

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E03.2, E05.8

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: Взрослые

Год окончания действия:

ID:

Разработчик клинических рекомендаций

Российская ассоциация эндокринологов

Российское кардиологическое общество

Оглавление

<u>Список сокращений</u>	4
<u>Термины и определения</u>	5
<u>1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)</u>	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	9
1.5 Классификация.....	9
1.6 Клиническая картина амиодарон-индуцированного гипотиреоза	9
1.7 Клиническая картина амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза	10
<u>2. Диагностика амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики</u>	10
2.1 Жалобы и анамнез при амиодарон-индуцированном гипотиреозе.....	10
2.2 <u>Физикальное обследование</u> при амиодарон-индуцированном гипотиреозе	10
2.3 Лабораторная диагностика амиодарон-индуцированного гипотиреоза	10
2.4 Инструментальная диагностика амиодарон-индуцированного гипотиреоза.....	11
2.5 Другие диагностические исследования при амиодарон-индуцированном гипотиреозе.....	11
2.6 Жалобы и анамнез при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе.....	11
2.7 <u>Физикальное обследование</u> при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе	11
2.8 Лабораторная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза	12

2.9 Инструментальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза	13
2.10 Иные диагностические исследования при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе...	15
3. <u>Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения</u>	15
3.1 Консервативное лечение амиодарон-индуцированного гипотиреоза.....	15
3.2 Консервативное лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.....	16
3.3 <u>Хирургическое лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза</u>	18
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	19
5. <u>Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики</u>	19
6. <u>Организация оказания медицинской помощи</u>	21
7. <u>Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)</u>	22
Список рекомендаций.....	22
Критерии оценки качества медицинской помощи	25
Список литературы	26
<u>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций</u>	35
<u>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций</u>	36
<u>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата</u>	38
<u>Приложение Б. Алгоритмы действий врача</u>	39
<u>Приложение В. Информация для пациента</u>	42

Список сокращений

- Ам – амиодарон
- АиТ - амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз
- АиТ1 - амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа
- АиТ2 - амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа
- АиГ - амиодарон-индуцированный гипотиреоз
- атТГ - антитела к тиреоглобулину
- атТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе
- БГ - болезнь Грейвса-Базедова
- ГКС - глюкокортикостероиды
- Д1 - дейодиназа 1
- Д2 - дейодиназа 2
- ДЭАм – дезэтиламиодарон
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- оТ3 – общий трийодтиронин
- оТ4 – общий тироксин
- РИТ - радиоiodтерапия
- рТТГ - рецептор тиреотропного гормона
- свТ3 - свободный трийодтиронин
- свТ4 - свободный тироксин
- Т3 - трийодтиронин
- Т4 – тироксин
- рТТГ - рецептор тиреотропного гормона
- гТ3 - реверсивный трийодтиронин
- ТТГ - тиреотропный гормон гипофиза
- ТЭ – тиреоидэктомия
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ХАТ - хронический аутоиммунный тиреоидит
- ЩЖ - щитовидная железа
- ЦДК - цветное доплеровское картирование

Термины и определения

Амиодарон - антиаритмический препарат, который имеет электрофизиологические эффекты, присущие всем четырем классам антиаритмических препаратов, с наиболее выраженным эффектом III класса (удлинение потенциала действия кардиомиоцита)

Дезэтиламиодарон - активный метаболит амиодарона, который оказывает прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки щитовидно железы

Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы - нарушения функции щитовидной железы, развившиеся на фоне приема амиодарона

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз - снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз), развившееся на фоне приема амиодарона. Манифестный гипотиреоз подтверждается высоким уровнем ТТГ (обычно выше 10 мМЕ/Л) и низкими значениями св.Т4. Субклинический гипотиреоз устанавливают, если ТТГ выше нормы, а св.Т4 в пределах референсных значений.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз - избыток гормонов щитовидной железы (тиреотоксикоз), развившийся на фоне приема амиодарона

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа – тиреотоксикоз, который развивается в результате избыточного неконтролируемого синтеза и продукции тиреоидных гормонов из-за поступления больших количеств йода в щитовидную железу больных, обычно уже имеющих один или несколько узлов в щитовидной железе или латентную болезнь Грейвса-Базедова

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа - или деструктивный тиреоидит, развивается вследствие ассоциированного с йодом и/или амиодароном воспаления и деструкции щитовидной железы и поступления в циркуляцию уже синтезированных в ЩЖ тиреоидных гормонов.

