

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-9-13

## ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ

Е. С. Самошкина, Л. А. Балыкова, К. А. Варлашина, Д. О. Владимиров,  
И. С. Назарова, А. В. Краснопольская, О. М. Солдатов

Исследован тиреоидный статус у 45 детей на протяжении 1 года применения амиодарона. У большинства пациентов отмечены индивидуальные колебания уровня гормонов и увеличение объема щитовидной железы, но клинически значимые тиреопатии выявлены в 8,8 % случаев. У 2 детей (4,4 %) диагностирован гипотиреоз, у 2 % — тиреотоксикоз. Описан клинический случай развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Продемонстрированы сложности диагностики и возможность спонтанной ремиссии данного состояния. Полученные результаты подтверждают относительно низкую вероятность развития амиодарон-индуцированных тиреопатий в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** амиодарон; щитовидная железа; гипотиреоз; тиреотоксикоз; дети.

### ВВЕДЕНИЕ

Амиодарон остается одним из самых востребованных антиаритмических препаратов в педиатрической практике и едва ли не единственным средством, эффективность и безопасность которого у детей доказана в рандомизированных двойных слепых исследованиях [6, 12, 13]. Препарат эффективен как для неотложной, так и для длительной терапии аритмий, обладает низкой аритмогенностью, не повышает смертность больных в группах риска, но в 15–20 % оказывает нежелательное действие на различные органы и системы, хотя реальную проблему представляют, в первую очередь, амиодарон-индуцированные изменения щитовидной железы [7, 14, 15].

Благодаря высокому содержанию йода (37 %) прием 200 мг амиодарона приводит к высвобождению в организме 6–9 мг неорганического йода, что в 50–100 раз превышает суточную потребность в этом микроэлементе [2]. Из-за сходства с гормонами щитовидной железы, способности ингибировать периферическое монодиодирование тироксина — переход тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) — препарат у 14–45 % больных вызывает разнообразные колебания уровня тиреоидных гормонов в крови и клинически значимые тиреопатии как в процессе лечения, так и в отдаленные сроки [4, 10, 11].

В первые недели от начала применения амиодарона отмечают подавление синтеза и секреции тиреоидных гормонов (эффект Wolff — Chaikoff). Но щитовидная

железа постепенно “ускользает” от этого эффекта, концентрация свободного тироксина (Т4 св) в крови нормализуется или увеличивается. Помимо этого, амиодарон ингибирует 5'-монодейодиназу I и II типа, что по механизму обратной связи приводит к повышению секреции тиреотропного гормона (ТТГ). В результате в начале лечения амиодароном концентрация ТТГ и свободного Т4 увеличивается, а концентрация общего Т3 снижается на 20–25 %. В более поздние сроки (после 3 мес от начала лечения) концентрация общего и свободного Т4 существенно возрастает, уровень ТТГ нормализуется, при этом концентрация общего и свободного Т3 остается незначительно сниженной или нормальной [10, 11].

Таким образом, у большинства пациентов, получающих амиодарон, формируется доброкачественная форма эутиреоидной гипертироксинемии, не требующая медикаментозной коррекции. У 15–20 % пациентов, особенно проживающих в йод-дефицитных регионах, развивается амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ), и в такой же пропорции, но в основном в йод-обеспеченных регионах, — гипотиреоз [16]. При этом классические симптомы тиреоидной дисфункции (зоб, нервно-психические и вегетативные расстройства, изменение массы тела) могут быть выражены незначительно или отсутствовать.

Выделяют 2 варианта АМИТ [2–4]. АМИТ 1-го типа развивается у пациентов с заболеваниями щитовидной железы вследствие поступления в организм избыточного количества йода, стимулирующего синтез тиреоидных гормонов. АМИТ 2-го типа связан с прямым цитотоксическим эффектом амиодарона и развитием подострого деструктивного тиреоидита.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва”, Россия, 430005, Саранск, Большевикская, 68.

