

Н.Р. Белова, Е.Н. Арсеньева, И.Э. Сулаберидзе, Е.Н. Басаргина, Г.М. Дворяковская, В.В. Ботвиньева, Н.В. Малахова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Изменение функций щитовидной железы у детей под влиянием терапии амиодароном

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЩЖ) У 82 ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И АРИТМОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ АМИОДАРОНА У 40% ДЕТЕЙ ВЫЗЫВАЕТ ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТЕСТОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ТИРЕОИДНУЮ ФУНКЦИЮ, ЧТО ПРОЯВЛЯЕТСЯ ЭУТИРЕОИДНОЙ ГИПЕРТИРОКСИНЕМИЕЙ, И ОБРАТИМЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩЖ. ВЫЯВЛЕНИЕ ЭУТИРЕОИДНОЙ ГИПЕРТИРОКСИНЕМИИ НЕ СЛЕДУЕТ СЧИТАТЬ ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ОТМЕНЫ АМИОДАРОНА. КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ДИСФУНКЦИИ ЩЖ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ РАЗВИВАЮТСЯ ТОЛЬКО У 6% ДЕТЕЙ, ТЕМ НЕ МЕНЕЕ НЕОБХОДИМЫ ИХ СВОЕВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ И АДЕКВАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ СОВМЕСТНО С ЭНДОКРИНОЛОГОМ. ПОКАЗАНА НЕОБХОДИМОСТЬ ТЩАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЩЖ У ДЕТЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ АМИОДАРОН, В ТОМ ЧИСЛЕ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ И ПОСЛЕ ЕЁ ОТМЕНЫ. ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЩЖ НА ФОНЕ ПРИЁМА АМИОДАРОНА ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ РАЦИОНАЛЬНОГО ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ ЭТОГО ПРЕПАРАТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ КАРДИОЛОГОМ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ЕГО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, АМИОДАРОН, ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА, ДЕТИ.

14

Контактная информация:

Белова Наталья Рэмовна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
кардиологического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-04-90
Статья поступила 28.07.2006 г.,
принята к печати 29.11.2006 г.

Амиодарон — высокоэффективный антиаритмический препарат, применяющийся для лечения и профилактики многих нарушений сердечного ритма — от пароксизмальных тахиаритмий до жизнеугрожающих желудочковых аритмий [1, 2]. В настоящее время препарат приобрёл статус самого широко применяемого в мире антиаритмического средства. В 1998 г. доля амиодарона в структуре назначаемых антиаритмических препаратов в Европе составляла 34,5%, в Северной Америке — 32,8%, в Латинской Америке — 73,8% [1]. Амиодарон считают не только самым эффективным, но и относительно безопасным (по сравнению с другими антиаритмическими средствами) препаратом для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), оказывающим благоприятное влияние на прогноз заболевания [3–5].

Амиодарон оказывает сложное воздействие на физиологию щитовидной железы (ЩЖ) и при длительном приёме может вызывать значительные изменения в результатах стандартных тестов, оценивающих её функцию. У большинства пациентов данные изменения не сопровождаются какими-либо клиническими проявлениями (эутиреоидное состояние), тем не менее у 14–18% больных на фоне длительного лечения препаратом отмечают признаки амиодарон-индуцированного гипо- или гипертиреоза [8–11]. Эти состояния могут сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препарата, что час-

N.R. Belova, Ye.N. Arsenieva, I.E. Sulaberidze,
Ye.N. Basargina, G.M. Dvoriakovskaya, V.V. Botvinieva,
N.V. Malakhova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Amiodarone therapy aided
changes in the thyroid gland
functions among the children**

THE RESULTS OF RESEARCH OF THYROID CONDITION AND FUNCTION IN 82 CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPHTHY AND ARRHYTHMOGENIC DYSFUNCTION OF MYOCARDIUM WITHOUT OBVIOUS THYROPATHY ARE SUBMITTED. IS SHOWN THAT APPLICATION OF AMIODARON RESULTS IN INDUCES PREDICTABLE CHANGES IN THYROID FUNCTION TESTS IN 40% PATIENTS AND REVERSIBLE ULTRASOUND CHANGES OF THYROID. THIS CONDITION IS NOT BY THE REASON FOR A CANCELLATION OF AMIODARON THERAPY. CLINICALLY RELEVANT THYROID DYSFUNCTION IS NOT UNCOMMON AND EXIST IN 6% PATIENTS DURING AMIODARONE THERAPY BUT REQUIRES CAREFUL DIAGNOSIS AND TREATMENT. THE FREQUENCY WITH WHICH AMIODARONE CAUSES THYROID CHANGES SERVES TO EMPHASISE THE NEED FOR CAREFUL THYROID FUNCTION CHECKING INCLUDING ITS EVALUATION BEFORE AMIODARON USING, RATIONAL PRESCRIBING AND LONG TERM CARDIOLOGICAL FOLLOW UP.

KEY WORDS: DILATED CARDIOMYOPHTHY, AMIODARON, THYROID GLAND, CHILDREN.

тично обусловлено чрезвычайно продолжительным периодом полувыведения амиодарона [2, 7].