Смешанный амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз – тиреотоксикоз, вызванный сочетанием деструкции фолликулярного эпителия ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов

Манифестный тиреотоксикоз подтверждают супрессированным уровнем ТТГ и высокими значениями сывороточной концентрации св.Т4 и/или св.Т3.

Субклинический тиреотоксикоз - низкие значения ТТГ и нормальная сывороточная концентрация св.Т4 и св.Т3

Острый эффект Вольфа – Чайкова – блокировка органификации йода в щитовидной железе в ответ на поступление избыточного количества йода, при которой продукция тироксина и трийодтиронина снижается, а уровень ТТГ повышается

Ультразвуковое исследование щитовидной железы – исследование щитовидной железы посредством ультразвуковых волн, метод диагностики, позволяющий оценить размеры щитовидной железы и выявить изменения её структуры

Цветное доплеровское картирование - это ультразвуковой метод визуализации тока крови, основанный на использовании эффекта Доплера

Сцинтиграфия щитовидной железы - радиоизотопное исследование щитовидной железы, принцип которого заключается в регистрации процесса накопления радиофармпрепарата тканями щитовидной железы и визуализации ответного излучения с помощью специального оборудования (гамма-камеры)

Глюкокортикоиды - это вещества, сходные с естественными стероидными гормонами

Тионамиды – это препараты, блокирующие синтез тиреоидных гормонов

Тиреоидэктомия - это оперативное вмешательство, направленное на полное удаление щитовидной железы

Радиойодтерапия – метод лечения с применением радиоактивного йода

Плазмаферез - это процедура механической фильтрации крови, направленная на выделение из нее отдельных составляющих, например, плазмы, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и других

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Уровень достоверности доказательств (УДД) – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Амиодарон – индуцированная дисфункция щитовидной железы – нарушения функции щитовидной железы, развившиеся на фоне приема амиодарона

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АиГ)– снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз), развившееся на фоне приема амиодарона

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АиТ)– избыток гормонов щитовидной железы (тиреотоксикоз), развившийся на фоне приема амиодарона

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиологическим фактором развития амиодарон-индуцированной функции щитовидной железы является приём амиодарона. Амиодарон (Ам) - широко используемый антиаритмический препарат, который имеет электрофизиологические эффекты, присущие всем четырем классам антиаритмических препаратов, с наиболее выраженным эффектом III класса (удлинение потенциала действия кардиомиоцита) - вначале был предложен в качестве вазодиллятора и антиангинального средства. Позже были замечены его антиаритмические свойства, и в 1985 году он был одобрен FDA (управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения рецидивирующих жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [1]. В настоящее время Ам применяют для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий [2,3]. Ам представляет собой производное бензофурана, молекула которого напоминает таковую основного гормона щитовидной железы (ЩЖ) - тироксина (рис.1). Каждая молекула Ам содержит 2 атома йода, что составляет примерно 37% ее молекулярного веса. [4-6]. Прием 200 - 600 мг Ам в день приводит к поступлению в циркуляторное русло от 7 до 21 мг свободного йода, что превышает суточную потребность в йоде (150-250 мкг) в 40-140 раз. Ам и, в большей степени, его основной активный метаболит дезэтиламиодарон (ДЭАм), оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки ЩЖ [7]. Кроме того, как Ам, так и ДЭАм, обладают способностью к накоплению в различных тканях и органах: в основном, в жировой ткани, печени, легких, и, в меньшей степени, в сердце, почках, мышцах и ЩЖ [8]. Оба, Ам и ДЭАм, длительно сохраняются в организме (период полу-жизни составляет в среднем $52,6 \pm 23,7$ и $61,2 \pm 31,2$ дня соответственно) [8,9], при этом у больных ожирением клиренс дополнительно снижается на 22%, а у лиц старше 65 лет на 46% [10]. Такие особенности метаболизма лекарственного препарата приводят к тому, что и Ам, и его метаболит ДЭАм, могут длительно сохраняться в циркуляции после прекращения лечения [4,11], а значение соотношения ДЭАм/Ам, по мнению некоторых исследователей, может быть использовано в качестве предиктора того или иного варианта развития нарушения функции ЩЖ. Так, повышение соотношения ДЭАм/Ам характерно для развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, а его снижение для развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза [12]. У большинства больных (около 80%), получающих Ам, нарушения функции

ЩЖ не развиваются в течение всего периода лечения [13]. Однако терапия Ам может приводить к развитию как амиодарон-индуцированного гипотиреоза (АиГ), так и амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АиТ) [5,14,15-18].