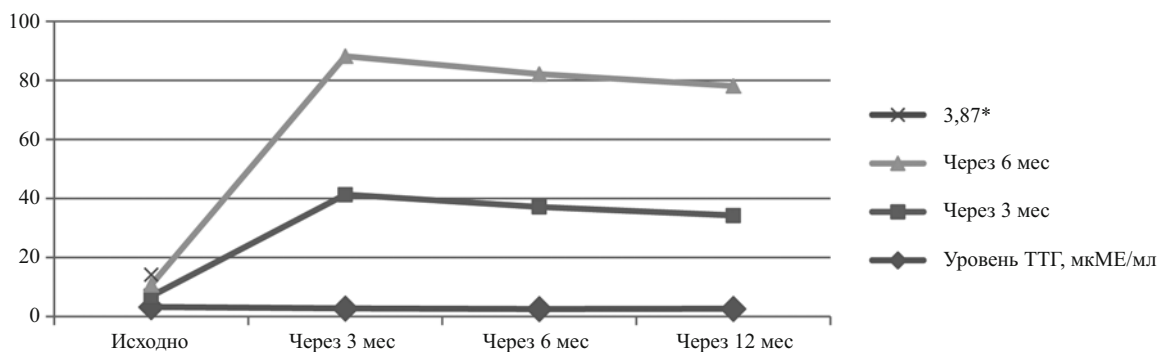


Рис. 1. Динамика уровня ТТГ в процессе лечения амиодароном.

\* Отличия от соответствующих исходных значений достоверны при  $p < 0,05$ .

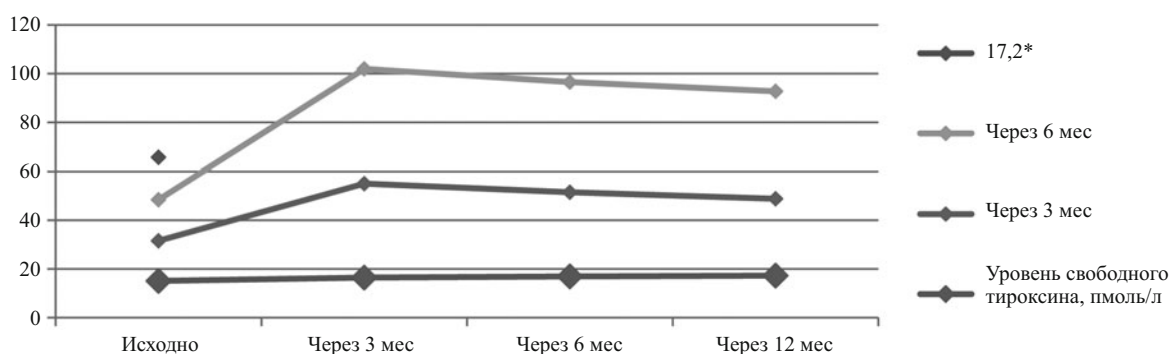


Рис. 2. Уровень Т4 св в процессе лечения амиодароном.

Возможно их сочетание и трансформация этих вариантов у одного и того же пациента в ходе длительной терапии [5]. При АМИТ 1-го типа, согласно рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА), требуется срочное применение тиреостатиков в высоких дозах в сочетании с перхлоратом натрия, радиоiodтерапией либо тиреоидэктомией, а при АМИТ 2-го типа — назначение глюкокортикостероидов [2]. АМИГ развивается по типу аутоиммунного тиреоидита и его выявление предполагает отмену амиодарона и/или заместительную терапию L-тироксина [2, 4, 10, 11].

Сведения о распространенности тиреоидной дисфункции, индуцированной амиодароном у детей, в литературе ограничены. Есть мнение о том, что для детей, вследствие ускоренных метаболических процессов и меньшей кумуляции амиодарона, по сравнению со взрослыми, а также в результате значительных возрастных колебаний уровня гормонов в плазме крови характерна более низкая представленность амиодарон-индуцированных нарушений деятельности щитовидной железы. Но имеются единичные сообщения о более высокой частоте, этапности и длительности тиреоидных нарушений, особенно у новорожденных [8, 9]. В связи с вышеизложенным проблема амиодарон-индуцированных тиреопатий у детей требует дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования явился анализ частоты формирования и вариантов тиреопатий у детей с нарушениями ритма сердца на фоне лечения амиодароном.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе Мордовской республиканской клинической больницы с одобрения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ имени Н. П. Огарева» за период с 2015 по 2018 гг. Информированное согласие пациентов и/или родителей получено. Проанализирован тиреоидный статус 45 детей (20 девочек, 25 мальчиков) в возрасте 1 – 17 лет (средний возраст —  $(8,26 \pm 0,9)$  лет) с нарушениями ритма сердца в течение года от начала лечения амиодароном. Препарат назначали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в нагрузочной дозе 10 – 15 мг/кг/сут в 3 приема в течение 5 – 10 дней с переходом на поддерживающую дозу — 5 – 8 мг/кг/сут в 2 приема [1].

