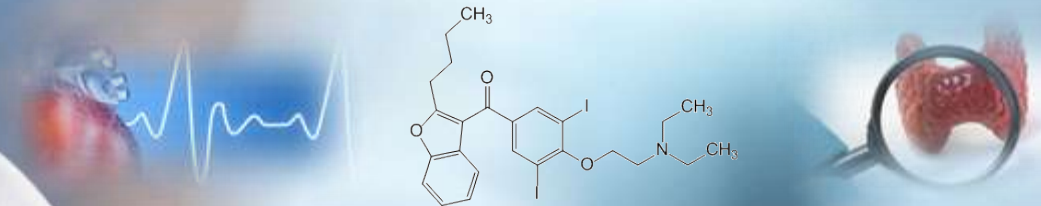


Короленко Г.Г. – доцент кафедры клинической
эндокринологии ИПК и ПКЗ УО БГМУ , к.м.н.



АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



АМИОДАРОН – антиаритмический препарат третьего класса, широко используется в кардиологической практике.



- Амиодарон – жирорастворимое производное бензофурана. Он содержит **37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг)**, структурно схож с гормонами ЩЖ.
- При метаболизме из **200 мг** препарата высвобождается примерно **6–9 мг** неорганического йода. Это в **50–100 раз** превышает суточную потребность (**150-200 мкг**).
- Амиодарон отличается высокой липофильностью, вследствие чего накапливается во многих тканях (особенно в жировой).

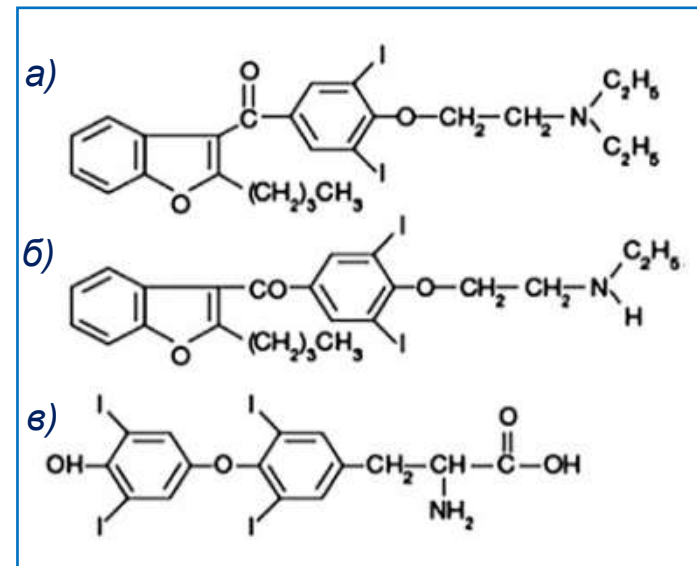


Рис. – Химические формулы
а) амиодарона, б) дезэтиламидорона
в) тироксина



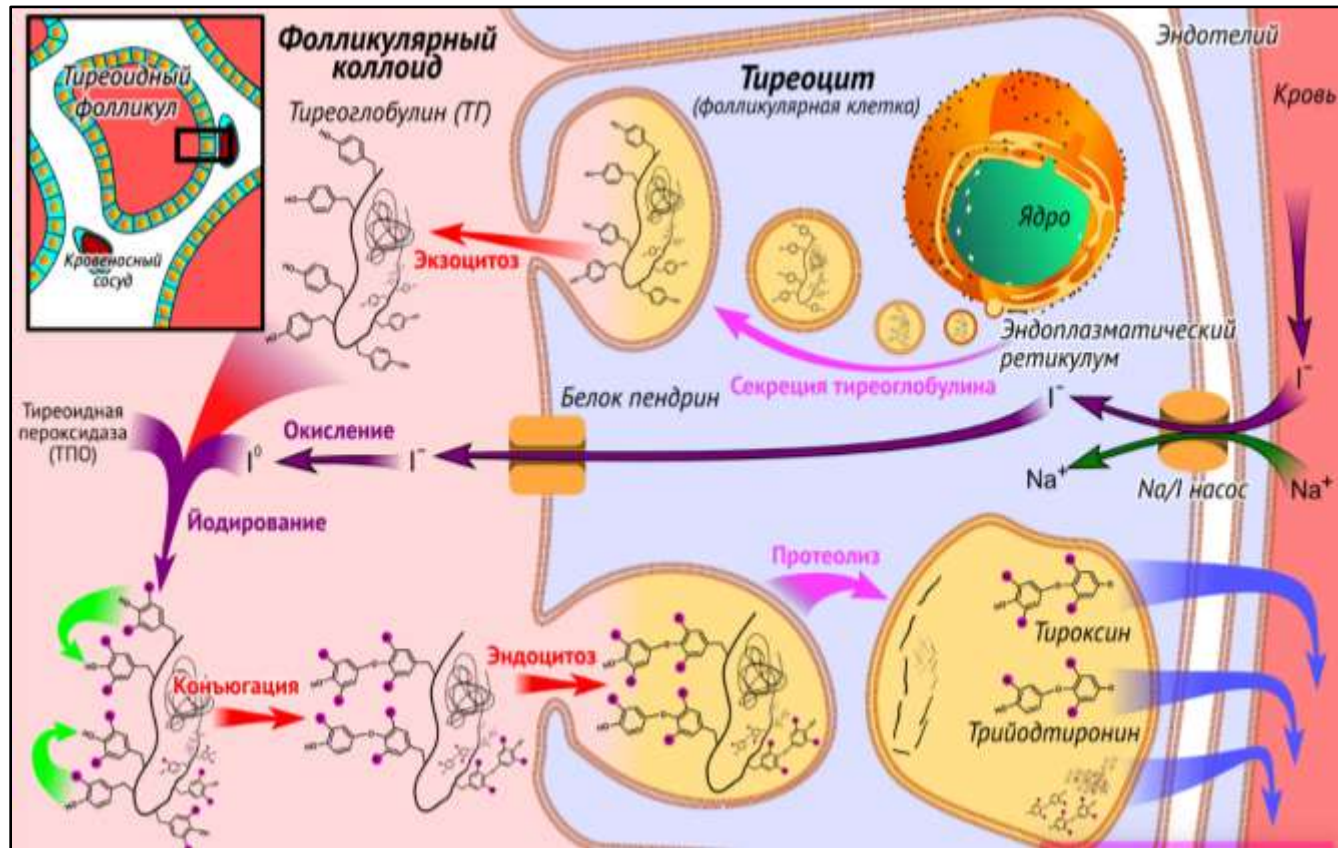


- После прекращения приема амиодарона его выведение из организма продолжается еще несколько месяцев. Поскольку препарат медленно накапливается в тканях и так же медленно выводится из них, концентрация йода нормализуется только через 6–9 месяцев после его отмены.
- При длительном пероральном приеме амиодарона, когда создается тканевое депо, период полувыведения препарата и его активного метаболита дезэтиламиодарона (ДЭА) может достигать более 100 дней.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ амиодарон-индуцированных тиропатий