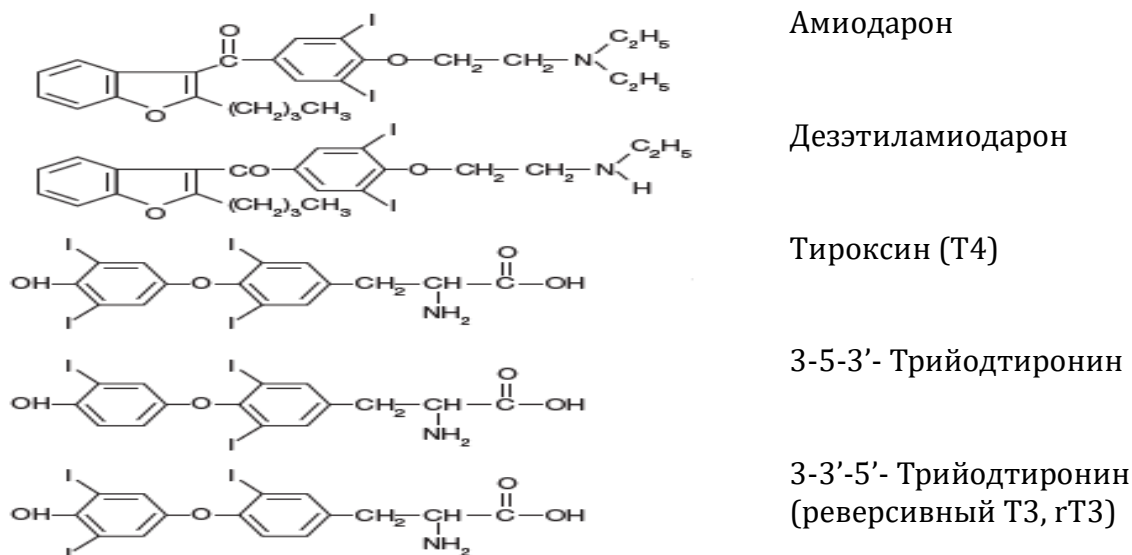


Рис. 1 Химическая формула амиодарона, дезэтиламиодарона и тиреоидных гормонов [5]

Наиболее известный патогенетический механизм развития АиГ заключается в том, что ЩЖ, пораженная аутоиммунным процессом, в условиях хронического поступления йода в большом количестве неспособна к ускользанию от эффекта Вольфа-Чайкова. В результате продукция тиреоидных гормонов снижается и развивается гипотиреоз. Более того, имеются данные о том, что значительное поступление йода может нарушать его органификацию даже в нормальной ЩЖ [27]. Кроме перечисленных, к факторам, повышающим риск развития йод-индуцированного гипотиреоза, относят также наличие в анамнезе гемитиреоидэктомии по поводу узлового нетоксического зоба, лечения гипертиреоза, талассемии (тиреоидный гемосидероз) и хронической болезни почек [28]. Что касается срока развития АиГ после начала терапии Ам, то он варьирует от нескольких недель до 39 месяцев [29]. Несмотря на то, что АиГ может быть обнаружен у больных с неизменной ЩЖ, наличие предсуществующего хронического аутоиммунного тиреоидита значительно увеличивает риск его развития. Кроме того, АиГ чаще развивается у женщин и лиц старшего возраста. Сочетание женского пола и носительства анти тиреоидных антител увеличивает относительный риск развития АиГ в 13,5 по сравнению с мужчинами без антител [11].

Различают два типа АиТ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа (АиТ1) развивается в результате избыточного неконтролируемого синтеза тиреоидных гормонов из-за поступления больших количеств йода в ЩЖ больных, обычно уже имеющих один или

несколько узлов в ЩЖ (автономный тиреотоксикоз) или латентную болезнь Грейвса-Базедова (БГ, диффузный токсический зоб). Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа (АиТ 2) или деструктивный тиреоидит, - следствие ассоциированного с йодом и/или Ам воспаления и деструкции ЩЖ и поступления в циркуляцию уже синтезированных в ЩЖ тиреоидных гормонов. Выделяют также смешанный (вызванный сочетанием деструкции фолликулярного эпителия ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов) тип АиТ [30].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность манифестного АиТ варьирует от 5 до 11% [23-25]. Субклинический гипотиреоз, по данным тех же исследований, обнаруживается у 20 - 26% больных, получающих хроническую терапию Ам. У жителей Санкт-Петербурга, находившихся на длительном лечении Ам, распространенность манифестного АиТ оказалась сопоставимой с европейской популяцией - 9% [26].

Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз чаще развивается в йоддефицитных регионах. Кроме того, в отличие от АиТ, он встречается в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Как правило, АиТ обнаруживают через несколько месяцев после лечения Ам, однако, он может развиваться в любые сроки от начала терапии и даже спустя месяцы после его отмены [5,11].

