровня Т3 и повышение уровня неактивного обратного Т3 у клинически эутиреоидных пациентов; может вызвать либо гипотиреоз (встречается у 10% пациентов) или тиреотоксикоз (встречается примерно у 2% пациентов) [2]. Имеются

данные о том, что тип дисфункции щитовидной железы зависит от потребления йода пациентом: пациенты при достаточном потреблении йода в основном подвержены гипотиреозу после продолжительного лечения амиодароном, тогда как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ) чаще встречается у проживающих в регионах, где наблюдается дефицита йода. Например, в Европе дисфункция щитовидной железы, обусловленная приемом амиодарона, поражает от 3 до 100 пролеченных пациентов в год, и при этом АИТ является основной формой [3].

Существуют различные патогенетические варианты тиреотоксикоза. К первой группе относятся заболевания, при которых повышается выработка тиреоидных гормонов. Второй вариант тиреотоксикоза обусловлен не повышенной выработкой гормонов, а деструкцией ткани щитовидной железы.

Воздействие амиодарона на функцию щитовидной железы можно разделить на эффекты, которые являются следствием внутренних свойств лекарственного препарата, и эффекты, обусловленные действием йода, который содержится в амиодароне [4]. Содержание йода в амиодароне значительно превышает суточную потребность [5]. Последствием этого может быть йодиндуцированный гипертиреоз, обусловленный чрезмерным бесконтрольным синтезом гормонов автономно функционирующей щитовидной железой в ответ на йодную нагрузку [6].

В патогенезе влияния приема амиодарона внимание также уделяют воздействию амиодарона на функциональную активность дейодиназ (ферментов, участвующих в активации и деактивации гормонов щитовидной железы). Данный патогенетический механизм рассмотрен на примере влияния амиодарона на дейодиназы у экспериментальных крыс [7–9]. При культивировании клеток человека выяснено, что амиодарон в дозе 1–2 мкМ снижал уровень экспрессии симпортера йодида натрия (NIS) почти наполовину, но не влиял на гены, участвующие в гормоногенезе щитовидной железы (тирозидная пероксидаза, тиреоглобулин, пендрин и НАДФН-оксидаза); более высокие концентрации (10–20 мкМ) снижали экспрессию всех этих генов [10].

Рассматривая вопрос классификации АИТ, следует отметить, что существует два типа данного патологического состояния. АИТ 1-го типа обычно возникает при патологии щитовидной железы (латентная болезнь Грейвса, многоузловой зоб) и является следствием повышенного биосинтеза тиреоидных гормонов из-за избытка йода у пациентов с уже существовавшим заболеванием щитовидной железы. АИТ 2-го типа – это деструктивный процесс в щитовидной железе, приводящий к выбросу предварительно сформированного гормона. Этот тиреодит обусловлен внутренним токсическим действием амиодарона и обычно сохраняется в течение одного-трех месяцев до тех пор, пока запасы гормонов щитовидной железы не истощатся [11]. В связи с этим при назначении антиаритмической терапии амиодароном рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы до

лечения и периодически после него, особенно у пожилых пациентов и у любого пациента с узлами щитовидной железы в анамнезе, зобом или другим нарушением функции щитовидной железы.

Решение об отмене амиодарона должно приниматься совместно кардиологом и эндокринологом, учитывая индивидуальные особенности пациента, и, как правило, своевременное выявление и лечение тиреотоксикоза позволяет продолжить прием препарата (особенно в случаях невозможности отмены или замены амиодарона на другой антиаритмический препарат) [12].

Таким образом, всем пациентам, получающим амиодарон, необходимо проводить мониторинг функции щитовидной железы до лечения, во время и периодически после него. При сборе анамнеза у пациента с дисфункцией щитовидной железы уточнять, не принимал ли он антиаритмических средств. При несоблюдении данного алгоритма больным с нарушением функции щитовидной железы возможно выставить некорректный диагноз и, как следствие, назначить неактуальное лечение.

Клинический случай

Пациент, 35 лет, обратился к участковому терапевту с жалобами на общую слабость, снижение массы тела на 11 кг за последние 1,5 мес, дрожание кистей, ощущение учащенного сердцебиения. Данные жалобы появились у пациента около 1 мес назад. Пациенту рекомендовано обследование на предмет заболеваний щитовидной железы. При исследовании уровня ТТГ выявлено снижение ТТГ < 0,0083 мЕд/л (при референсных значениях 0,4–4,0 мЕд/л), рекомендована консультация эндокринолога.