По химической структуре амиодарон сходен с тиреоидными гормонами и содержит 39% йода (по массе). Длительное лечение этим препаратом ассоциировано с 40-кратным увеличением концентрации йодида в плазме и моче, что и обуславливает оказываемое препаратом комплексное воздействие на функциональное состояние щитовидной железы [6]. Механизм действия амиодарона и его главного метаболита диэтиламиодарона заключается в индукции местного гипотиреозоподобного состояния сердца, поскольку он конкурирует с трийодтиронином (Т3) за его ядерные рецепторы. Кроме описанных эффектов, амиодарон и диэтиламиодарон могут оказывать прямое цитотоксическое действие на щитовидную железу [7].

Цель исследования: оценить влияние длительной терапии амиодароном на функциональное состояние ЩЖ у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 35 детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и 47 — с хронической тахикардией, осложнённой аритмогенной дисфункцией миокарда. Критерием включения в исследование служило наличие жизнеугрожающей аритмии, обуславливающей необходимость применения амиодарона. Амиодарон назначали после исключения кардиальных и экстракардиальных противопоказаний к его применению. Возраст пациентов составил $11,8 \pm 2,7$ года (3–15 лет). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей в возрасте $10,5 \pm 3,4$ года (7–15 лет).

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводили электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), УЗИ ЩЖ. У всех больных исследовали концентрацию в крови тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4) и общего Т3 методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Тироид-ИФА, ИФА-ТТГ, ИФА-FT4 на анализаторе «Пикон» и «Lusi I» при длине волны 450 нм. Исследования проводили до начала приёма амиодарона и через 3–6 мес после начала терапии.

Среди больных с ДКМП недостаточность кровообращения I стадии была выявлена у 7 детей, IIА стадии — у 13, IIБ–III стадии — у 15. ЭхоКГ-признаки гидроперикарда обнаружены у 12 пациентов. У всех больных отмечали желудочковые аритмии высоких градаций (IV–V) по В. Lowp и М. Wolf (1971). Больные с ДКМП помимо амиодарона получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, сердечные гликозиды.

У пациентов из группы тахикардий были диагностированы хроническая эктопическая предсердная тахикардия (у 20 детей), непароксизмальная предсердно-желудочковая реципрокная тахикардия (у 13), хроническая форма мерцательной аритмии (у 2) и хроническая желудочковая тахикардия (у 12). У всех больных этой группы отмечали проявления аритмогенной кардиомиопатии с признаками недостаточности кровообращения I–IIБ стадий (I стадии — у 13 больных, IIА стадии — у 25, IIБ стадии — у 9). Пациенты с тахикардиями помимо амиодарона получали лечение, направленное на коррекцию недостаточности кровообращения (ингибиторы АПФ, диуретики). У 16 больных амиодарон назначали на фоне применения дигоксина, дозу которого уменьшали в 2 раза.

Амиодарон назначали в дозе насыщения 10 мг/кг в сут, которую пациенты принимали в течение 5–15 дней, с последующим переходом на поддерживающую дозу 5 мг/кг в сут 5 дней в нед. Доза насыщения амиодарона в связи с различиями в возрасте пациентов колебалась от 50 до

600 мг/сут. Продолжительность лечения составила от 3 до 37 мес (в среднем — $13,6 \pm 0,6$ мес).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование концентрации ТТГ и гормонов ЩЖ до начала приёма амиодарона не выявило различий у пациентов с ДКМП, тахикардиями и здоровыми детьми (рис. 1). Изменений концентрации ТТГ и тиреоидных гормонов, указывающих на явное нарушение функции ЩЖ, которое могло бы стать причиной гемодинамических, структурных или электрофизиологических нарушений у наблюдаемых пациентов, выявлено не было. При УЗИ умеренное увеличение объёма железы без изменений её паренхимы было обнаружено у 27 детей.

При дальнейшем анализе обнаружена зависимость концентрации ТТГ и гормонов ЩЖ от стадии ХСН (рис. 2). Пролетивалось снижение концентрации Т3, которая, впрочем, оставалась в рамках нормы, по мере нарастания

Рис. 1. Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4) и общего трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови у больных с хронической тахикардией и дилатационной кардиомиопатией до начала терапии амиодароном