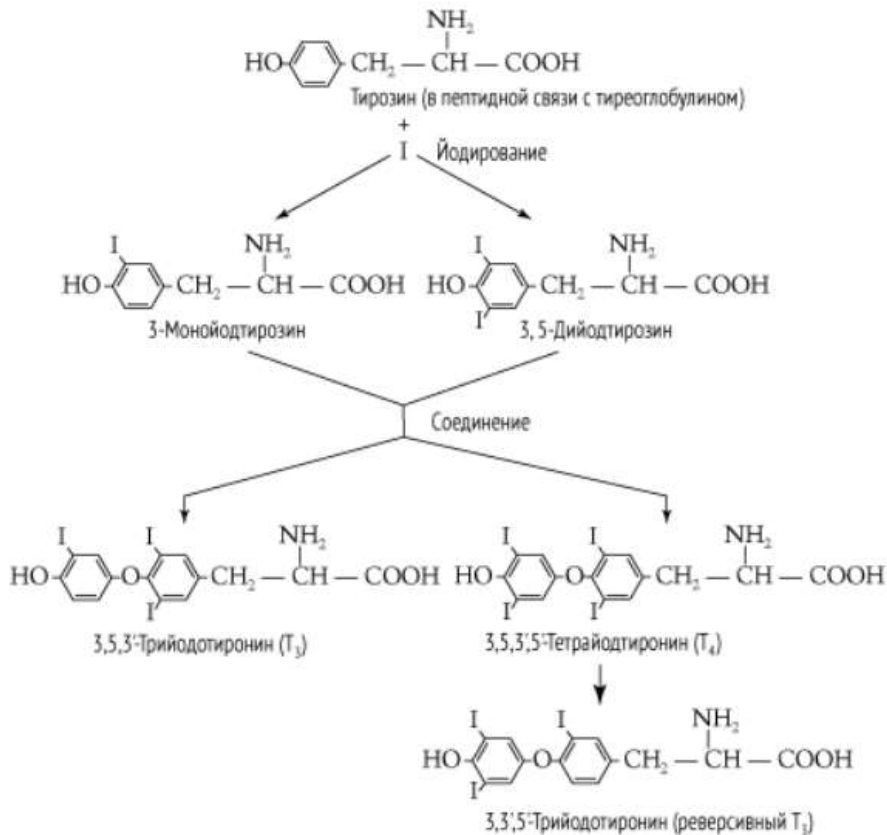
- Нарушение функции ЩЖ на фоне терапии амиодароном отмечается у **15–20%** пациентов.
- Амиодарон-индуцированный гипотироз (АИГ) обнаруживается у **6%** пациентов, амиодарон-индуцированный тиротоксикоз (АИТ) – у **0,003–15,0%**.
- Тиротоксикоз на фоне приема амиодарона наиболее часто встречается у пациентов, проживающих в йододефицитных регионах, в то время как гипотироз – в йодообеспеченных.
- Тиротоксикоз может развиваться в первые месяцы лечения, через несколько лет терапии, а также через несколько месяцев после ее отмены и даже через год.

БИОСИНТЕЗ ТИРОИДНЫХ ГОРМОНОВ



Окисление йодида до его активной формы катализируется ферментом йодидпероксидазой, использующей перекись водорода в качестве окислителя. Она йодирует остатки тирозина (с образованием *монойодтирозина и дийодтирозина*) в молекуле тиреоглобулина непосредственно перед поступлением последнего в просвет фолликула. Пероксидаза щитовидной железы окисляет йодид до атомарного йода (I) или йодиния (I^+).

ЭТАПЫ СИНТЕЗА ТИРОИДНЫХ ГОРМОНОВ



Следующий этап синтеза тиреоидных гормонов — это конденсация двух дийодтирозинов с образованием T₄ или конденсация дийодтирозина и моноидтирозина с образованием T₃.

T₃ в щитовидной железе образуется не только путем конденсации йодтирозинов, но и за счет дейодирования T₄ в положении 5'

Существует два изофермента, экспрессирующихся в разных тканях и имеющих разные механизмы регуляции.

5'-дейодиназа типа I присутствует в печени, почках и щитовидной железе; с ее помощью образуется T₃ крови, используемый большинством периферических тканей.

5'-дейодиназа типа II, присутствует в головном мозге, гипофизе, скелетных мышцах и миокарде.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АМИОДАРОНА



- Вызывает **блокаду калиевых, натриевых и кальциевых каналов**, благодаря чему он оказывает мощное противоаритмическое действие и обладает свойствами антиаритмиков 1, 2, 3 и 4-го классов, а также **вызывает торможение альфа- и бета-рецепторов кардиомиоцитов**.
- Воздействие на щитовидную железу и обмен ее гормонов:
 1. **подавляет активность 5'-дейодиназы 1 и 2-го типа**, тем самым уменьшает конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) в печени
 2. **конкурентно связывается с рецепторами Т3** на мембранах кардиомиоцитов за счет своего активного метаболита — дизэтиламиодарона, что вызывает снижение влияния гормона на сердечную мышцу.
 3. амиодарон и дизэтиламиодарон обладают **прямым цитотоксическим** действием на щитовидную железу.



ВЛИЯНИЯ АМИОДАРОНА НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ - ЭФФЕКТ ВОЛЬФА-ЧАЙКОВА

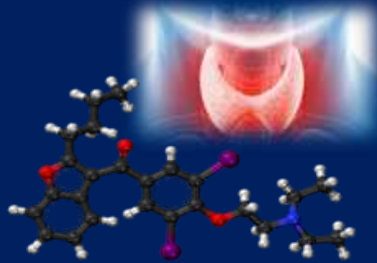
- Большую роль в реакции нормально функционирующей ЩЖ на избыточное поступление йода играет транзиторный эффект Вольфа–Чайкова. За счет данного механизма блокируется органификация йодидов, образование тироксина и трийодтиронина на молекуле тироглобулина.
- **В результате в течение двух-трех недель от начала приема амиодарона незначительно повышается концентрация тиротропного гормона (ТТГ) ↑ и снижается уровень Т4 ↓.**
- Далее из-за «ускользания» ЩЖ от этого феномена, по-видимому, вследствие увеличения экспрессии белка-переносчика йода – натрий-йодного симпортера – блок устраняется, а синтез тироидных гормонов нормализуется.
- При патологии ЩЖ нарушаются процессы физиологической саморегуляции, что, возможно, приводит к утрате эффекта Вольфа–Чайкова и развитию дисфункции щитовидной железы.

Суть транзиторного эффекта Вольфа-Чайкова - в снижении экспрессии белка-переносчика йода.

Исследовали уровень мРНК белка-переносчика в ЩЖ крыс, подвергшихся воздействию йода. **Уровень мРНК натрий-йодного симпортера значительно снижался через 1 и 6 дней приема йода**

<https://doi.org/10.1210/endo.140.8.6893>.

