

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.4.006>
УДК 616.441-008.61:615.222



Королева А.А.¹✉, Маргашова Т.В.², Журавков Ю.Л.¹, Белоусова Т.А.³, Гавриленко Л.Н.¹, Романова И.С.¹, Штыхно С.И.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П.М. Машерова, Минск, Беларусь

³ Минская центральная районная клиническая больница, Минск, Беларусь

Клинический случай амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 01.07.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: Koral_doc@tut.by

Резюме

Амиодарон – широко используемый антиаритмический препарат. Поскольку он богат йодом, он может вызывать изменения показателей функции щитовидной железы у некоторых пациентов. Мы сообщаем о случае тиреотоксикоза, вызванного амиодароном. Изучение клинических особенностей амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза является актуальным в профессиональной деятельности эндокринологов, кардиологов и клинических фармакологов, а также необходимо для предотвращения некорректной тактики лечения пациента.

Ключевые слова: амиодарон, антиаритмический препарат, тиреотоксикоз

Koroleva A.¹, Marhashova T.², Zhuravkov Y.¹, Belousova T.³, Gavrilenko L.¹, Romanova I.¹, Shtychno S.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Clinical Hospital for Disabled Persons of the Great Patriotic War named after P.M. Masherov, Minsk, Belarus

³ Minsk Central District Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Clinical Case of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 01.07.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: Koral_doc@tut.by

Abstract

Amiodarone is a widely used antiarrhythmic drug. Since it is iodine-rich, it may cause changes in thyroid function tests in some patients. We report a case of amiodarone-

induced thyrotoxicosis. The study of the clinical features of amiodarone-induced thyrotoxicosis is relevant in the professional activities of endocrinologists, cardiologists and clinical pharmacologists, and is also necessary to prevent incorrect patient treatment tactics.

Keywords: amiodarone, antiarrhythmic drug, thyrotoxicosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Амиодарон был синтезирован в 1960 г. в бельгийской лаборатории Labaz и с 1985 г. одобрен FDA для лечения жизнеугрожающих нарушений ритма. Но, несмотря на «почтенный возраст», он остается широко используемым в мире антиаритмиком. Амиодарон – уникальный препарат, обладает электрофизиологическими эффектами всех четырех классов антиаритмических средств по классификации Vaughan Williams. Препарат неконкурентно блокирует α - и β -адренорецепторы, инактивирует калиевые каналы, быстрые натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов. Кроме того, ему присущи качества антагонистов кальция, периферических вазодилаторов. Эти особенности и обуславливают частое применение препарата при лечении пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми тахикардиями, в том числе резистентными к назначению других препаратов.

Амиодарон отличается и особенностями фармакокинетических параметров. Биодоступность после приема внутрь у разных пациентов колеблется от 30% до 80% (среднее значение – около 50%). Для амиодарона характерно высокое сродство к белкам плазмы крови – 96% (62% – с альбумином, 33,5% – с β -липопротеинами) [1]. Вследствие интенсивного накопления в жировой ткани и органах с высоким уровнем кровоснабжения имеет большой и вариабельный объем распределения V_d (≈ 60 л/кг) и характеризуется медленным достижением равновесной концентрации в плазме крови и к длительному выведению. Наибольшая концентрация амиодарона наблюдается в жировой ткани, затем следуют легкие, печень, миокард, лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг. Концентрация препарата в миокарде в 10–50 раз выше, чем в плазме крови. Амиодарон активно метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с образованием йодсодержащих метаболитов. Его главный метаболит – дезэтиламиодарон – фармакологически активен и обладает антиаритмической активностью. Только 36% йода, содержащегося в плазме крови, приходится на амиодарон и диэтиламиодарон, остальные 64% – на другие метаболиты препарата. Характерной особенностью препарата является длительный период полувыведения. Для амиодарона он колеблется от 35 до 68 дней, для диэтиламиодарона – от 31 до 110, для других йодсодержащих метаболитов – от 57 до 160 дней. Поэтому после приема препарата он может присутствовать в организме еще около года (5 периодов полувыведения) [2].

Молекула амиодарона сходна по структуре с молекулой тироксина и содержит два атома йода. Прием 1–3 таблеток (200–600 мг) амиодарона в сутки приводит к поступлению в кровь от 7 до 21 мг свободного йода, что превышает суточную потребность в йоде (150–250 мкг) в 40–140 раз, что приводит к прямому дозозависимому цитотоксическому действию на тиреоциты [3]. Вариант вызванного амиодароном нарушения функции ЩЖ в значительной степени зависит от йодообеспечения

региона. У пациентов, проживающих в областях с достаточным потреблением йода, чаще развивается амиодарон-индуцированный гипотиреоз, а в йоддефицитных регионах – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Частота возникновения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза варьирует от 0,6 до 21%, и это преобладающий вариант нарушения функции щитовидной железы [4]. Специфические предикторы развития заболевания на сегодняшний день неизвестны. Временной интервал от начала приема препарата до развития тиреотоксикоза может быть от нескольких дней до 18 месяцев.