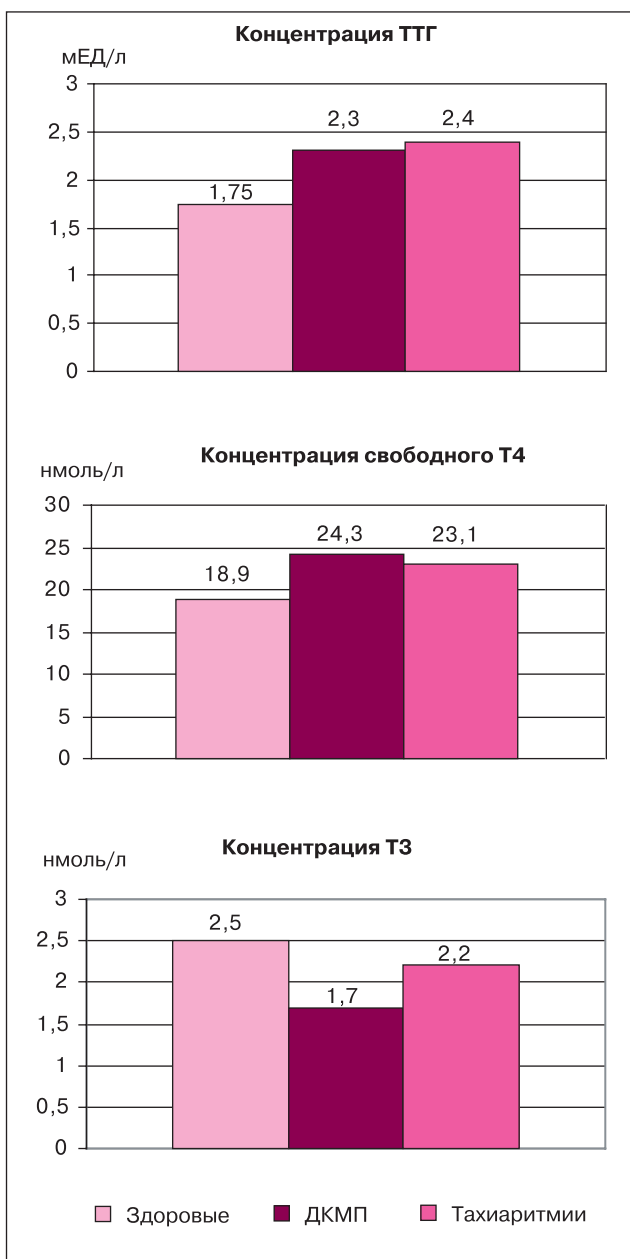
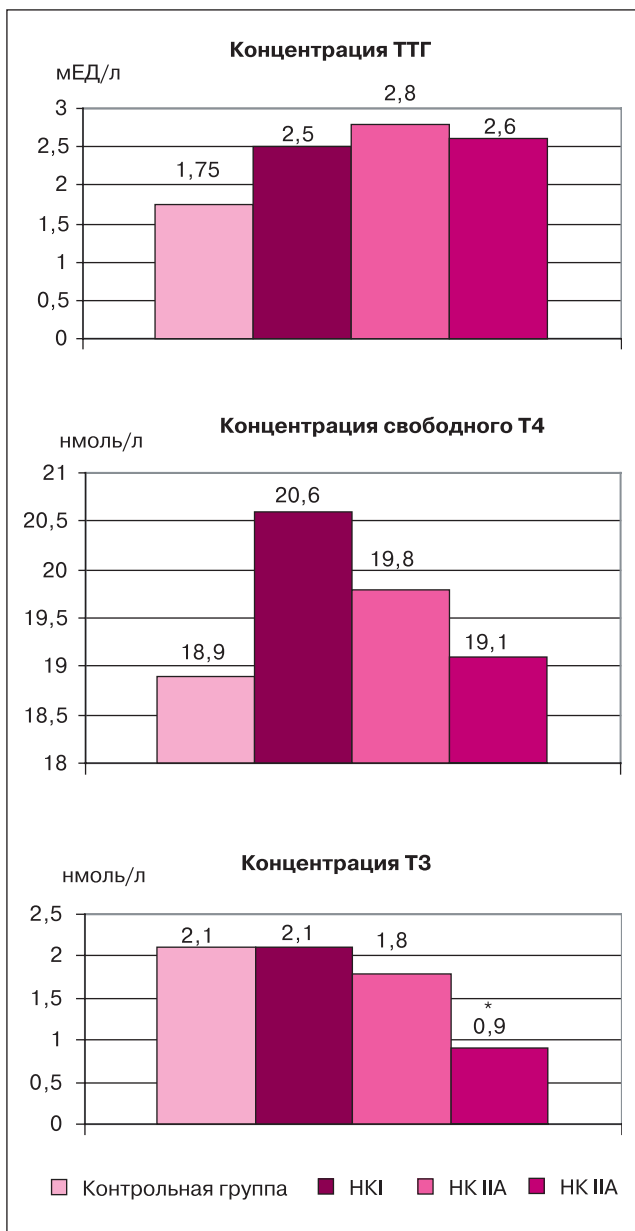


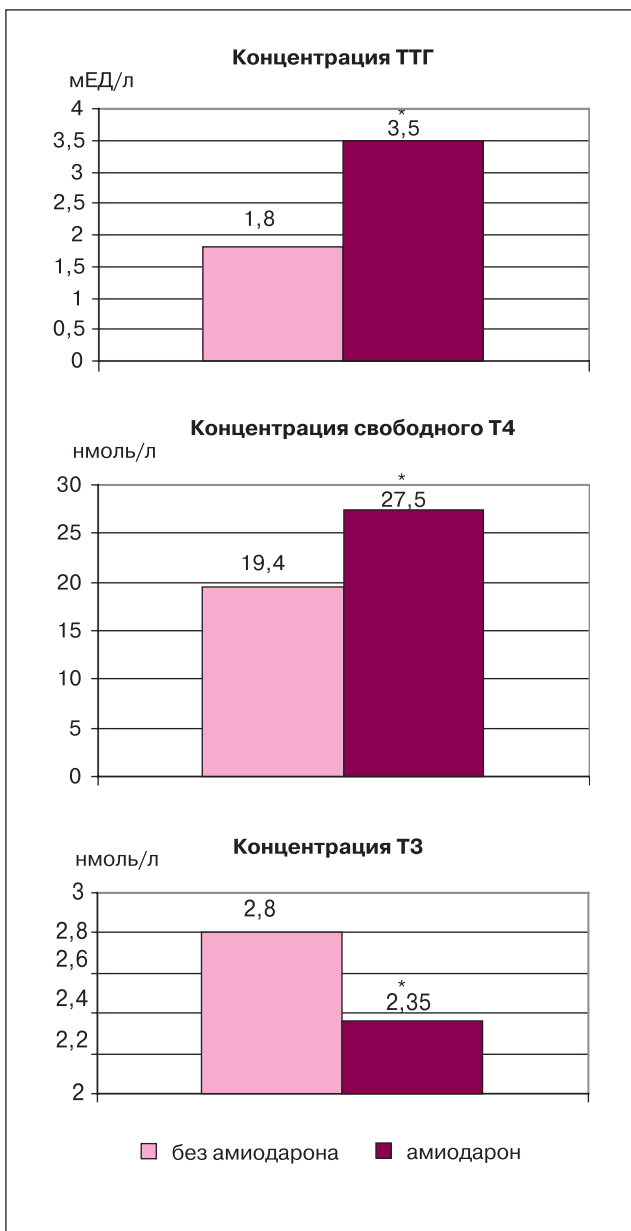
Рис. 2. Концентрация свободного тироксина (Т4), общего трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови у детей с дилатационной кардиомиопатией и аритмогенной дисфункцией миокарда в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности



* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

тяжести ХСН. Особенно выраженным было снижение Т3 у больных с тяжёлой ХСН. Возможно, подобные тенденции обусловлены описанным в литературе состоянием, характерным для пациентов с тяжёлой нетиреоидной патологией и называемым «синдромом низкого Т3» («low T3 syndrome») или «синдром нетиреоидного больного». Данное состояние описано у пациентов с тяжёлыми заболеваниями, в том числе ХСН. Причиной синдрома низкого Т3 могут быть метаболические нарушения (изменения функций печени, снижение концентрации белка в плазме и др.), приём различных лекарственных препаратов, изменения в биохимическом превращении гормонов ЩЖ [12–14]. Приём амиодарона сопровождался повышением концентрации Т4 и ТТГ, и снижением уровня Т3, которые, впрочем, оставались в пределах нормальных значений у большинства больных (рис. 3). Эутиреоидная гипертироксинемия (повышение концентрации свободного Т4 более 26 нмоль/л при нормальной концентрации ТТГ) через

Рис. 3. Влияние амиодарона на концентрации свободного тироксина (Т4), общего трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови у детей с дилатационной кардиомиопатией и аритмогенной дисфункцией миокарда



* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

6 мес от начала лечения амиодароном была выявлена у 33 детей (40%). У этих детей также выявлена обратная зависимость между степенью повышения концентрации Т4 и уровнем Т3, что может быть объяснено особенностями метаболизма гормонов ЩЖ в условиях терапии амиодароном. Применение амиодарона также ассоциировалось с паренхиматозными изменениями ЩЖ: увеличением её объёма, усилением кровотока, появлением изменений эхогенности и неоднородных участков, увеличением фолликулов. Увеличение объёма железы зарегистрировано у 73% пациентов (в среднем на 84%), зуб появился у 12 больных. Изменения гормонального профиля ЩЖ и ультразвуковой картины у всех больных исчезали в течение 3–6 мес после отмены амиодарона. У 3 пациентов было выявлено повышение концентрации ТТГ через 6–12 мес от начала терапии амиодароном (от 8,1 до 78 мЕД/л) при сохранении нормальных концентра-

ций Т3 и Т4 и отсутствии антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, что было расценено нами как развитие субклинического амиодарон-индуцированного гипотиреоза. Клинические проявления гормонального дисбаланса у этих пациентов отсутствовали. Также не было отмечено нарастания изначально имевшего место зоба и паренхиматозных изменений ЩЖ. У 2 детей с выраженными проявлениями недостаточности кровообращения препарат не отменяли. К терапии был добавлен левотироксин натрия; на фоне его приёма концентрация ТТГ нормализовалась через 1,5–3 мес. У одного ребёнка после отмены амиодарона, которая была предпринята в связи с решением об оперативной коррекции аритмии, и назначения левотироксина натрия, концентрация ТТГ нормализовалась через 2 мес.

Мы наблюдали 2 детей с гиперфункцией ЩЖ. До начала приёма амиодарона функция ЩЖ у обоих детей была нормальной. В обоих случаях для лечения амиодарон-индуцированной тиреопатии потребовалось участие эндокринолога.

У девочки 14 лет, получавшей амиодарон в связи с эктопической предсердной тахикардией, осложнённой аритмогенной дисфункцией миокарда, гипертиреоз развился через 6 мес после отмены препарата, который ребёнок получал в течение 12 мес. Амиодарон был отменён перед эффективной операцией радиочастотной абляции эктопического фокуса в правом предсердии с последующим восстановлением синусового ритма. В связи с появлением у ребёнка после благополучного периода (4 мес) жалоб на сердцебиение было проведено обследование, выявившее предсердную экстрасистолию и предсердную тахикардию. При исследовании функции ЩЖ отмечено повышение концентрации Т4 и выраженное снижение уровня ТТГ. Был диагностирован амиодарон-индуцированный гипертиреоз II типа, в связи с чем проводили лечение преднизолоном и тиамазолом с хорошим эффектом. После нормализации функции ЩЖ произошло восстановление синусового ритма.