Критериями включения в исследование служили: возраст от 1 до 18 лет, наличие показаний к антиаритмической терапии амиодароном, продолжительность приема препарата в течение не менее 3 недель. Критериями невключения были: клинически значимая патология щитовидной железы, диагностированная до назначения амиодарона, нежелание родителей и/или де-

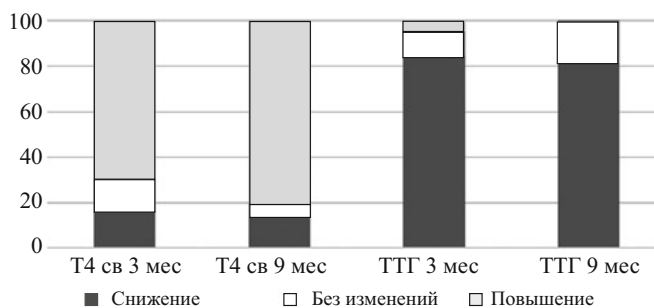


Рис. 3. Представленность изменений уровня Т4 св и ТТГ в процессе лечения амиодароном.

тей выполнять процедуры исследования, дополнительный прием других антиаритмических средств, сердечных гликозидов, противосудорожных и других препаратов, влияющих на кинетику амиодарона.

Из исследования исключали пациентов с клинически значимыми побочными эффектами: брадиаритмиями, АВ-блокадами, нарушениями функции печени, почек, неврологическими и другими расстройствами, вынудившими прекратить терапию амиодароном. Всем детям проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (Т4, Т3, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (АТ к ТПО и ТГ), УЗИ щитовидной железы, стандартную ЭКГ покоя и холтеровское мониторирование (ХМ) до начала, через 3, 6 и 12 мес терапии.

Наиболее часто показанием к назначению амиодарона в нашей группе пациентов была желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown (46,7 %), реже — частая политопная, полиморфная, а также парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия, субъективно плохо переносимая пациентами или сопровождающаяся признаками аритмогенной дисфункции миокарда (11,1 %), WPW-синдром с нарушением ритма типа пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (6,7 %), непароксизмальная наджелудочковая тахикардия (20 %), трепетание/фибрилляция предсердий (6,7 %), желудочковая тахикардия (8,8 %). У каждого третьего ребенка нарушения ритма приводили к развитию дисфункции миокарда, требовавшей назначения антиаритмической терапии.

Результаты исследования подвергали статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики. Рассчитывали среднюю величину и ошибку средней. Различия признаков определяли с помощью критерия *t* Стьюдента для независимых и зависимых выборок и считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза больше 95 % ( $p < 0,05$ ). Зависимость между признаками выявляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя длительность приема амиодарона составила ( $7,4 \pm 2,72$ ) мес, средняя суточная доза в период поддерживающей терапии варьировала от 150 до 337,5 мг, в среднем — ( $223 \pm 27,3$ ) мг. Эффективность препарата составила 61 – 79 % в зависимости от варианта аритмии. К 6 мес лечение амиодароном продолжили 38 детей, к концу года — 29 из 45 (64,4 %). У остальных пациентов препарат был отменен вследствие неэффективности (20 %) либо самостоятельно пациентом/родителями (11,1 %), либо врачом из-за развития побочных эффектов (4,4 %).

В процессе применения амиодарона выявлено снижение среднего уровня ТТГ относительно исходного уровня в пределах нормальных значений ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). При этом только у 2 детей (4,4 %) концентрация ТТГ превышала пределы референсных значений и у 2 детей была на нижней границе нормы.

В процессе наблюдения выявлено небольшое повышение среднего уровня свободного Т4 (рис. 2,  $p < 0,05$ ). Индивидуальный анализ установил у 8 детей (17,7 %) снижение в пределах нормальных значений, у 30 детей (66,7 %) — повышение этого показателя (рис. 3). Только у одной пациентки содержание гормона превышало верхнюю границу нормы в 1,4 раза, что иллюстрирует клинический пример, представленный ниже.

В процессе лечения амиодароном выявлены также незначительные колебания уровней общего и свободного Т3 в рамках допустимых значений ( $p > 0,05$ ) и только у 2 детей — значительное повышение этих показателей. Незначительное снижение (пограничный уровень) общего Т3 и/или свободного Т4 в сочетании с повышением содержания ТТГ у 2 детей свидетельствовало о развитии у них гипотиреоза. Напротив, повышение концентрации тиреоидных гормонов в сочетании с низкими/пограничными значениями ТТГ позволило диагностировать у 2 детей АМИТ.