При длительном приеме амиодарона функционирование системы «гипофиз – ЩЖ» изменяется посредством нескольких механизмов:



- Амиодарон подавляет активность 5'-дейодиназы 1-го типа в периферических тканях, уменьшает конверсию Т4 в Т3, что приводит к снижению сывороточного уровня свободного Т3 и повышению уровня свободного Т4 (**эутироидная гипертироксинемия**), встречается $\approx 1/3$ пациентов, получающих амиодарон.
- За счет подавления активности 5'-дейодиназы 2-го типа уменьшается образование Т3 ↓ в гипофизе, что сопровождается **клинически незначимым повышением уровня ТТГ ↑**
- **На клеточном уровне** амиодарон вследствие структурного сходства с Т3 действует как **антагонист тиреоидных гормонов**.

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИПОТИРОЗ



- **Амиодарон-индуцированный гипотироз, вероятно, является следствием исходно имеющегося дефекта, обуславливающего повышенную восприимчивость к ингибирующему воздействию йода на синтез гормонов и/или невозможность преодолеть эффект Вольфа–Чайкова.**
- **Гипотироз может разрешиться после прекращения терапии амиодароном (как правило, в течение 2–4 месяцев) или же персистировать. При этом длительно сохраняющийся после отмены амиодарона гипотироз почти всегда обусловлен формированием хронического аутоиммунного тиреоидита.**
- **Четкая связь между суточной или кумулятивной дозой амиодарона и риском развития АИГ отсутствует.**
- **Повышенный риск развития имеют пациенты, у которых до начала терапии определялись АТ-ТПО, что также свидетельствует о существенном вкладе аутоиммунного компонента в патогенез состояния.**





В зависимости от механизма патогенеза выделяют:

АИТ 1 типа

- Чаще развивается у лиц с исходной патологией ЩЖ, включая узловой зоб, функциональную автономию или субклинический вариант диффузного токсического зоба.
- Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тироидных гормонов в зонах автономии в железе или запускает существующий аутоиммунный процесс.

АИТ 2 типа

- Обычно развивается у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ.
- Патология обусловлена деструктивными процессами в ЩЖ вследствие действия амиодарона, а также йода (форма лекарственного тиреоидита) и выходом ранее синтезированных гормонов в системный кровоток.

Тиротоксикоз смешанного типа (сочетание АИТ 1 и 2 типов)

- Как правило, диагностируется исходя из клиники заболевания (тяжесть тиротоксикоза, отсутствие эффекта от приема тиростатиков или преднизолона).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРОТОКСИКОЗА

- Вследствие антиадренергической активности амиодарона и его блокирующего влияния на конверсию T4 в T3 классические симптомы тиротоксикоза – *зоб, потливость, тремор рук, снижение массы тела* – могут быть выражены незначительно или отсутствовать.
- Серьезную опасность представляет действие избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему: *ухудшение течения предшествующих аритмий, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков сердечной недостаточности.*
- Ухудшение течения аритмий у пациентов, принимающих амиодарон, является показанием для оценки функционального состояния ЩЖ.



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРОТОКСИКОЗА

- **Важно уточнить прием амиодарона в анамнезе, даже если терапия была прекращена много месяцев назад.**
- **Амиодарон-индуцированный гипотироз может развиваться вскоре после начала приема амиодарона.**
- **Для амиодарон-индуцированного тиротоксикоза характерно развитие симптомов в любое время от начала терапии амиодароном и даже в течение нескольких месяцев после ее отмены.**
- **Течение АИТ может быть бессимптомным, и заболевание, таким образом, выявляют случайно, при плановом обследовании.**



ОСОБЕННОСТИ АИТ 1 И 2 ТИПОВ

Признак	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Исходная патология ЩЖ	Да	Обычно нет
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток повышен	Гиперваскуляризация отсутствует
Поглощение радиоактивного йода	Низкое/нормальное/повышенное	Подавлено
Тироидные антитела	Представлены, если АИТ обусловлен болезнью Грейвса	Обычно отсутствуют
Время начала после старта терапии амиодароном	В среднем 3 мес.	В среднем 30 мес.
Спонтанная ремиссия	Нет	Возможно
Последующий гипотироз	Нет	Возможно
Первая линия терапии	Анти tiroидные препараты	Пероральные глюкокортикоиды
Последующая окончательная терапия ЩЖ	Как правило, да	Нет





ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Рекомендуется проводить мониторинг функционального состояния ЩЖ (исследование уровня ТТГ крови, при отклонении – исследование уровней св.Т3 и св.Т4) всем пациентам перед назначением терапии амиодароном, спустя 3 месяца после начала терапии, далее – каждые 3–6 месяцев во время лечения и через 6–12 месяцев после отмены препарата.
- Рекомендуется также однократное исследование АТ-ТПО перед назначением амиодарона для оценки риска развития амиодарон-индуцированного гипотироза. Предварительное обследование позволяет не только выявить наличие тиреоидной патологии, но и прогнозировать возможное развитие тиротоксикоза или гипотироза после начала терапии.
- Из-за липофильности амиодарона, позволяющей ему и его производным оставаться в жировой ткани на протяжении месяцев, развитие дисфункции ЩЖ может наступить как во время лечения, так и спустя длительное время после отмены терапии.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИТЕЛ



- Наличие антител к рецептору ТТГ (рТТГ), как правило, указывает на то, что в основе АИТ1 лежит БГ, однако, небольшое повышение уровня этих антител не исключает наличие АИТ2.
- Отсутствие повышенного уровня антител к рТТГ не позволяет исключить АИТ1.
- Антитела к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину обнаруживают как при АИТ1, так и при АИТ2 типа.

- Диагноз манифестного АИТ подтверждают супрессированным уровнем ТТГ и высокими значениями сывороточной концентрации св.Т4 и/или св.Т3.
- Субклинический АИТ (низкие значения ТТГ и нормальная сывороточная концентрация св.Т4 и св.Т3) не всегда является предшественником манифестного АИТ.

Так, по данным Benjamins S. и соавторов, манифестный тиротоксикоз развился лишь у 16 (24,6%) из 65 больных субклиническим АИТ, у остальных 49 в течение 3,4 (0-16) лет наблюдения функция ЩЖ не изменилась.