Согласно объективным данным, рост пациента составлял 181 см, масса тела – 79 кг, ИМТ – 24 кг/м², частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 уд/мин, пульс – 100 уд/мин, артериальное давление (АД) – 115/80 мм рт. ст. При физикальном обследовании щитовидная железа не увеличена (размером не более дистальной фаланги большого пальца обследуемого).

По результатам повторного лабораторного обследования выявлено снижение ТТГ (< 0,0083 мЕд/л), повышение свТ4 – 28,29 пмоль/л (при референсных значениях 9,00–19,05 пмоль/л). Пациенту рекомендовано ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. Наблюдалась УЗ-признаки диффузных изменений ткани щитовидной железы, общий объем железы – 16,8 мл.

При повторном обращении в ходе интерпретации результатов выявлено незначительное повышение титра антител к рецепторам ТТГ – 1,43 МЕ/л (при норме менее 1,0 МЕ/л), на основании чего был выставлен диагноз диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса). Специалистом было назначено лечение: тиамазол (тирозол) по 30 мг/сут в 2 приема, биспролол 2,5 мг по 1 таблетке 1 раз в день утром, длительно. Рекомендован контроль свободного Т4 и общего Т3 через 3 нед, а также самоконтроль АД и пульса.

Через 3 нед при повторной консультации пациент отметил улучшение самочувствия, однако слабость и дро-

жание рук проявлялись в вечернее время. По данным дневника самоконтроля, АД не превышало 125/80 мм рт. ст., пульс – 91–115 уд/мин. По результатам лабораторного обследования сохранялось повышение свТ4 (23,33 пмоль/л) и общего Т3 (3,26 нмоль/л). Полученные данные гормонов щитовидной железы свидетельствовали о неэффективности проводимой терапии и были расценены как неадекватность получаемой дозы тирозола, было принято решение об увеличении дозы до 40 мг/сут с последующим контролем свТ4 и общего Т3 через 2 нед.

Спустя 2 нед по результатам лабораторного обследования сохранялось повышение свТ4 (27,26 пмоль/л) и общего Т3 (3,84 нмоль/л). Принимая во внимание отсутствие динамики на фоне получаемого лечения, диагноз «диффузный токсический зоб» был поставлен под сомнение.

При более тщательном сборе анамнеза установлено, что около 1,5 года назад пациент наблюдался у кардиолога по поводу частой желудочковой экстрасистолии, была выполнена процедура радиочастотной абляции, перед проведением которой больной получал терапию амиодароном в течение 6 мес (дозы не помнит). В связи с этим для установления причины синдрома тиреотоксикоза рекомендовано проведение скинтиграфии с Тс-99м-пертехнетатом, по данным которой на тиреосцинтифото было получено слабое накопление радиофармацевтического препарата с диффузной неравномерностью распределения.

На основании результатов лабораторных методов исследования функционального состояния щитовидной железы, скинтиграфии щитовидной железы, учитывая данные анамнеза (приема амиодарона 1,5 года назад) и неэффективность проводимой ранее тиреостатической терапии, был выставлен диагноз – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа. Была отменена анти-тиреоидная терапия тирозолом и назначена терапия глю-

кокортикоидами – преднизолон в суточной дозировке 40 мг. В настоящее время проводится динамическое наблюдение.

Заключение

АИТ может проявляться симптомами и клиническими признаками, неотличимыми от тиреотоксикоза другой этиологии, при этом признаки тиреотоксикоза проявляются не у всех пациентов и могут быть скрыты основным заболеванием, связанным с патологией сердечно-сосудистой системы. В связи с тем, что амиодарон и его метаболиты имеют длительный период полувыведения, могут наблюдаться и отдаленные последствия приема данного антиаритмического препарата, как описано в приведенном случае.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза, так как выявление вида тиреотоксикоза является принципиальным, поскольку лечебные подходы различны. При этом изучение АИТ как 1-го, так и 2-го типа остается актуальным в связи с противоречивыми данными об эффективности разных подходов в лечении (в зависимости от типа АИТ) различных исследований [12].