В процессе наблюдения выявлено повышение уровня АТ к ТГ в пределах допустимых значений, тогда как уровни АТ к ТПО в целом по группе значимо не менялись. Лишь у 1 ребенка отмечено изменение уровня антител выше нормы, что в сочетании с повышением уровня свободного Т4 дало основание диагностировать у него АМИТ II типа. При изучении влияния длительности приема и дозы амиодарона на уровень тиреоидных гормонов и антитиреоидных антител корреляционных связей не выявлено.

По данным УЗИ щитовидной железы в обследуемой группе установлено, что через год от начала терапии средний объем щитовидной железы возрастал на ( $1,33 \pm 0,62$ ) см<sup>3</sup> ( $p = 0,04$ ). При этом у большинства детей он превышал нормальные возрастные показатели, но структура железы оставалась нормальной.

Сложность диагностики АМИТ иллюстрирует следующее клиническое наблюдение. Пациентка Б, 2004

г.р. получала амиодарон с 6-летнего возраста в дозе 8 мг/кг/сут в 3 приема по поводу частых и плохо переносимых приступов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии на фоне синдрома WPW. Через 1 год от начала лечения по результатам УЗИ отмечено увеличение объема щитовидной железы при нормальной структуре и нормальном уровне тиреоидных гормонов. Диагноз “Диффузный эутиреоидный зоб 1 степени. Из группы риска по формированию амиодароновой тиреопатии”. Рекомендована отмена амиодарона и проведение радиочастотной абляции (РЧА), от которой родители отказались.

Через 1,5 года от начала приема амиодарона объем щитовидной железы увеличился до 7,5 см<sup>3</sup> (I степень) при нормальной структуре, а концентрация Т4св — до 24,2 пмоль/л (при N = 10 – 23 пмоль/л). Девочка направлена в Федеральный центр диагностики и лечения нарушений ритма, где проведена РЧА дополнительно предсердно-желудочкового соединения. Амиодарон отменен. Однако через 2 мес после выписки из центра развился приступ пароксизмальной тахикардии с пресинкопе. Самостоятельно возобновили прием амиодарона. Детским эндокринологом клинически диагностирован эутиреоз, рекомендована отмена амиодарона и определение уровня гормонов (результаты получены мамой, но не доведены до сведения медицинских работников): ТТГ — 0,19 мкМЕ/мл (при N = 0,23 – 4,3 мкМЕ/мл), Т4св — 29,16 пмоль/л (при N = 10 – 23 пмоль/л), Т3св — 6,28 пмоль/л (при N = 3,1 – 6,8 пмоль/л) (рис. 3).

Вновь направлена в Федеральную центр, где без оценки тиреоидного статуса проведена повторная РЧА. Однако приступы сердцебиений повторялись. После выписки из центра консультирована детским эндокринологом по месту жительства: клинических признаков тиреотоксикоза нет, щитовидная железа увеличена до I ст, эластичная, однородная, безболезненная. ТТГ — 0,05 мкМЕ/мл (↓↓), Т4св — 32,25 пмоль/л (↑), Т3св — 8,31 пмоль/л (N), антитиреоидные антитела не выявлялись (рис. 4).

Диагностирован АМИТ, рекомендован прием атенолола (0,5 мг/кг/сут) с повторным определением уровня гормонов через 1 мес. В динамике сердцебиения не беспокоили, по результатам ХМ ЭКГ — синусовый ритм, отмечена нормализация уровня ТТГ и Т3св. Т4св оставался несколько повышенным — 26 пмоль/л. Через 3 мес клинически и по результатам оценки гормонального статуса диагностирован эутиреоз.

Таким образом, у большинства детей, получавших амиодарон, отмечены разнообразные индивидуальные колебания уровня тиреоидных гормонов в плазме крови и увеличение объема щитовидной железы. Наши данные согласуются с мнением большинства авторов о фазности изменений уровня гормонов в процессе лечения амиодароном [2, 4, 10, 11]. При этом типичное для взрослых повышение уровня свободного тироксина без клинических признаков гипертиреоза и существ-

венного изменения других гормонов нами не выявлено. Клинически значимые нарушения функции щитовидной железы развились у 4 из 45 детей (8,8 %): у половины из них (4,4 %) диагностирован АМИГ (в т.ч. субклинический) и у половины — АМИТ (4,4 %), что подтверждает низкую вероятность развития амиодароновых тиреопатий и сравнительную безопасность амиодарона в педиатрической практике [1, 6, 12].