Во втором случае, у девочки 14 лет с ДКМП было выявлено увеличение объёма ЩЖ с формированием зоба III степени через 3 нед после начала приёма амиодарона. Гормональный профиль не вызывал сомнений в диагнозе тиреотоксикоза — ТТГ не определялся, концентрация Т4 составила 35 нмоль/л, при субнормальных показателях Т3 — 3,2 нмоль/л. Присутствовали и клинические проявления дисфункции ЩЖ — возбудимость, нарастание синусовой тахикардии несмотря на приём амиодарона, потливость. В связи с указанными нарушениями амиодарон отменили и назначили пациентке антитиреоидный препарат (тиамазол) в больших дозах, который она получала в течение 4 мес с хорошим результатом. Следует отметить, что пациентка уже получала амиодарон в течение 1 года, который был отменён за 1 год до настоящего события в связи с заменой на соталол, и оставалась эутиреоидной. С учётом клинической картины был диагностирован амиодарон-индуцированный гипертиреоз II типа. Иммунологических маркёров заболевания выявлено не было. Через 6 мес после отмены амиодарона пациентка оставалась эутиреоидной, объём ЩЖ и её паренхима были нормальными.

Амиодарон, оставаясь на сегодняшний день наиболее эффективным препаратом для лечения жизнеугрожающих аритмий, в том числе и у пациентов с ХСН, может вызывать нарушения функции щитовидной железы, что обусловлено фармакологическими свойствами препарата — высоким содержанием йода и структурным сходством его молекулы с гормонами ЩЖ [2, 6–8].

Повышение концентрации йодида, ассоциированное с приёмом амиодарона, приводит к ингибированию продукции и высвобождения Т4 и Т3 (эффект Wolff–Chaikoff) в течение 2 нед лечения [16, 17]. В дальнейшем ЩЖ «ускользает» из-под этого влияния, что приводит к восстановлению продукции Т4 до нормы или даже к её повышению, несмотря на продолжение приёма амиодарона. В ЩЖ синтезируется преимущественно Т4; 80% циркулирующего Т3 образуется путём дейодирования Т4 в тканях, преимущественно в печени [15]. Амиодарон ингибирует 5'-дейодирование Т4 в Т3 в периферических тканях. Данное ингибирующее воздействие амиодарона сохраняется в течение нескольких месяцев лечения и даже после прекращения его приёма, в результате чего концентрация Т4 в сыворотке крови повышается в среднем на 40% в течение 2 мес лечения препаратом, причём концентрация гормона остаётся повышенной и в последующем [8, 18]. Подобный эффект мы наблюдали и у наших пациентов — концентрация Т4 повысилась в среднем на 41,2% относительно первоначальных значений. Гипертироксинемия была выявлена у 40% детей через 6 мес лечения амиодароном, что согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что у ряда пациентов концентрация Т4 может превышать референтные значения [8]. Концентрация Т3 в крови снижалась в среднем на 15,7% относительно первоначальной вследствие подавления синтеза гормона в ЩЖ и, в большей степени, из-за ингибирования 5'-дейодирования Т4 в периферических тканях [19]. Тем не менее, концентрация Т3 у большинства детей находилась в пределах референтных значений.

Установлено, что концентрация ТТГ может временно увеличиваться в течение нескольких дней после начала лечения амиодароном, однако она редко превышает 20 мЕД/л и затем постепенно снижается [18, 20, 21]. Раннее повышение концентрации ТТГ связано преимущественно со стимуляцией его продукции вследствие снижения концентрации Т3; последующее её снижение в течение нескольких недель происходит параллельно с повышением концентрации Т4, обусловленным частичным блоком образования Т3. У большинства больных содержание ТТГ остаётся в рамках референтных значений, что согласуется и с нашими наблюдениями.

Таким образом, при продолжительном (более 3 мес) лечении амиодароном у большинства пациентов концентрация Т4 нормальная или несколько повышенная, Т3 — нормальная или умеренно пониженная, ТТГ — нормальная (табл. 1). В доступной литературе отсутствуют данные о степени изменений функции ЩЖ у детей при лечении амиодароном. По нашим данным, амиодарон-индуцированная гипертироксинемия развивается достаточно часто — в 40% случаев. Нам не удалось выявить зависимости изменений ни от возраста пациентов, ни от принимаемой ими дозы препарата. По нашему мнению, при подобных изменениях нет необходимости ни в проведении коррекции, ни в отмене терапии амиодароном, поскольку они от-

Таблица. Влияние амиодарона на концентрации гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона (ТТГ) у эутиреоидных пациентов

Показатель	Значение через 6 мес
Концентрация свободного тироксина	Увеличена (приблизительно на 40% относительно начальной концентрации), может быть на верхней границе нормы или выше её
Концентрация трийодтиронина	На нижней границе нормы или слегка понижена
Концентрация ТТГ	Норма

ражают физиологические эффекты, вызываемые избытком йода.

По нашим данным, заболевания ЩЖ, связанные с терапией амиодароном и часто наблюдаемые во взрослой популяции (14–18%), у детей возникают значительно реже — в 6% случаев (рис. 4). Тем не менее, такие случаи требуют особого внимания, так как сопряжены с риском развития жизнеугрожающих осложнений. Данных о частоте развития заболеваний ЩЖ и о методах их коррекции у детей в доступной литературе не представлены.