© Clin Med Endocr 2008; 159(4):423-429 | doi: 10.1530/EJE-08-003

Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Differential Diagnosis Using ^{99m}Tc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR)

Simone Ciampi¹, Valterio Di Stefano², Jacopo Marini², Sara Cosulich³, Sara Marchionni⁴, Ferdinando⁵, Elisabetta Cavonius⁶, Saul Rando⁷, Loris Bertozzi⁸, Diego Cocchi⁹, Lorenzo Manni¹⁰

© Hum Med Commun 2015; Apr 36(4):356-362 | doi: 10.1097/MNM.0000000000000260

Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis

David A. Phillips¹, James Wrensch², Eric LaBrecque³, R. F. John, Robert Gammonekian, Michael Hetherington, Pauline, David, Gammonekian

European Journal of Endocrinology 2018; 178:655-662

CLINICAL STUDY

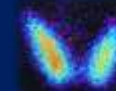
The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis

M. Puga, M. C. Cosci, A. Serra, F. Di, M. Livi and R. Marini
Endocrine Unit, Department of Medical Sciences, "G. Gaslini" University Hospital, Via Assolombarda 43, 10126 Turin, Italy
Endocrinology Unit, Department of Medical Sciences, University of Turin, Italy
Endocrinology Unit, Department of Medical Sciences, University of Turin, Italy



- Рекомендуется у пациентов, получающих (или получавших) амиодарон, при выявлении тиротоксикоза проводить оценку структуры и кровотока ЩЖ в ходе дуплексного сканирования сосудов ЩЖ для уточнения типа амиодарон-индуцированного тиротоксикоза.
- При АИТ 1 типа наблюдают увеличение объема ЩЖ, наличие одного или нескольких узловых образований; **нормальную или повышенную скорость кровотока в ЩЖ.**
- При АИТ 2 типа размеры щитовидной железы и наличие узловых образований имеют второстепенное значение. Важным диагностическим моментом является **низкая скорость кровотока.**

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



- Рекомендуется у пациентов, получающих (или получавших) амиодарон, при выявлении тиротоксикоза проведение сцинтиграфии ЩЖ для уточнения типа амиодарон-индуцированного тиротоксикоза.
- Полученные результаты следует интерпретировать в зависимости от:
 - ✓ йодной обеспеченности местности;
 - ✓ применяемой радиоактивной метки (радиоактивный йод, ^{99m}Tc -пертехнетат, ^{99m}Tc -технетрил);
 - ✓ степени накопления йода в щитовидной железе пациента к моменту исследования.
- Из-за высокого содержания йода в организме ЩЖ не захватывает или очень слабо захватывает ^{99m}Tc -пертехнетат (транспорт РФП в тироциты обусловлен активностью натрий-йодных симпортеров). В таких условиях определить причину отсутствия захвата (деструкция или блокада йодом) не представляется возможным.
- В настоящее время появляется больше данных за использование ^{99m}Tc -технетрила, который захватывается тироцитами путем диффузии и аккумулируется в митохондриях (минуя натрий-йодный симпортер).

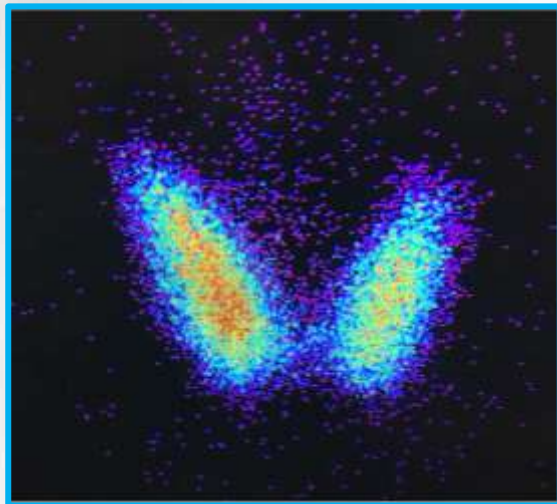


ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

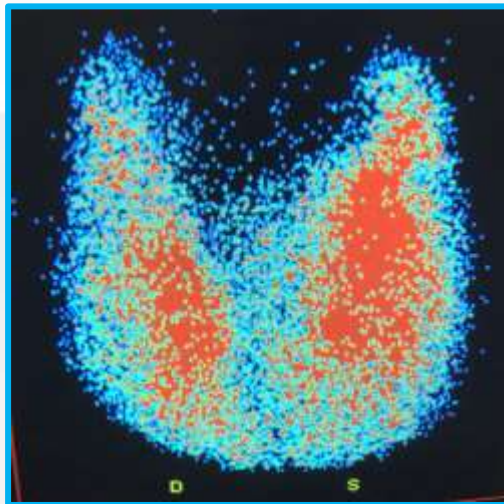


- Отсутствие захвата (или очень слабый захват) ^{99m}Tc -технетрила ЩЖ при АИТ 2 типа обусловлено деструкцией (разрушением клеток).
- Умеренный или повышенный \uparrow захват ^{99m}Tc -технетрила в ЩЖ может свидетельствовать о наличии смешанной формы или АИТ 1 типа.
- ^{99m}Tc -технетрил имеет тенденцию к повышенному \uparrow накоплению при различных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ (*АИТ, болезнь Грейвса*) и тиреоидной автономии как проявлениях АИТ 1 типа .

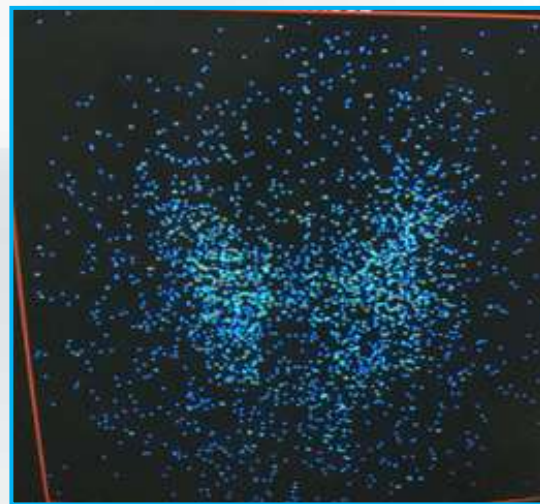
Результаты сцинтиграфии щитовидной железы



а) Захват ^{99m}Tc -пертехнетата в ЩЖ в норме



б) Захват ^{99m}Tc -пертехнетата при АИТ 1 типа



в) Слабый захват ^{99m}Tc -пертехнетата при АИТ 2 типа

МОЖНО ЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ПРИЕМ АМИОДАРОНА ПРИ РАЗВИТИИ АИТ?

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study

Fausto Bogazzi, Luigi Bartalena, Luca Tomisti, Giuseppe Rossi, Sandra Brogioni, and Erio Martino

Department of Endocrinology and Metabolism (F.B., L.T., S.B., E.M.), University of Pisa, 56124, Pisa, Italy; Department of Clinical Medicine (S.B.), University of Insubria, 21100 Varese, Italy; and Unit of Epidemiology and Biostatistics, Institute of Clinical Physiology, National Research Council and G. Monasterio Foundation (G.R.), 56100 Pisa, Italy

- Исследование ретроспективное, проведено в Пизанском университете.
- Проанализированы данные 40 пациентов, у которых развился АИТ 2 типа, 8 пациентов продолжили прием амиодарона, у 32 прием амиодарона был прекращен.
- Всем пациентам был назначен преднизолон в начальной дозе 0.5 мг/кг с постепенным увеличением дозы на 0.1 мг/кг через каждые 5-7 дней.
- Длительность наблюдения составила 38 месяцев.

TABLE 1. Indications for amiodarone therapy and underlying heart diseases in the study group

Indications	Patient groups	
	AMIO-ON (n = 8) (%)	AMIO-OFF (n = 32) (%)
Atrial fibrillation	2 (25)	21 (66)
Atrial flutter		2 (6)
Supraventricular tachycardia		2 (6)
Supraventricular arrhythmia		3 (9)
Ventricular tachycardia	3 (38)	4 (13)
Ventricular fibrillation	3 (38)	
Underlying heart disease		
Ischemic heart disease	6 (75)	11 (34)
Valvular heart disease		1 (3)
Dilated cardiomyopathy	2 (25)	2 (6)
Hypertrophic cardiomyopathy		5 (16)
Normal		13 (41)

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Время начала нормализации тиреоидных гормонов было одинаково в обеих группах (**24 и 31 день**).