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами (E03.2)

Другие формы тиреотоксикоза (E05.8)

1.5 Классификация

Амидарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы классифицируется на амидарон-индуцированный гипотиреоз и амидарон-индуцированный тиреотоксикоз

Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз классифицируется на амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа, амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа и смешанный тип амидарон-индуцированного тиреотоксикоза

1.6 Клиническая картина амидарон-индуцированного гипотиреоза

Симптомы АиТ аналогичны таковым при гипотиреозе любой другой этиологии. Следует помнить, однако, что Ам назначают больным, уже имеющим нарушенную функцию левого желудочка, а некоторые проявления гипотиреоза (снижение переносимости физических нагрузок, одышка, и т.д.) напоминают симптомы застойной сердечной недостаточности и, таким образом, могут быть неправильно расценены как ее прогрессирование. Как Ам, так и недостаток тиреоидных гормонов, способны удлинять интервал QT, и приводить к развитию

полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», но в меньшей степени, чем такие антиаритмические препараты, как ибутилид, дофетилид и соталол [1].

1.7 Клиническая картина амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Клинические проявления АиТ разнообразны и, в целом, аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Однако, следует учитывать, что вследствие наличия у Ам бета-блокирующего эффекта, симптомы тиреотоксикоза, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия) могут отсутствовать [31]. Чаще других симптомов, особенно у лиц старшего возраста, обнаруживают снижение массы тела. Типичным для АиТ также считают ухудшение течения прежде стабильной сердечно-сосудистой патологии, в частности, нарушений ритма сердца, или появление новых аритмий, особенно суправентрикулярных [24,32,33]. У больных, получающих варфарин, АиТ может приводить к повышенной чувствительности к препарату, требующей уменьшения его дозы [34]. Еще одной особенностью АиТ является очень высокий уровень тиреоидных гормонов при умеренно выраженных клинических проявлениях. Течение АиТ может быть бессимптомным, и заболевание, таким образом, выявляют случайно, при плановом обследовании.

2. Диагностика амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез при амиодарон-индуцированном гипотиреозе

Анамнез: прием амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Жалобы: выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отечность лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение, одышка при физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке

2.2. Физикальное обследование при амиодарон-индуцированном гипотиреозе

При физикальном осмотре у пациентов с выраженным и длительным дефицитом тиреоидных гормонов могут быть характерные внешние проявления: сухая и бледная кожа, общая и периорбитальная отечность, одутловатое лицо бледно-желтушного оттенка, скудная мимика. Щитовидная железа при пальпации нормального размера или увеличена, мягкая или эластичной консистенции, безболезненная, могут пальпироваться узлы.

2.3. Лабораторная диагностика амиодарон-индуцированного гипотиреоза

Диагноз манифестного АиГ подтверждается высоким уровнем ТТГ (обычно выше 10 мМЕ/Л) и низкими значениями св.Т4. Диагноз субклинического АиГ устанавливают, если ТТГ выше нормы, а св.Т4 в пределах референсных значений.

2.4 Инструментальная диагностика амиодарон-индуцированного гипотиреоза

Проведение УЗИ ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ для подтверждения или опровержения наличия у пациента увеличения ЩЖ и/или узлового зоба. Проведение других инструментальных исследований не требуется

2.5 Иные диагностические исследования

Не требуются

2.6 Жалобы и анамнез при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе

Жалобы, связанные с активацией симпато-адреналовой системы, могут отсутствовать из-за бета-блокирующего эффекта амиодарона. Характерны жалобы на учащенное сердцебиение, снижение веса, на появление или учащение пароксизмов фибрилляции предсердий, увеличение количества разрядов имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, нарастание слабости, утомляемости, снижение толерантности к физической нагрузке, мышечную слабость, учащение приступов стенокардии и больных ишемической болезнью сердца. Пациент может отмечать значимое уменьшение потребности в варфарине. В анамнезе наличие приёма амиодарона на момент диагностики или за год до появления симптомов тиреотоксикоза. Известно, что АиТ может развиваться не только на фоне терапии Ам, но и в течение длительного времени (18 месяцев и больше) после отмены Ам [11]. Отличить АиТ у больного с латентной БГ (АиТ1) от деструктивного тиреоидита (АиТ2) в отсутствие таких клинических синдромов, как офтальмопатия (иногда претибиальная микседема и, еще реже, акропатия), чрезвычайно сложно, так как симптомы собственно тиреотоксикоза не отличаются. В определенной степени в дифференциальной диагностике помогает тот факт, что АиТ1, в отличие от АиТ2, развивается в более короткие сроки после начала терапии Ам [35].