Представленный клинический пример демонстрирует сложность диагностики АМИТ вследствие малосимптомного течения, проявляющегося только рецидивом нарушения ритма в отсутствие классических признаков тиреотоксикоза — тремор, похудание, зоб, глазные симптомы, а также вероятность его развития даже после отмены амиодарона [2, 3, 10, 11]. Этот факт в сочетании с отсутствием настороженности в плане развития подобных осложнений привел к несвоевременной диагностике АМИТ и проведению повторной РЧА. Кроме того, представленный клинический случай иллюстрирует возможность спонтанной ремиссии АМИТ у ребенка с полным восстановлением функции щитовидной железы уже через 3 мес после отмены амиодарона.

## ВЫВОДЫ

1. Амиодарон вызывает разнообразные индивидуальные колебания уровня тиреоидных гормонов и увеличение щитовидной железы у детей в процессе лечения.
2. Клинически значимые тиреопатии развиваются у пациентов детского возраста относительно редко вне зависимости от длительности приема и дозы препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Школьникова, Е. И. Алексеева (ред.), *Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии*, Москва (2011).
2. L. Bartalena, F. Bogazzi, L. Chiovato, et al., *Eur. Thyroid. J.*, **7**(2), 55 – 66 (2018); doi: 10.1159 / 000486957.
3. U. Barvalia, B. Amlani, R. Pathak, *Case Rep. Med.* (2014); doi: 10.1155 / 2014 231651.
4. S. Benjamens, R. P. F. Dullaart, W. J. Sluiter, et al., *Eur. J. Endocrinol.*, **177**(1), 9 – 14 (2017); doi: 10.1530 / EJE-17-0018.
5. F. Bogazzi, L. Bartalena, E. Dell’Unto, et al., *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **67**, 533 – 537 (2007).
6. J. Brugada, N. Blom, G. Sarquella, et al., *Europace*, **15**(9), 1337 – 1382 (2013); doi: 10.1093 / europace / eut082.
7. E. Crystal, S. Kahn, R. Roberts, et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **125**(3), 633 – 637 (2003).
8. J. Gesing, J. Hoppmann, R. Gebauer, et al., *Pediatr Cardiol.*, **39**, 1707 – 1716 (2018); doi: 10.1007 / s00246-018-1981-x.
9. A. Creo, H. Anderson, B. Cannon, et al., *Heart Rhythm*. (2019); doi: 10.1016 / j.hrthm.2019.03.015.
10. A. Jabrocka-Hybel, T. Bednarczyk, L. Bartalena, et al., *Endokrynol. Pol.*, **66**(2), 176 – 186 (2015); doi: 10.5603 / EP.2015.0025.
11. S. Kinoshita, T. Hayashi, K. Wada, et al., *J. Arrhythm.*, **32**(6), 474 – 480 (2016).
12. M. E. McBride, B. S. Marino, G. Webster, et al., *Pediatr Crit. Care Med.*, **18**(2), 183 – 189 (2017); doi: 10.1097 / PCC.0000000000001026.

13. J. P. Saul, W. A. Scott, S. Brown, et al., *Circulation*, **112**, 3470 – 3477 (2005).
14. P. Santangeli, L. DiBiase, J. D. Burkhardt, et al., *Expert Opin Drug Saf.*, **11**(2), 191 – 214 (2012); doi: 10.1517/14740338.2012.660915.
15. J. Soar, G. D. Perkins, I. Maconochie, et al., *Resuscitation*, **134**, 99 – 103 (2019); doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.11.018.
16. I. Zosin, M. Balaş, *Endokrynol. Pol.*, **66**(2), 176 – 186 (2015).

Поступила 20.07.19

## INFLUENCE OF AMIODARON ON THYROID STATUS IN CHILDREN

E. S. Samoshkina, L. A. Balykova, K. A. Varlashina, D. O. Vladimirov, I. S. Nazarova, A. V. Krasnopol'skaya, and O. M. Soldatov

N. P. Ogarev Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, Mordovia, 430005 Russia

It was studied the thyroid status in a group of 45 children within a year of treatment with amiodaron. It is found that most patients showed individual fluctuations of the level of hormones and increase in the volume of thyroid gland in the course of treatment, but clinically significant thyropathy was revealed in 8.8% cases. The hypothyroidism (including subclinical) was found in 2% and thyrotoxicosis was diagnosed for 2 children (4.4%). The description of a clinical case of the development of the amiodaron-induced thyrotoxicosis is provided. Difficulties of diagnostics and the possibility of spontaneous remission of this state are demonstrated. The obtained results confirm the low probability of development of the amiodaron-induced thyropathy and safety of using amiodaron in pediatric practice.

**Keywords:** amiodarone, thyroid gland, hypothyroidism, thyrotoxicosis, children.