Частота амиодарон-индуцированного гипотиреоза у взрослых варьирует от 6 до 13%, в зависимости от содержания йода в пище [8, 9, 11]. По всей видимости, развитие гипотиреоза связано с неспособностью ЩЖ «ускользнуть» от ингибирующего эффекта избытка йода на синтез и высвобождение гормонов. Кроме того, не исключено, что избыток йода может усугублять течение существовавших аутоиммунных тиреоидитов, в особенности у пациентов из регионов с низким содержанием йода в пищевом рационе [16, 22]. Диагноз подтверждают выявлением повышенной концентрации ТТГ в сочетании с низким уровнем Т4. Снижение концентрации Т3 нельзя рассматривать как надёжный показатель снижения функции ЩЖ, поскольку оно возникает и у эутиреоидных пациентов, получающих амиодарон.

Наиболее простой метод лечения амиодарон-индуцированного гипотиреоза — отмена амиодарона. С другой стороны, этот препарат чаще всего применяют в сложных клинических ситуациях и во многих случаях его замена на другое антиаритмическое средство невозможна. Большинство авторов считают, что в такой ситуации отмена амиодарона не целесообразна и рекомендуют назначение левотироксина натрия в дозах, достаточных для достижения нормальных концентраций ТТГ на фоне продолжения приёма амиодарона [7, 23]. Во всех случаях амиодарон-индуцированного гипотиреоза необходима консультация эндокринолога [23]. Назначение левотироксина натрия также оправдано при субклиническом гипотиреозе [незначительное увеличение концентрации ТТГ (5–10 мЕД/л) в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией Т4], поскольку у большинства таких пациентов в дальнейшем развиваются клинические признаки гипотиреоза [24, 25].

Амиодарон-индуцированный гипертиреоз (тиреотоксикоз) у взрослых наблюдают реже, чем гипотиреоз (2–13%) [8, 9, 11], однако его патогенез и соответственно лечение

представляются более сложными (обязательна консультация эндокринолога) [35]. При амиодарон-индуцированном гипертиреозе связь между суточной и курсовой дозой препарата и частотой заболевания отсутствует [8, 10, 16, 26]. Гипертиреоз часто развивается остро и может возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения амиодароном [27].

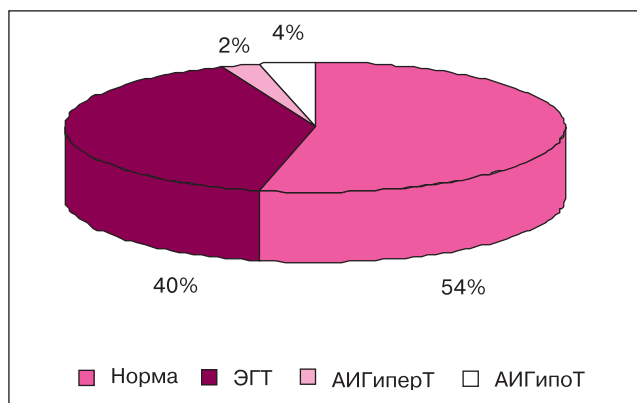
Клинические признаки тиреотоксикоза иногда маскируются антиадренэргическими эффектами амиодарона. По данным некоторых авторов, к признакам, подозрительным на развитие тиреотоксикоза, относятся потеря антиаритмического эффекта амиодарона или появление новых аритмий [7]. Однозначно указывает на наличие гиперфункции ЩЖ повышенная концентрация Т3 в сочетании с понижением уровня ТТГ (часто до неопределяемых значений) [15]. Тем не менее, концентрация Т3 у пациентов, получающих амиодарон, практически никогда не повышается. При применении амиодарона в ряде случаев наблюдают значительное снижение концентрации ТТГ на фоне нормально высокой концентрации Т4 и нормальной концентрации Т3, что может свидетельствовать о развитии субклинического гипертиреоза. С другой стороны, подобные изменения возможны и у клинически эутиреоидных пациентов при синдроме низкого Т3. Для дифференцирования этих состояний необходимо повторное исследование гормонального статуса через 6 нед [28, 29].

Выделяют две формы амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, имеющие различную этиологию и требующие дифференцированных подходов к терапии [16, 30, 31]. I тип развивается у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ (узловой зоб или болезнь Грейвса), чаще его наблюдают у взрослых. У этих пациентов нагрузка йодом, ассоциированная с лечением амиодароном, ускоряет синтез тиреоидных гормонов, что и приводит к развитию гипертиреоза. II тип развивается у пациентов, не имевших патологии ЩЖ до начала лечения амиодароном. Эта форма связана с прямым токсическим воздействием препарата на ЩЖ с развитием подострого деструктивного тиреоидита, сопровождающегося высвобождением тиреоидных гормонов в циркуляцию.

Установление типа амиодарон-индуцированного гипертиреоза имеет важное практическое значение, поскольку терапевтические подходы при указанных двух формах тиреотоксикоза различаются. В дифференциальной диагностике могут помочь данные анамнеза, результаты УЗИ и радиоизопных исследований, а также результаты исследования медиаторов воспаления (в том числе интерлейкина 6, концентрация которого при II типе тиреотоксикоза существенно повышается). Тем не менее, на практике точное установление типа тиреотоксикоза часто вызывает существенные затруднения, поскольку возможны ситуации, когда у пациента, имевшего заболевания ЩЖ до начала приёма амиодарона, развивается тиреоидит на фоне терапии данным препаратом [30–32].