2.7 Физикальное обследование при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе

При АиТ 1 типа часто имеет место зоб, аускультативно может выслушиваться сосудистый шум над щитовидной железой, могут быть проявления инфильтративной офтальмопатии, иногда претибиальная микседема, ещё реже акропатия, также при АИТ 1 типа при пальпации могут определяться узлы в щитовидной железе

При АиТ 2 типа щитовидная железа, как правило, не увеличена, консистенция её мягко-эластичная, при аускультации сосудистый шум над железой отсутствует, нет проявлений инфильтративной офтальмопатии.

2.8 Лабораторная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1: Наличие высокого уровня антител к рецептору ТТГ или типичных клинических проявлений рекомендуется для подтверждения диагноза БГ (диффузного токсического зоба) и, следовательно, АиТ1.

(УУР А, УДД-2, ЕОК: нет)

Комментарии: *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 Venjamins S. и соавторов, манифестный тиреотоксикоз 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 [24].*

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. В свою очередь, отсутствие повышенного уровня антител к рТТГ не позволяет исключить АиТ1. Что касается антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, то их обнаруживают как при АиТ1, так и при АиТ2 типа [36,37].

Известно, что для АиТ2, как варианта деструктивного тиреоидита, характерно преимущественное повышение св.Т4, в то время как при АиТ1 (как и при болезни Грейвса-Базедова) в большей степени увеличивается продукция св.Т3 [38]. Некоторые исследователи показали, что уровень св.Т4, так же как и соотношение св.Т4/св.Т3, значительно выше у больных АиТ2, чем при АиТ1, однако разница, как правило, не была статистически значимой [36,39]. Согласно данным, полученным в другом исследовании, у 75% больных АиТ1 соотношение св.Т4 /св.Т3 (при единицах измерения пмоль/л) составило менее 3.10, в то время как у 75% больных АиТ2 соотношение св.Т4/св.Т3 (при единицах измерения пмоль/л) было более 3.65 [40]. Таким образом, применение соотношения св.Т4/св.Т3 в дифференциальной диагностике двух типов тиреотоксикоза затруднено из-за невысокой диагностической точности этого показателя, а также отсутствия общепринятой точки разделения. Однако при оценке конкретного случая следует учитывать, что при АиТ2 как св.Т4, так и соотношение св.Т4/св.Т3 несколько выше, чем у больных АиТ1 [4].

Определение сывороточной концентрации интерлейкина-6 сегодня мало используется в клинической практике, однако известно, что его концентрация значительно увеличена у больных АиТ2, в то время как она обычно нормальная или слабо повышена при АиТ1 [41].

2.9 Инструментальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2: Для автономного АиТ1 характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ, «горячих» по данным сцинтиграфии I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$, и/или гиперваскулярных по данным ЦДК.

(УУР В, УДД-3, ЕОК: нет)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3: В качестве основного метода дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2 у пациентов рекомендуется использовать ЦДК, где наличие «образца 0», как правило, указывает на АиТ2, наличие «образцов I-III» с большей долей вероятности свидетельствует об АиТ1. Соотношение св.Т4/св.Т3, данные УЗИ ЩЖ, результаты радиометрии и сцинтиграфии ЩЖ с I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$ носят вспомогательный характер

(УУР В, УДД-3, ЕОК: нет)

Комментарии: *Диагностика, связанного с избыточным поступлением йода и, в результате повышенным синтезом тиреоидных гормонов, автономного тиреотоксикоза (автономный АиТ1) обычно не вызывает проблем. Для него характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ (нередко о них известно еще до начала терапии Ам), «горячих» по данным сцинтиграфии с $^{99m}Pertechnetate$ ($^{99m}TcO_4^-$) или гиперваскуляризированных по данным цветного доплеровского картирования (ЦДК). При автономном тиреотоксикозе уровень антитиреоидных антител обычно не повышен.*

Дифференциальная диагностика АиТ1 и АиТ2 должна базироваться на нескольких методах, поскольку ни один из них не позволяет выявить строго специфичные изменения. Радиометрия ЩЖ с использованием I^{123} -йодида натрия (I^{131} -йодида натрия), классический тест для дифференциальной диагностики тиреотоксикоза, связанного с повышенной продукцией тиреоидных гормонов, и вызванного их утечкой из поврежденной ЩЖ, не информативна в регионах с достаточным и высоким снабжением йодом. У больных АиТ1, проживающих в таких регионах, захват йода ЩЖ всегда подавлен [42,43]. В йоддефицитных регионах при АиТ1 захват йода ЩЖ может быть не только повышенным, но нормальным или сниженным [43]. Низкий захват йода, или его отсутствие у больного, проживающего в йоддефицитном регионе, с высокой вероятностью указывает на АиТ2 [4,5,24]. Следует учитывать также, что снижение захвата I^{123} -йодида натрия в регионах с умеренным дефицитом йода может быть проявлением АиТ смешанного генеза [44].