Использование амиодарона при развившемся АИТ 2 типа на фоне приема преднизолона сопряжено с увеличением времени достижения эутироза (медиана для **AMINO-ON 140 дней и 47 дней для AMINO-OFF**) и ухудшением кардиального статуса.

В группе AMINO-ON в 2-х случаях было выполнена тиреоидэктомия в связи с ухудшением течения кардиальной патологии.

МОЖНО ЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ПРИЕМ АМИОДАРОНА ПРИ РАЗВИТИИ АИТ?

- Проанализированы результаты лечения **500 пациентов** с угрожающими жизни аритмиями, которые лечились и наблюдались в течение **15 лет** в институте сердца (Токио).
- У **50** из них **развился АИТ 2 типа**. Так как Япония является страной с отсутствием йодной недостаточности, случаи АИТ 1 типа являются крайне редкими, в отличие от европейских стран.
- Лечение **амиодароном было продолжено у большинства пациентов**, за исключением тех, у которых был выявлен пневмофиброз как еще одно осложнение терапии амиодароном.
- Отмена амиодарона была только в случаях подтверждения АИТ 1 типа.
- В **3-х случаях из 40** пациентов с АИТ 2 типа **на фоне продолжения приема амиодарона** и успешной коррекции нарушенной функции щитовидной железы **развился рецидив тиротоксикоза**.
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**
- Каждые 3 месяца пациентам, которым был прописан амиодарон, проводился контроль уровней Т3св и Т4св, а также ИЛ-6. В случае превышения пороговых значений Т3св, Т4св и ИЛ-6, снижения значений ТТГ ниже референсных показателей **выставлялся диагноз АИТ и назначался преднизолон**.
- В случае выявления субклинического тиротоксикоза контроль тиреоидной функции должен быть ежемесячным для своевременного назначения преднизолона!!!!
- При таком подходе течение выявляемого АИТ 2 типа не было агрессивным и поддавалось быстрой коррекции.



МОЖНО ЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ПРИЕМ АМИОДАРОНА ПРИ РАЗВИТИИ АИТ?

Преимущества и недостатки отмены амиодарона у пациентов с АИТ

Недостатки (отмена это плохо)

Преимущества (отмена это хорошо)

Эффективный препарат для борьбы с угрожающими жизни аритмиями

Амиодарон и его метаболиты имеют длительный период полувыведения, в результате чего внезапное обострение сердечных симптомов маловероятно.

Кардиопротективные свойства: блокирующее (антагонистическое) действие на β -адренорецепторы, ингибирование дейодирования T4, блокада связывания T3 с рецепторами гормонов щитовидной железы

Большой шанс для достижения эутироза и проведения окончательного лечения щитовидной железы на ранней стадии.

Амиодарон и его метаболиты имеют длительный период полувыведения; таким образом, **прекращение приема препарата может быть бесполезным, по крайней мере, в краткосрочном плане.**

Продолжение приема препарата при АИТ 2 типа связано с отсроченным достижением эутироза и более высокой вероятностью рецидива.

Guidelines

European
Thyroid Journal

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Lutz Bartelme^a, Fausto Bogazzi^b, Luca Chiavoni^c, Abija Huhalewka-
Gydycausk^d, Thera F. Laine^e, Mark Vandegans^f

^aDepartment of Medicine and Surgery, University of Bari, Bari, Italy; ^bDepartment of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Pisa, Pisa, Italy; ^cFirst Department of Endocrinology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^dDepartment of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania; ^eDepartment of Endocrinology, University of Turku, Finland; ^fDepartment of Endocrinology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ^gDepartment of Endocrinology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Advantages and disadvantages of amiodarone withdrawal in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT)

Advantages	Disadvantages
• Effective treatment of AIT	• Prolonged half-life of amiodarone and its metabolites
• Cardiotectant properties: blocking (antagonistic) effect on β -adrenoreceptors, inhibition of T4 deiodination, blockade of T3 binding to thyroid hormone receptors	• Risk of relapse of AIT
• High chance of achieving eutiroz and conducting definitive treatment of the thyroid gland at an early stage	• Prolonged period of elimination of amiodarone and its metabolites

In patients with critical illness and poor prognosis, in AIT 2 patients with non-life-threatening arrhythmias, the drug may be continued, but this may be associated with a prolongation of the period needed to achieve eutiroz and, possibly, with a higher risk of recurrence. The decision to continue or to stop amiodarone should be individualized according to cardiovascular risk stratification and taken jointly by specialist cardiologists and endocrinologists (L, 0000).

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Luisj Bartalena^a, Fausto Bogazzi^b, Luca Chinetti^c, Aliza Hübalewska-Dydejczyk^d, Thera F. Linco^e, Mark Vandempempe^f

^aDepartment of Medicine and Surgery, University of Sassari, Sassari, Italy; ^bDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ^cUnit of Internal Medicine and Endocrinology, Medical School, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ^dDepartment of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; ^eDepartment of Endocrinology, University Medical Center, Groningen, Groningen, The Netherlands; ^fDepartment of Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Amiodarone in life-threatening arrhythmias, the threat of a prolonged exposure to thyroid hormone excess, and the type of AIT (Table 3).

Recommendation 4. We suggest continuing amiodarone in life-threatening arrhythmias and in patients with critical illness with poor prognosis; in AIT 2 patients with non-life-threatening arrhythmias, the drug may be continued, but this may be associated with a prolongation of the period needed to achieve euthyroidism and, possibly, with a higher risk of recurrence. The decision to continue or to stop amiodarone should be individualized in relation to cardiovascular risk stratification and taken jointly by specialist cardiologists and endocrinologists (2, 000).

Management of Amiodarone-Associated
Thyroid Dysfunction

МОЖНО ЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ПРИЕМ АМИОДАРОНА ПРИ РАЗВИТИИ АИТ?

Рекомендация 4. Мы предлагаем продолжать прием амиодарона при угрожающих жизни аритмиях у пациентов с тяжелым заболеванием с плохим прогнозом.

У пациентов с АИТ 2 типа с не опасными для жизни аритмиями прием препарата можно продолжить, но это может быть связано с продлением периода, необходимого для достижения эутириоза, и, возможно, с более высоким риском рецидива. Решение о продолжении или прекращении приема амиодарона должно быть индивидуализировано в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска и приниматься совместно специалистами-кардиологами и эндокринологами (2, 000).

МОЖЕТ ЛИ ПРИЕМ АМИОДАРОНА БЫТЬ ВОЗОБНОВЛЕН (ЕСЛИ НЕОБХОДИМО) У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ АИТ?

Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction

Silwan Maghery, MD^{1,2}, Marc Baisso-Ligat, MD^{1,2}, Cindy Archat, PhD¹, Françoise Desbret, MD¹, Bernard Chera, MD, PhD¹, Philippe Thibault, MD, PhD¹, Diatrice Vocho, MD¹, Jean-René Lacombe, MD¹, and Igor Tascovic, MD, PhD¹

Повторный прием амиодарона пациентами с АИТ в анамнезе применяется редко.

На сегодняшний день риск рецидива АИТ после возобновления приема амиодарона непредсказуем.

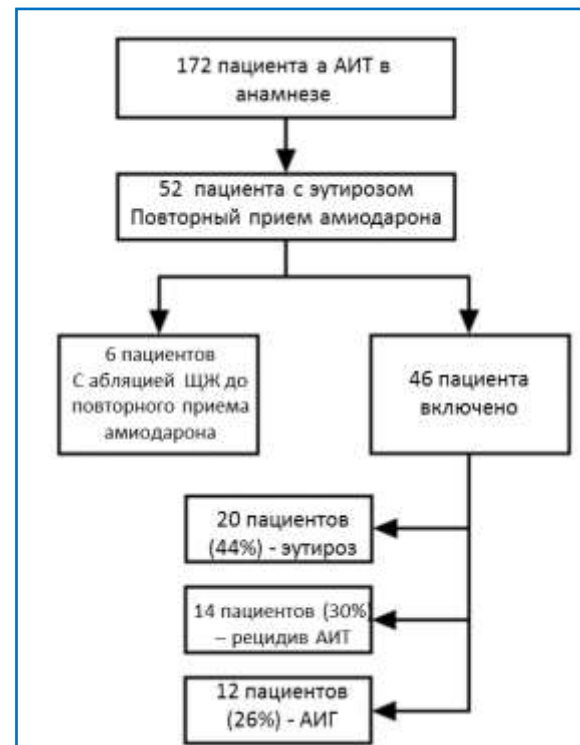
Целью исследования было оценить риск рецидива АИТ.

Это ретроспективное исследование, проведенное на кафедрах кардиологии и эндокринологии университетской клиники Клермон-Ферран (Франция).

С 2000 по 2011 г. в исследование были включены 46 пациентов из 172 с АИТ в анамнезе, которые нуждались в повторном назначении амиодарона. Повторный прием амиодарона был обусловлен рецидивом желудочковой тахикардии у пациентов, которые не отвечали на другие антиаритмические препараты, или использование последних носило ограниченный характер из-за дисфункции левого желудочка, измененной фракции выброса, удлинённого интервала QT.

Средняя продолжительность наблюдения после повторного введения амиодарона составила 6 лет.

Пациенты с АИТ 1 или 2 типа в анамнезе получали низкие дозы тионамидов в профилактических целях одновременно с повторным приемом амиодарона (24 пациента). Они сравнивались с другой группой (22 пациента без профилактического приема тионамида).



Функция щитовидной железы после повторного введения амиодарона у пациентов с АИТ в анамнезе

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Laura Bartalena^a, Fausto Regazzo^b, Lucia Ciavarella^c, Aleksandra Stokrova^d,
Andreas G. Voulgaris^e, Thomas R. Siperky^f, Mark Wiersma^g

Is AIT Always an Emergency Situation?

AIT can be a dangerous condition because it may exacerbate underlying cardiac abnormalities. AIT has been associated with increased morbidity and mortality, especially in older patients with impaired left ventricular function [31–33]. Thus, in the majority of cases, particularly in the elderly, prompt restoration and stable main-



АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРОТОКСИКОЗ КАК ЧРЕЗВЫЧАЙНАЯ СИТУАЦИЯ

АИТ может быть опасным состоянием, поскольку может усугубить кардиальную патологию особенно у пожилых пациентов с нарушением функции левого желудочка.

Быстрое восстановление и стабильное поддержание эутироза должно быть достигнуто как можно быстрее.

Тотальная тиреоидэктомия является лучшим вариантом для быстрого восстановления эутироза у этой группы пациентов.

Необходима мультидисциплинарная оценка пациента с АИТ с участием кардиологов, эндокринологов, хирургов и анестезиологов для оценки соотношения риска и пользы для каждого отдельного пациента.

Экстренная тиреоидэктомия должна рассматриваться в следующих случаях:

- у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка;
- у пациентов со злокачественными аритмиями.

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Luigi Bartalena^a, Fausto Bogazzi^a, Luca Chiovato^a, Aliza Haskel-Levy^b,
Dyrejczyk^c, Thera F. Linco^d, Mark Vanderplump^e

^aDepartment of Medicine and Surgery, University of Sassari, Sassari, Italy; ^bDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ^cUnit of Internal Medicine and Endocrinology, Medical School, Jagielloński Hospital and University of Fribourg, Fribourg, Switzerland; ^dDepartment of Endocrinology, Jagielloński University Hospital, Kraków, Poland; ^eDepartment of Endocrinology, University of Medical Center, Groningen, Groningen, The Netherlands; ^fPhysicians' Clinic, Innsbruck, Austria

Recommendation 2. We recommend that AIT patients should be considered at risk of an emergency treatment at any time due to the increased mortality and morbidity, particularly in the elderly and/or if a reduced left ventricular dysfunction is present (1, ⓪⓪⓪).

Recommendation 3. We recommend that total thyroidectomy be performed without delay in AIT patients with deterioration of cardiac function or severe underlying cardiac disease and in those patients whose thyrotoxicosis is unresponsive to medical therapies. This decision should be made by a multidisciplinary team of specialist endocrinologist, cardiologist, anaesthesiologist, and high-volume thyroid surgeon (1, ⓪⓪⓪).

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРОТОКСИКОЗ КАК ЧРЕЗВЫЧАЙНАЯ СИТУАЦИЯ

Рекомендация 3. Мы рекомендуем без промедления выполнять тотальную тироектомию пациентам с АИТ с ухудшением сердечной функции или тяжелым основным сердечным заболеванием, а также тем пациентам, тиротоксикоз которых не поддается лечению. Это решение должно быть принято мультидисциплинарной группой специалистов-эндокринологов, кардиологов, анестезиологов и хирургов, специализирующихся на щитовидной железе (1, ⓪⓪⓪).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ТИРОИДЭКТОМИЯ)



В случае неэффективности консервативного лечения АИТ некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство – **тотальная тиройдэктомия.**

ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННЫХ ТИРОПАТИЙ



Лечение зависит от типа
амиодарон-индуцированной
тиропатии и требует
индивидуального подхода.

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Luigi Bartalena^a, Fausto Bogazzi^b, Luca Chiovato^c, Alicja Hubalewska-Dydejczyk^d, Thera F. Links^e, Mark Vanderpump^f

^aDepartment of Medicine and Surgery, University of Turin, Turin, Italy; ^bDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ^cUnit of Internal Medicine and Endocrinology, IRCCS Ospedale Maggiore and University of Pavia, Pavia, Italy; ^dDepartment of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; ^eDepartment of Endocrinology, University of Liverpool, Liverpool, UK; ^fDepartment of Endocrinology, University of Oxford, Oxford, UK

within 2–3 months, particularly in the absence of underlying thyroid abnormalities [22]. Evidence is limited regarding the management of AIH in pregnancy [23]. Amiodarone is prescribed to pregnant women only when there are no alternatives and when the benefits outweigh the risks. It is reasonable to treat AIH as well as all other forms of hypothyroidism in pregnancy [23]. A therapeutic algorithm for AIH is shown in Figure 1.