Единых взглядов на лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза I и II типов не существует. С точки зрения эндокринолога лечение следует начинать с отмены амиодарона. Однако подобное мероприятие часто представляется неприемлемым с точки зрения кардиолога, поскольку у многих больных замена амиодарона на другие препараты невозможна. Кроме того, следует помнить, что амиодарон оказывает протективное действие на сердце в отношении целого ряда эффектов, связанных с повышенной функцией ЩЖ, поскольку обладает свойствами β -адреноблокатора и является антагонистом рецепторов Т3. Существуют сообщения об ухудшении состояния сердца и нарастании симптомов тиреотоксикоза после отмены

Рис. 4. Структура нарушений функции щитовидной железы у пациентов, получавших амиодарон (n = 76)



Примечание:

ЭГТ — эутиреоидная гипертироксинемия;

АИГиперТ — амиодарон-индуцированный гипертиреоз;

АИГипоТ — амиодарон-индуцированный гипотиреоз.

амиодарона у больных с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом [33, 34]. Исходя из этого, некоторые авторы считают, что у взрослых пациентов более безопасно продолжение терапии амиодароном с параллельным лечением тиреотоксикоза [35, 36].

У больных с тиреотоксикозом I типа отмена амиодарона часто оказывается недостаточно эффективной, поэтому для их лечения применяют препараты, блокирующие синтез тиреоидных гормонов, часто в высоких дозах [7, 25, 26, 31]. Напротив, при тиреотоксикозе II типа отмена амиодарона во многих случаях приводит к полному регрессу симптоматики через 3–5 мес [25]. Назначение глюкокортикоидов ускоряет обратное развитие заболевания, их применяют при наличии симптомов тиреотоксикоза и/или ухудшении вызванной им аритмии [31]. Решение о назначении антитиреоидных препаратов принимают в зависимости от выраженности симптомов заболевания.

Продолжение приёма амиодарона при тиреотоксикозе I типа снижает эффективность лечения из-за повышенной концентрации йода как в ЩЖ, так и в циркуляции. При тиреотоксикозе II типа (в отличие от I типа) возможна спонтанная ремиссия на фоне продолжения приёма амиодарона [16]. При невозможности отмены амиодарона наиболее радикальным и часто предпочтительным методом коррекции тиреотоксикоза обоих типов считают субтотальную тиреоидэктомию [36–38], однако она вряд ли применима в детской популяции.

Мониторинг функции ЩЖ у пациентов, получающих амиодарон, должен включать проведение базового обследования до начала лечения. Оценку функции ЩЖ на фоне лечения амиодароном следует проводить каждые 6 мес (при сохранении у пациента эутиреоидного статуса). При наличии биохимических признаков субклинического гипо- или гипертиреоза, тестирование целесообразно проводить каждые 6 нед лечения. Наличие антитиреоидных антител у пациентов с умеренно повышенной концентрацией ТТГ указывает на развитие гипотиреоза, в таких случаях веро-