В дифференциальной диагностике АиТ используют также сцинтиграфию ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc -технетрилом). Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом, обладает невысокой чувствительностью и специфичностью [45,46] в дифференциальной диагностике 1 и 2 типов АиТ. Сегодня более перспективной считают сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом. Метод позволяет не только провести дифференциальный диагноз между двумя типами АиТ, но и выделить смешанный вариант. В 2008 году Piga M. и соавторы продемонстрировали, что у больных АиТ1 захват ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила был нормальным или повышенным, и отсутствовал у всех, имевших АиТ2. Результаты исследования у больных смешанным вариантом АиТ отличались от полученных как при 1, так и 2 типе АиТ: имело место либо слабое стойкое поглощение ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила, либо быстрое вымывание радиофармпрепарата [46]. Похожие данные были опубликованы и другими исследователями [51-53]. По мнению Wang J. и соавт. сцинтиграфия с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом была единственным методом, точно определявшим тип АиТ [52]. Следует отметить, что работы, посвященные оценке эффективности применения сцинтиграфии с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом у больных АиТ, включали небольшое число больных (не многим более 100), что ограничивает рекомендации по широкому применению этой методики [46,51-55].

Основным тестом, который используют для дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2, является цветное доплеровское картирование (ЦДК) [4,43]. Классическое ультразвуковое исследование ЩЖ позволяет уточнить ее размеры, наличие и величину узлов в ней. Однако оно мало информативно в дифференциальной диагностике АиТ [45], так как наличие диффузного зоба или узлов не исключает АиТ2 [46,47]. Для дифференциальной диагностики типов АиТ используют ЦДК, позволяющее оценить васкуляризацию ЩЖ. В 1997 году Bogazzi F. и соавт. описали различные варианты (образцы) васкуляризации ЩЖ, полученные при помощи ЦДК, и предложили использовать их для дифференциальной диагностики АиТ. За «образец 0» авторы приняли отсутствие интрапаренхимальной васкуляризации ЩЖ или единичные точечные участки кровотока; за «образец I» - наличие кровотока в паренхиме железы с очаговым неравномерным распределением или очагов васкуляризации внутри узла; за «образец II» - небольшое усиление доплеровского сигнала с неравномерным распределением или хорошо определяемый кровоток по периферии узла ЩЖ; за «образец III» - значительное усиление доплеровского сигнала с диффузным гомогенным распределением, или выраженное усиление кровотока внутри всего узла. Анализируя результаты ЦДК у больных АиТ, они обнаружили «образец 0» у всех больных, имевших АиТ2, а варианты I-III - у всех больных АиТ1 [48]. Полученные данные были подтверждены в последующем на большей популяции больных АиТ [49]. Необходимо отметить, что данная классификация не позволяет выделить смешанный

тип АиГ. Тем не менее, на сегодня оценку васкуляризации ЩЖ с помощью ЦДК признают самым эффективным методом дифференциальной диагностики АиГ. По результатам шести различных исследований чувствительность и специфичность метода для диагностики АиГ1 составили 96.8% и 94.1%, а для АиГ2 93.6% и 90.1% соответственно [44-50]. Следует отметить, что успех применения этого метода в значительной степени зависит от опыта и квалификации специалиста, проводящего исследование [44].

Таким образом, несмотря на отсутствие высоко информативных методов дифференциальной диагностики АиГ 1 и 2 типов, сочетание рассмотренных выше диагностических признаков позволяет более или менее точно установить тип АиГ (таб. 5). При наличии противоречащих друг другу признаков следует думать о смешанном варианте АиГ.

2.10 Иные диагностические исследования

Не требуются

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение амиодарон-индуцированного гипотиреоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4: АиГ не требует обязательной отмены амиодарона. Лечение тироксином рекомендуется всем больным с манифестным АиГ. Не рекомендуется назначение тироксина лицам с субклиническим гипотиреозом (за исключением отдельных категорий больных), но, в связи с возможным прогрессированием субклинического гипотиреоза в манифестный, этим больным следует оценивать функцию ЩЖ каждые 4-6 месяцев.