Recommendation 1. AIH does not require amiodarone withdrawal. L-T₄ treatment is recommended in all cases of overt AIH, whereas it may be avoided in some subclinical cases, particularly in the elderly, but with a frequent assessment of thyroid status to monitor possible progression to overt hypothyroidism (1, ⓪⓪⓪).

How Many Types of AIT Can Be Identified and What Are the Diagnostic Criteria?

Type 1 AIT (AIT 1) is a form of iodine-induced hyperthyroidism caused by excessive, uncontrolled biosynthesis of thyroid hormone by autonomously functioning thyroid tissue in response to iodine load, which typically develops in underlying nodular goitre or latent Graves disease [1, 2, 24]. Type 2 AIT (AIT 2) is a destructive thyroiditis occurring in an otherwise substantially normal

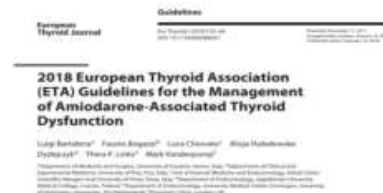
ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРОЗА

Рекомендация 1.

АИГ не требует отмены амиодарона. Лечение L₄ рекомендуется во всех случаях явного АИГ. Его можно избежать в некоторых субклинических случаях, особенно у пожилых людей, но с частой оценкой статуса щитовидной железы для отслеживания возможного прогрессирования до явного гипотироза.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АИТ 1 ТИПА

- Обогащенная йодом щитовидная железа пациентов с АИТ менее восприимчива к тионамидам, поэтому часто требуются очень высокие суточные дозы препарата (40–60 мг / день) метимазола или эквивалентные дозы пропилтиоурацила в течение более длительного, чем обычно, периода времени.
- Для повышения чувствительности щитовидной железы к тионамидам можно использовать перхлорат натрия, который снижает поглощение йода щитовидной железой.
- Перхлорат натрия (Иренат®) производится в виде раствора.
- После восстановления эутириоза обычно рекомендуется окончательная терапия гиперфункции щитовидной железы. Это позволяет безопасно повторно вводить или продолжать прием амиодарона, если это необходимо с кардиологической точки зрения.
- При отсутствии данных, свидетельствующих о сосуществовании деструктивного тиреоидита, использование глюкокортикоидов при АИТ 1 не рекомендуется.



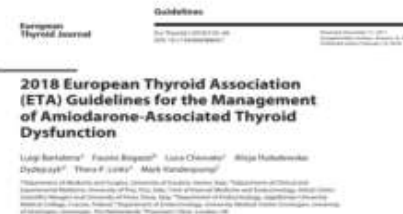
In AIT 1 treated with thionamides, data are not available on the time required to restore euthyroidism or factors that predict euthyroidism. In the absence of evidence suggesting the coexistence of destructive thyroiditis, the use of glucocorticoids in AIT 1 is not recommended.

Recommendation 5. We recommend antithyroid drugs as the medical treatment of choice for most cases of AIT 1. Because the iodine-loaded thyroid gland is resistant to antithyroid drugs, a 4- to 6-week course of sodium perchlorate at doses not exceeding 1 g/day can be useful in accelerating control of hyperthyroidism (1, ⊕⊕⊕).

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АИТ 2 ТИПА

- Таблетированные глюкокортикоиды являются препаратом выбора при АИТ 2 типа.
- Начальная доза составляет 30 мг / день преднизона (или эквивалентных доз других глюкокортикоидов).
- В тяжелых случаях АИТ 2 типа может потребоваться длительный период лечения.

Рекомендация 6. Мы рекомендуем пероральные глюкокортикоиды в качестве терапии первой линии при АИТ 2 типа с тиротоксикозом средней и тяжелой степени. **Решение о лечении более легких или субклинических форм следует принимать с учетом основных сердечных заболеваний в тесном взаимодействии со специалистом-кардиологом (1, 0000).**



require longer periods of treatment. If AIT presents an emergency (see paragraph above), salvage thyroidectomy can be considered in AIT 2, as well as in AIT 1 and mixed/ indefinite forms (Fig. 2).

Recommendation 6. We recommend oral glucocorticoids as the first-line treatment for AIT 2 with moderate-to-severe thyrotoxicosis. The decision to treat milder or subclinical forms should be made taking into account the underlying cardiac conditions, with a close interaction with the specialist cardiologist (1, 0000).





ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АИТ 2 ТИПА

Рекомендуется пациентам при подтверждении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза II типа инициировать глюкокортикостероидную терапию для нормализации функции ЩЖ.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)

КОММЕНТАРИИ:

при лёгком течении тиреотоксикоза возможно динамическое наблюдение. При тяжёлом течении назначают ГКС (преднизолон 20–80 мг в день) в течение 7–12 нед. Отмена ГКС в более ранние сроки (через 2–3 нед) ведёт к рецидиву тиреотоксикоза.**

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АИТ СМЕШАННОГО ТИПА



European
Thyroid Journal

Goldstein

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Lutz Bartalena¹, Fausto Bogazzi², Luca Chiovato³, Wojciech Hubalewska-Dydejczyk⁴, Thera F Links⁵, Mark Vanderpump⁶

¹Università di Bari, Bari, Italy; ²Università di Padova, Padova, Italy; ³Università di Padova, Padova, Italy; ⁴Instytut Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, Poland; ⁵University of Liverpool, Liverpool, UK; ⁶University of Liverpool, Liverpool, UK

What Is the Management of Mixed/Indefinite Forms of AIT?

Distinguishing between AIT 1, AIT 2, or mixed/indefinite forms can be important to guide the subsequent management [1, 48]. Mixed/indefinite forms of AIT, although not fully characterized, are encountered in clinical practice and are due to both pathogenic mechanisms of AIT 1 (iodine-induced hyperthyroidism) and AIT 2 (destructive thyroiditis) [1, 48]. It is highly unlikely that AIT patients with a morphologically normal thyroid

Bartalena/Bogazzi/Chiovato/Hubalewska-Dydejczyk/Links/Vanderpump

CINCAL GOLDSTEIN

Титульное изображение: F. Bogazzi, P. Scudiero, R. F.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ТИРЕОИДИТЫ
ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ АУТОИМУННЫЙ ТИРЕОИДИТ»

© EA, Урюкин, Л.А., Сафронюк, И.С., Мельни, Н.В., Ява, Е.С., Селезнева, А.А., Голык, И.М., Шабан, А.А., Парня, И.С., Сарыгина, М.В., Дятлов, П.Д., Румянцева, И.С., Гринюк, Г.А., Митиниченко, В.В., Дрозд

Рекомендация 8. Мы предлагаем, чтобы у пациентов, у которых подозревается смешанная/неопределенная форма АИТ, вначале назначались тионамиды. Еще предстоит установить, следует ли добавлять глюкокортикоиды с самого начала или после относительно короткого периода (примерно 4-6 недель) плохого ответа (2, 000).