В последние годы врачи сталкиваются с увеличением числа пациентов с нарушениями ритма. Соответственно, увеличивается и частота назначения амиодарона, который не только обладает высокой эффективностью, но и может приводить к серьезным нежелательным реакциям. Амиодарон может вызывать тяжелый интерстициальный пневмонит (в том числе с летальным исходом), дисфункцию щитовидной железы, поражение роговицы, тяжелые кожные реакции, периферическую нейропатию, экстрапирамидные расстройства, поражение печени и поджелудочной железы, угнетение кроветворения, брадикардию. Опасность нарушения функции щитовидной железы заключается в возникновении новых нарушений ритма (иногда более прогностически неблагоприятных), декомпенсации сердечной недостаточности и, как следствие, увеличении смертности, особенно у пожилых пациентов.

Клинические проявления амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза в целом аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Но необходимо помнить, что вследствие наличия у амиодарона адреноблокирующего эффекта симптомы тиреотоксикоза, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия), могут отсутствовать. Чаще других симптомов, особенно у пожилых пациентов, выявляют снижение массы тела или дестабилизацию сердечно-сосудистой патологии, в том числе нарушений ритма сердца. У части пациентов течение заболевания может быть бессимптомным [3].

Для выбора лечебной тактики принципиально важно выявление возможного механизма развития тиреотоксикоза. Выделяют два возможных патогенетических варианта амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. При первом типе тиреотоксикоз обусловлен чрезмерным синтезом гормонов (гипертиреоз) в ответ на йодную нагрузку на фоне латентно предсуществующей патологии щитовидной железы (функциональная автономия, болезнь Грейвса), при втором типе – высвобождением «запасов» тиреоидных гормонов в кровоток в результате деструкции тиреоцитов. При сочетании деструкции фолликулярного эпителия щитовидной железы с гиперпродукцией тиреоидных гормонов развивается тиреотоксикоз смешанного типа.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 61 год, обратился с жалобами на перебои в сердечном ритме. Впервые пароксизм фибрилляции предсердий возник в январе 2022 г., купирован внутривенным введением амиодарона. Принимал бисопролол 2,5–5 мг в сутки. В течение последующего года состояние пациента оставалось стабильным, пароксизмы фибрилляции предсердий возникли в ноябре 2022 г. и феврале 2023 г., купировались внутривенным введением амиодарона. В мае 2023 г. – очередной пароксизм, купирован внутривенным введением амиодарона, после чего пациент принимал около 1 месяца амиодарон по 200 мг 3 раза в день, ривароксабан

20 мг в сутки. С июля 2023 г. пароксизмы участились, возникали через 1–2 недели (04.07.2023, 19.07.2023, 21.07.2023), купировались внутривенным введением амиодарона. Между двумя последними пароксизмами прошло всего 3 дня. Изменение течения аритмии, учащение пароксизмов фибрилляции предсердий послужили причиной дообследования пациента.

ЭхоКГ: сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная, ФВ 66%. Камеры сердца не расширены. Пропалс передней створки митрального клапана 2 ст. (6 мм), регургитация на митральном клапане первой степени. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Сепарация листков перикарда 3 мм по всему периметру.

В анализе крови уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил менее 0,005 мкМЕ/мл (0,27–4,2 мкМЕ/мл), уровень свободного тироксина (Т4 св.) – 24,8 пмоль/л (12,0–22,0 пмоль/л), свободного трийодтиронина (Т3 св.) – 5,75 пмоль/л (3,1–6,8 пмоль/л), АТ-ТПО – 17,6 МЕ/мл (0–34 МЕ/мл), АТ к рецептору ТТГ – 1,4 МЕ/л (0,3–40 МЕ/л). Выполнено УЗИ щитовидной железы: эхо-признаки узловых образований обеих долей щитовидной железы на фоне диффузных изменений щитовидной железы с увеличением объема (общий объем 25,40 см³). При тонкоигольной пункционной биопсии узла правой доли щитовидной железы обнаружены эритроциты, обильно коллоид, пролиферация фолликулярного эпителия (вероятен коллоидный зоб). Повышенный уровень свободного Т4 в сочетании с низким уровнем ТТГ подтвердил наличие у пациента тиреотоксикоза. Учитывая предыдущую историю применения амиодарона, был поставлен диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