(УУР В, УДД-3, ЕОК: нет)

Комментарии: Заместительную терапию тироксином назначают всем больным манифестным гипотиреозом, стремясь к уровню ТТГ в диапазоне верхней трети нормальных значений, или даже немного выше нормы (но ниже 10 мМЕ/л). Следует заметить, что больные АиГ для нормализации сывороточной концентрации ТТГ, нередко нуждаются в более высоких дозах тироксина. Этот феномен связывают со способностью Ам ингибировать превращение Т4 в Т3 в периферических тканях, поэтому на фоне заместительной терапии тироксином допускаются слегка повышенные значения св.Т4, но при нормальных значениях ТТГ[43].

При наличии субклинического гипотиреоза (ТТГ выше нормы, Т4 в пределах референсных значений) тироксин обычно не назначают (за исключением отдельных случаев), но при этом

контролируют сывороточную концентрацию ТТГ и св. Т4 каждые 4-6 месяцев в связи с риском развития манифестного гипотиреоза. С другой стороны, известно о восстановлении эутиреоза после отмены Ам у части больных, ранее не страдавших заболеваниями ЩЖ [22].

В целом, заместительная терапия АиГ не отличается от терапии гипотиреоза, вызванного другими причинами. Ам не отменяют, если он эффективно контролирует нарушения ритма, по поводу которых был назначен [29]. В случае прекращения терапии Ам тироксин может быть отменен или его доза уменьшена, в связи с тем, что у 50% больных восстанавливается эутиреоз в течение последующих 2-3 мес [24].

3.2. Консервативное лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5: Пациентам с АиТ1 рекомендован прием антитиреоидных препаратов в бóльших, чем стандартные, дозах. Пациентам с АиТ2 терапию рекомендовано начинать с глюкокортикоидов.

Комбинация антитиреоидных препаратов и глюкокортикоидов рекомендуется при смешанном варианте АиТ.

(УУР В, УДД-3, ЕОК: нет)

Комментарии: Развитие АиТ значительно ухудшает течение предшествующей сердечно-сосудистой патологии и увеличивает риск неблагоприятных исходов, в том числе, смерти больных. Именно поэтому, лечение тиреотоксического синдрома начинают сразу после его выявления. Ам обычно отменяют, если нет доказательств того, что он эффективно контролирует нарушения ритма, по поводу которых был назначен. Для выбора адекватного лечения АиТ необходимо правильно определить его тип: вызванный гиперпродукцией тиреоидных гормонов, АиТ1, или деструкцией тироидного эпителия и утечкой тиреоидных гормонов, АиТ2, а также смешанный вариант АиТ. Тактика лечения АиТ 1 и АиТ2 отличается.

Лечение АиТ1 проводят препаратами, блокирующими синтез тиреоидных гормонов, – тионамидами. Следует учесть, что стандартные дозы препаратов недостаточно эффективны из-за большого количества интратиреоидного йода. Суточная доза метимазола или тиамазола составляет обычно 40-60 мг в два приема, пропилтиоурацила – 400 - 600 мг (100-150 мг 4 раза в день). Хотя доза может быть уменьшена через 6 – 12 недель, часто требуется длительное лечение большими дозами препарата. Если нет сомнения в том, что это 1 тип, а не смешанный вариант АиТ, глюкокортикоиды добавлять не рекомендуется [41]. В качестве второго препарата для лечения тяжелого АиТ1 во многих странах назначают перхлорат калия (или, в последнее время, перхлорат натрия) на 4-6 недель. Перхлорат калия блокирует активное поступление йода в ЩЖ за счет ингибирования натрий/йодного ко-

транспортера. В результате интратиреоидное содержание йода уменьшается, и терапевтический эффект тионамидов усиливается. [56,57]. Однако, в России он не зарегистрирован, поэтому его применение в настоящее время невозможно. Для быстрой нормализации функции ЩЖ (особенно при тяжелом тиреотоксикозе, когда принято решение о тиреоидэктомии по жизненным показаниям) назначают карбонат лития. Он ингибирует протеолиз и уменьшает высвобождение из ЩЖ уже синтезированных тиреоидных гормонов [58-60]. Карбонат лития назначают в дозе 300 мг каждые 6-8 часов. Получить эффект удастся уже к концу первой – началу второй недели. Следует помнить, что лечение карбонатом лития тиреотоксикоза – это лечение off-label; препарат очень осторожно применяют у больных с дисфункцией миокарда, сохраняя его концентрацию в сыворотке крови в диапазоне 0.4-1.2 мЭкв/л [60]. После восстановления эутиреоза больным АиТ1 показана абляция ЩЖ (оперативное лечение или радиойодтерапия). Радиойодтерапия для лечения АиТ1 может быть назначена через 6-12 месяцев после отмены Ам [43].