ятно необходимо лечение левотироксином натрия [4, 7, 28]. Тиреотоксикоз может дебютировать через месяцы и даже годы после прекращения приёма амиодарона, поэтому функцию ЩЖ следует оценивать и после окончания приёма препарата, особенно в случаях, когда он был отменён в связи с развившейся гормональной дисфункцией. Кроме того, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз II типа может перейти в гипотиреоз вследствие обширного поражения ткани щитовидной железы [4, 7, 28], что ещё раз подчёркивает необходимость мониторинга гормонального статуса после прекращения лечения амиодароном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение амиодарона у детей вызывает предсказуемые изменения тестов, характеризующих функцию ЩЖ, объяснимые с точки зрения физиологических эффектов, вызываемых избытком йода и ингибированием им активности дейодиназы. Выявление эутиреоидной гипертироксинемии не следует считать показанием для отмены амиодарона. Клинически значимые дисфункции ЩЖ на фоне терапии амиодароном развиваются у 6% детей, однако необходимо их своевременное выявление и адекватное лечение, которые следует проводить совместно с эндокринологом. Высокая частота изменений функции ЩЖ у детей, принимающих амиодарон, обуславливает необходимость рациональных подходов к назначению данного препарата и продолжительного наблюдения кардиологом таких пациентов. Перед назначением амиодарона необходимы исследование гормонального статуса и ультразвукового исследования ЩЖ; контрольные исследования следует проводить не реже 1 раза в 6 мес даже у пациентов с эутиреоидным состоянием. Контроль за состоянием функции ЩЖ необходим и после отмены амиодарона. Изменения ЩЖ, возникающие при приёме амиодарона и выявленные при ультразвуковом исследовании, обратимы и при нормальной функции ЩЖ не требуют отмены препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Podrid P.J. Amiodarone — reevaluation of an old drug // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — V. 122. — P. 689–700.
- Голицын С.П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти // *Consilium medicum. Сердечная недостаточность.* — 2001. — Т. 2, № 5. — С. 4–12.
- Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.O. et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure // *Lancet.* — 1994. — V. 344 — P. 493–498.
- Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333. — P. 77–82.
- Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT // *Lancet.* — 1997. — V. 349. — P. 667–674.
- Rao R.H., McCready V.R., Spathis G.S. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — V. 62. — P. 563–568.
- Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Голицын С.П. и др. Состояния, вызванные приёмом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога // *Лечащий врач.* — 2004. — № 2. — С. 16–20.
- Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F. et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy // *Ann. Intern. Med.* — 1984. — V. 101. — P. 28–34.
- Amico J.A., Richardson V., Alpert B. et al. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone // *Arch. Intern. Med.* — 1984. — V. 144. — P. 487–490.
- Albert S.G., Alves L.E., Rose E.P. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy // *J. Am. Col. Cardiol.* — 1987. — V. 9. — P. 175–184.
- Shukla R., Jowett N.I., Thompson D.R. et al. Side effects with amiodarone therapy // *Postgrad. Med. J.* — 1994. — V. 70. — P. 492–498.
- Chopra I.J. Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — V. 82. — P. 329–334.
- Van den Berghe G., de Zegher F., Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness // *Clin. Endocrinol.* — 1994. — V. 41. — P. 731–737.
- Wartofsky L. The low T3 or «sick euthyroid syndrome» // *Endocrine Reviews.* — 1994. — V. 3. — P. 248–251.
- Laycock J.F., Wise P.H. *Essential endocrinology.* — Oxford university press, 1996. — 490 p.
- Wiersinga W. Amiodarone and the thyroid // In: Weetman A.P., Grossman A., eds. — *Handbook of experimental pharmacology.* — Springer-Verlag, 1997. — P. 225–287.
- Lambert M.J., Burger A.G., Galeazzi R.L. et al. Are selective increases in serum thyroxine (T4) due to iodinated inhibitors of T4 monodeiodination indicative of hyperthyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — V. 55. — P. 1058–1065.
- Nademanee K., Singh B.N., Callahan B. et al. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias // *Am. J. Cardiol.* — 1986. — V. 58. — P. 981–986.
- Ceppi J.A., Zaninovich A.A. Effects of amiodarone on 5'-deiodination of thyroxine and triiodothyronine in rat myocardium // *J. Endocrinol.* — 1989. — V. 121. — P. 431–434.

20. Melmed S., Nademanee K., Reed A.W. et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1981 — V. 53. — P. 997–1001.
21. Sanmarti A., Permanyer-Miralda G., Castellanos J.M. et al. Chronic administration of amiodarone and thyroid function: a follow-up study // *Am. Heart J.* — 1984. — V. 108. — P. 1262–1268.
22. Braverman L.E., Ingbar S.H., Vagenakis A.G. et al. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease // *J. Clin. Endocrinol.* — 1971. — V. 32. — P. 515–521.
23. Vanderpump M.P., Ahlquist J.A., Franklyn J.A. et al. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism // *Brit. Med. J.* — 1996. — V. 313. — P. 539–544.
24. Weetman A.P. Hypothyroidism: screening and subclinical disease // *Brit. Med. J.* — 1997. — V. 314. — P. 1175–1178.
25. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S. et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases // *Clin. Endocrinol.* — 1987. — V. 26. — P. 227–237.
26. Harjai K.J., Licata A.A. Amiodarone-induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* — 1996. — V. 19. — P. 1548–1544.
27. Trip M.D., Wiersinga W.M., Plomp T.A. Incidence, predictability, and pathogenesis of thyrotoxicosis and hypothyroidism // *Am. J. Med.* — 1991. — V. 91. — P. 507–511.
28. Toft A.D., Boon N.A. Thyroid disease and the heart // *Heart.* — 2000. — V. 84. — P. 455–460.
29. Docter R., Krenning E.P., Dejong M. et al. The sick euthyroid syndrome — changes in thyroid-hormone serum parameters and hormone metabolism // *Clin. Endocrinol.* — 1993. — V. 39. — P. 499–518.
30. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S. et al. Serum interleukin-6 in thyrotoxicosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — V. 78. — P. 423–427.
31. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L. et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — V. 81. — P. 2930–2933.
32. Roti E., Bianconi L., De Chiara F. et al. Thyroid ultrasonography in patients with a previous episode of thyrotoxicosis // *J. Endocrinol. Invest.* — 1994. — V. 17. — P. 259–262.
33. Leger A.F., Massin J.P., Laurent M.F. et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1984. — V. 14. — P. 449–455.
34. Brennan M.D., van Heerden J.A., Carney J.A. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): experience with surgical management // *Surgery.* — 1987. — V. 102. — P. 1062–1067.
35. Leger A.F., Massin J.P., Laurent M.F. et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1984. — V. 14. — P. 449–455.
36. Brennan M.D., van Heerden J.A., Carney J.A. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): experience with surgical management // *Surgery.* — 1987. — V. 102. — P. 1062–1067.
37. Meurisse M., Hamoir E., D'Silva M. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: is there a place for surgery? // *World. J. Surg.* — 1993. — V. 17. — P. 622–627.
38. Farwell A.P., Abend S.L., Huang S.K. et al. Thyroidectomy for thyrotoxicosis // *JAMA.* — 1990. — V. 263. — P. 1526–1528.