С целью уточнения наличия функциональной автономии левой доли выполнена скintiграфия щитовидной железы. При первом типе амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза могут определяться участки повышенного накопления изотопа, а при втором типе – накопление изотопа в железе нормальное или сниженное вследствие деструкции ее клеток. Результаты скintiграфии: накопление РФП тканями железы несколько ниже обычного (full thyroid uptake – 0,62% (1–2)), распределение относительно равномерное (Llobe uptake 0,25%, Rlobe uptake 0,35%). В правой доле железы в нижней ее части определяется зона диффузного пониженного накопления препарата по типу «холодного» узла диаметром около 2 см, занимающая нижний полюс доли с относительной интенсивностью накопления примерно вдвое ниже среднего.

Пациенту выставлен диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го типа и назначен тиамазол вначале 20 мг, а затем после контроля св. Т4 через 2–2,5 недели проведена коррекция дозы препарата до 30–40 мг в сутки в связи с отсутствием положительной динамики уровня св. Т4.

Соответственно, встал вопрос и об антиаритмической терапии. При холтеровском мониторингировании ЭКГ за 24 часа регистрировались на фоне синусового ритма короткие эпизоды фибрилляции предсердий общей продолжительностью 01:31:14. Выбор в данной ситуации невелик, был назначен соталол 40 мг два раза в сутки, так как прочие препараты III класса в Республике Беларусь отсутствуют. Соталол был отменен в связи с отсутствием эффективности и невозможностью увеличения дозы из-за развития брадикардии при увеличении дозы. Кроме этого, была попытка назначения пропафенона, этацизина – отменены, так как ритм не удерживался, отмечено уширение комплекса QRS.

В связи с отсутствием эффекта от приема тиреостатиков (ТТГ – $<0,005$ мкМЕ/мл, св. Т4 – $23,7$ пмоль/л, св. Т3 – $4,98$ пмоль/л) было принято решение о наличии у пациента смешанного типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и добавлен метилпреднизолон 32 мг в сутки с последующей коррекцией дозы метилпреднизолон и тиамазол по убывающей в связи с положительной динамикой гормонов св. Т4 и св. Т3. В динамике получены следующие показатели: ТТГ – $1,27$ мМЕ, Т4 св. – $12,9$ пмоль/л. Метилпреднизолон и тиамазол отменены, пациент находится под динамическим наблюдением.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный случай подчеркивает влияние амиодарона на щитовидную железу.

Минимизировать встречаемость подобных случаев поможет комплексный подход к пациентам по профилактике амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, который описан в российских клинических рекомендациях «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы».

До начала лечения амиодароном всем пациентам рекомендуется определение ТТГ и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Определение АТ-ТПО позволяет оценить риск развития гипотиреоза. Если ТТГ выше нормы, следует исключить первичный гипотиреоз. При подтверждении гипотиреоза его лечение проводят согласно существующим стандартам. Амиодарон может быть назначен пациенту, получающему заместительную терапию Т4. Если ТТГ оказался ниже нормы, у пациента следует исключить тиреотоксикоз, который может быть причиной нарушений сердечного ритма.

Пациентам с нормальными значениями ТТГ может быть назначена терапия амиодароном без промедления. После начала терапии амиодароном, если нет клинического подозрения на нарушение функции щитовидной железы, контроль ТТГ (при необходимости свободного Т4, свободного Т3) повторно оценивают не раньше чем через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев. При появлении симптомов тиреотоксикоза у пациента, ранее получавшего амиодарон, следует оценить функцию щитовидной железы и при подтверждении тиреотоксикоза расценивать его как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз и проводить диагностику и лечение согласно существующим рекомендациям [3].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. General characteristics of the drug cordarone for medical use. Registers of the UE "Center for Expertise and Testing in Healthcare". (in Russian)
2. Chazov E.I., Dedov I.I., Golitsyn S.P., Bakalov S.A., Serdyuk S.E., Sviridenko N.Yu., Platonova N.M., Molashenko N.V. Cardiac and endocrine aspects of the use of amiodarone in modern practice of treatment of cardiac arrhythmias. M., 2005. (in Russian)
3. Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Cardiology. Clinical recommendations "Amiodarone-induced thyroid dysfunction". 2021. (in Russian)
4. Ermolaeva A.S., Fadeev V.V. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2024;69(6):17–27.