Рекомендуется пациентам с амиодарон-индуцированным тиротоксикозом назначение комбинированной терапии глюкокортикостероидами и анти tiroидными препаратами в случаях, когда затруднительно дифференцировать тип заболевания, состояние пациента нестабильно и попытка достичь возможного улучшения на монотерапии может быть слишком рискованной или когда пациент не отвечает на монотерапию.



ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АИТ СМЕШАННОГО ТИПА

Рекомендуется пациентам с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом назначение комбинированной терапии глюкокортикостероидами и анти тиреоидными препаратами в случаях, когда: затруднительно дифференцировать тип заболевания, состояние пациента нестабильно и попытка достигнуть возможного улучшения на монотерапии может быть слишком рискованной, или, когда пациент не отвечает на монотерапию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

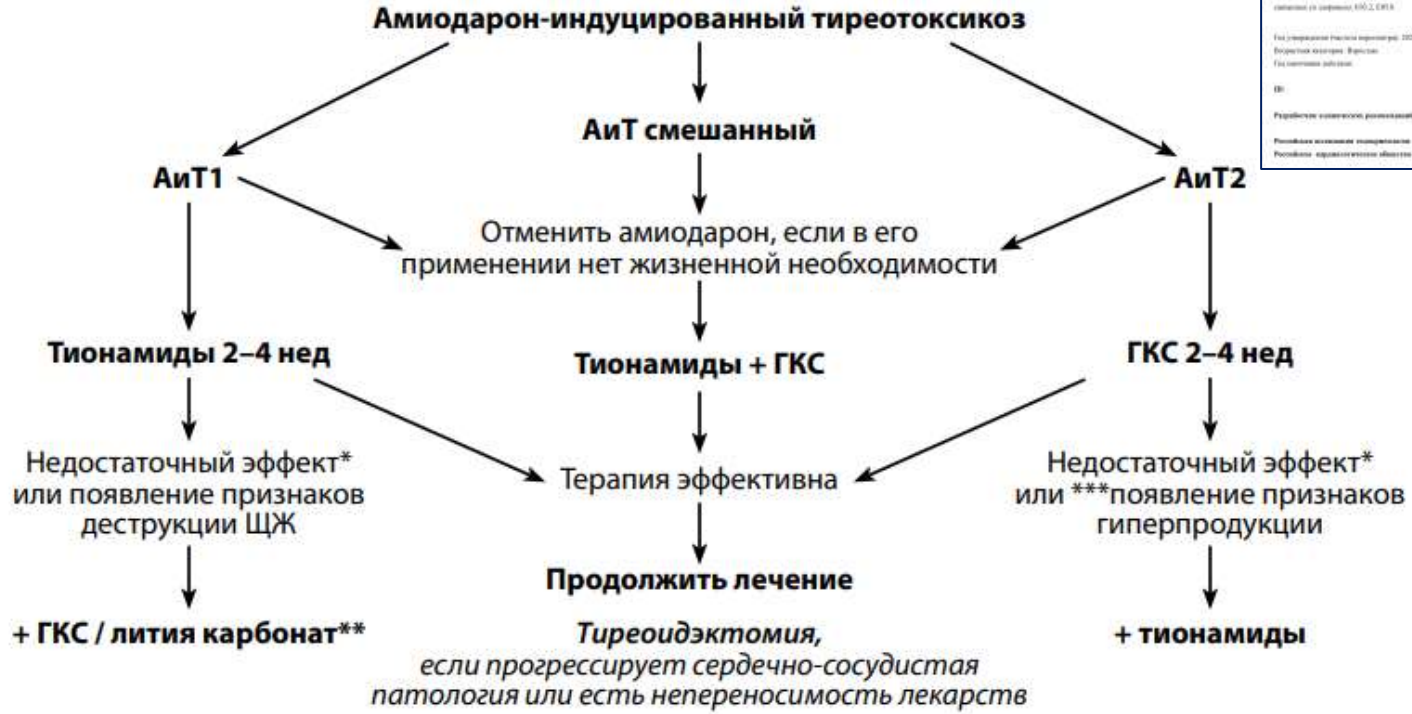
КОММЕНТАРИИ

Будучи классифицированными как имеющие амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз типа I или типа II, пациенты часто не реагируют на терапию, специально направленную на этот подтип, что обусловлено как трудностями в дифференциальной диагностике, так и наличием форм со смешанным патогенезом. **С учетом опасности тиреотоксикоза и необходимости скорейшего его купирования у пациентов с тяжелой кардиальной патологией оправданным является назначение комбинированной терапии.**

ЛЕЧЕНИЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА (НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОТОКОЛ):

- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 1-го типа назначают тиреостатики (тиамазол в начальной дозе 30–40–60 мг/сут.);
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2-го типа назначают глюкокортикоиды (метилпреднизолон) в высоких дозах (1,0–1,5 мг/кг/сут.), используют схемы как альтернирующего приема через день удвоенной суточной дозы, так и ежедневного приема с последующим снижением дозы, при этом продолжительность лечения варьирует от 2 недель до 3 месяцев;
- при сочетанных формах амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза требуется назначение и тиреостатиков, и глюкокортикоидов;
- вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно с врачом-кардиологом;
- тиреоидэктомия, радиойодтерапия – методы выбора для пациентов, которым необходимо продолжение приема амиодарона, особенно при тяжелой сердечной недостаточности, прогрессировании дисфункции левого желудочка или резистентности тиреотоксикоза к медикаментозному лечению.





* Отсутствие снижения T_4 и T_3 на 30% от исходного уровня.

** На короткий срок, перед операцией.

*** Усиление кровотока по ЦДК.

ЛЕЧЕНИЕ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction

Luigi Bartolena¹, Fausto Bogazzi², Luca Chiovato³, Aliza Hrubalczyk-
Otyoczka⁴, Thera F. Linn⁵, Mark Vanderplass⁶

¹Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy; ²Department of Internal and
Endocrinological Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ³Unit of Internal Medicine and Endocrinology, Sankt Elisabeth
Hospital, Hospital Association of Silesia, Bydgoszcz, Poland; ⁴Department of Endocrinology, Jagiellońska University Hospital,
Medical College of Cracow, Poland; ⁵Department of Endocrinology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, USA; ⁶Department of Endocrinology,
University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, USA

- При АИТ 2 типа терапия радиоактивным йодом нецелесообразна из-за отсутствия его захвата разрушенными тироцитами.
- При АИТ 1 типа перегруженная йодом щитовидная железа будет неадекватно поглощать радиоактивный йод. Кроме того, существует риск обострения гипертирозола с последующими пагубными последствиями для сердца.
- Терапия радиоактивным йодом может рассматриваться как радикальное лечение гиперфункции щитовидной железы у пациентов с АИТ 1 типа после разрешения йодной нагрузки.



**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**