На примере данного клинического случая мы хотели продемонстрировать, насколько важно тщательно собирать анамнез пациента и проводить дифференциальную диагностику, особенно в ситуации, когда полученные отклонения являются незначительными (увеличение титра антител к рецепторам ТТГ в нашем случае), а назначенное адекватное лечение не приносит должного эффекта (тиреостатическая терапия в дозе 30 мг). Так как за этими ошибками следует неверный диагноз и, соответственно, неверное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

1. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С., Ладыгина Д.О. Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. *Новости Европейской тиреоидологической ассоциации 2018 г.* РМЖ. 2018; 11 (II): 101–4. [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S., Ladygina D.O. Vedenie patsientov s amiodaron-assotsirovannoi disfunktsiei shchitovidnoi zhelezy. *Novosti Evropeiskoi tireoidologicheskoi assotsiatsii 2018 g.* RMZh. 2018; 11 (II): 101–4 (in Russian).]
2. US Food and Drug Administration. *Cordarone Medication Guide.* <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/amiodarone-hydrochloride-marketed-cordarone-and-racemorone-information>
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. *Клиническая медицина.* 2017; 95 (10): 901–5. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905. [Kriukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. *Algoritm vedeniia patsientov, poluchaiushchikh amiodaron, v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoianii shchitovidnoi zhelezy.* *Klinicheskaiia meditsina.* 2017; 95 (10): 901–5. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905 (in Russian).]
4. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29 (5): 285–95. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.005. PMID: 30309693; PMID: PMC6661016.
5. Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П. и др. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (2): 156–65. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-018. [Ermolaeva A.S., Biakina O.A., Sych Yu.P. et al. *Amiodaron-indutsirovannyi tireotoksikoz 2-go tipa: prediktory i varianty terapii.* *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2019; 47 (2): 156–65. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-018 (in Russian).]
6. Jiang LQ, Chen SJ, Xu JJ et al. Dronedarone and Amiodarone Induce Dyslipidemia and Thyroid Dysfunction in Rats. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38 (6): 2311–22. DOI: 10.1159/000445585. PMID: 27197836.
7. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R et al. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology* 2010; 151 (12): 5961–70. DOI: 10.1210/en.2010-0553. PMID: 20926587; PMID: PMC2999495.
8. Van Beeren HC, Kwakkel J, Ackermans MT et al. Action of specific thyroid hormone receptor $\alpha(1)$ and $\beta(1)$ antagonists in the central and peripheral regulation of thyroid hormone metabolism in the rat. *Thyroid* 2012; 22 (12): 1275–82. DOI: 10.1089/thy.2012.0135. PMID: 22985455.
9. Yamazaki K, Mitsuhashi T, Yamada E et al. Amiodarone reversibly decreases sodium-iodide symporter mRNA expression at therapeutic concentrations and induces antioxidant responses at supraphysiological concentrations in cultured human thyroid follicles. *Thyroid* 2007; 17 (12): 1189–200. DOI: 10.1089/thy.2007.0215. PMID: 18020914.

10. Bogazzi F, Tomisti L, Di Bello V, Martino E. Tirotoxicosi indotta da amiodarone [Amiodarone-induced thyrotoxicosis]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017; 18 (3): 219–29. DOI: 10.1714/2674.27399. PMID: 28398380.
11. 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. DOI: 10.1159/000486957. PMID: 29594056; PMID: PMC5869486.
12. Mini Gopalan, Romesh Khardori ed. *Thyroid Dysfunction Induced by Amiodarone. Therapy Treatment & Management. Updated: Aug 28, 2020.* <https://emedicine.medscape.com/article/129033-treatment#d5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Волкова Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Natalya I. Volkova – D. Sci. (Med.), Rostov State Medical University

Давиденко Илья Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: davidenko.iu@gmail.com
Ilya Yu. Davidenko – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, E-mail: davidenko.iu@gmail.com

Ганенко Лилия Александровна – ассистент каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Lilia A. Ganenko – Assistan, Rostov State Medical University

Чернова Анастасия Николаевна – врач-ординатор каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Anastasya N. Chernova – Medical Resident, Rostov State Medical University

Гизатуллина Гульнара Рустемовна – врач-ординатор каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Gulnara R. Gizatullina – Medical Resident, Rostov State Medical University

Статья поступила в редакцию / *The article received: 22.11.2020*
Статья принята к печати / *The article approved for publication: 14.12.2020*