Хотя при АиТ2 возможна спонтанная ремиссия, его рекомендуют лечить, так как развитие тиреотоксикоза часто сопровождается ухудшением имеющейся у больного сердечно-сосудистой патологии. Предпочтение отдают преднизолону, доза которого обычно составляет 30 - 40 мг в сутки, длительность лечения 8-12 недель. Уменьшают дозу преднизолона после нормализации периферических гормонов очень медленно во избежание рецидива тиреотоксикоза (рис. 3) [41,61]. В течение последних лет появились единичные работы, посвященные изучению эффективности больших доз парентеральных форм глюкокортикоидов для лечения АиТ2 [62,63]. Противоречивость полученных в этих исследованиях результатов может быть связана с небольшим количеством включенных больных, а также различиями в дозах и схемах назначения парентеральных глюкокортикоидов, [62,63], что делает необходимым проведение дальнейших исследований в этой области.

Смешанный вариант АиТ, представляющий собой сочетание деструктивного процесса в ЩЖ с повышенной продукцией тиреоидных гормонов, должен быть заподозрен при наличии противоречащих друг другу диагностических тестов. В этом случае назначают комбинированную терапию тионамидами и преднизолоном в стандартных для лечения АиТ дозах (рис. 3). Такая терапия, по мнению Vogazzi и соавторов, еще и помогает, в определенной степени, различить типы АиТ. Если после 2-х недельного лечения уровень св.Т3 снизится более, чем на 50% от исходного, у больного, вероятно, 2 тип АиТ – следует отменить тионамиды и продолжить терапию преднизолоном. В случае сохранения сывороточной концентрации св.Т3

более вероятным предполагается АиТ1 типа, что ведет за собой отмену преднизолона и продолжение терапии тионамидами [36, 61].

3.3 Хирургическое лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6: Больным АиТ с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, а также больным с побочными эффектами на фоне медикаментозной терапии, рекомендуется выполнение тиреоидэктомии в максимально короткие сроки.

(УУР В, УДД-3, ЕОК: нет)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7: Тиреоидэктомию в неотложных случаях рекомендовано осуществлять без достижения эутиреоза, но только в высокоспециализированных учреждениях командой специалистов, обладающих достаточным опытом лечения таких больных

(УУР В, УДД-3, ЕОК: нет)

Комментарии: *Длительность медикаментозной терапии до достижения эутиреоидного состояния у больных АиТ может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев [43,64]. Сохраняющийся в течение этого времени избыток тиреоидных гормонов может существенно ухудшить течение основной сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, в некоторых случаях отмена Ам нежелательна даже у больных АиТ1, так как он может быть единственным эффективным антиаритмическим препаратом [43,65]. Известно, что Ам, за счет блокирования образования Т3 из Т4 на периферии, способен уменьшать проявления тиреотоксикоза, и его отмена, таким образом, способна привести к увеличению уровня Т3, ухудшению течения заболевания и развитию опасных аритмий [64,66,67] Также, нередко назначение антитиреоидных препаратов ассоциировано с развитием побочных эффектов (например, гепатотоксичность и миелотоксичность), что является препятствием для продолжения лечения [41,68]. Во всех этих случаях быстрое купирование тиреотоксикоза позволяет улучшить течение сердечно-сосудистой патологии и уменьшить риск летальных исходов. Оптимальным и эффективным способом достижения этой цели служит тиреоидэктомия (ТЭ). По данным нескольких исследований, включивших в общей сложности 99 больных АиТ, ТЭ с применением общей анестезии была успешной и безопасной [64,67,69-71], а в одном смертность составила 9% (3 пациента из 34) [66]. В 2019 году D. Cappellani с*

соавторами показали, что среди пациентов с тяжелыми нарушениями систолической функции левого желудочка и АиТ уровень смертности был ниже у тех, кому была выполнена ТЭ по сравнению с получавшими медикаментозную терапию [72]. При нормальной фракции выброса левого желудочка или при легком снижении систолической функции такой разницы выявлено не было. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о преимуществах ТЭ, как метода выбора, при лечении АиТ у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией [72].

Таким образом, ТЭ показана в случае отсутствия эффекта и/или развития серьезных нежелательных побочных реакций медикаментозной терапии тиреотоксического синдрома и ухудшения симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы. Оперативное лечение в таком случае выполняется, несмотря на наличие у больного тиреотоксикоза, решение о необходимости такого рода лечения принимается консилиумом в составе эндокринолога, кардиолога, хирурга, анестезиолога. Поскольку операция ассоциирована с высоким риском, она должна быть выполнена в учреждении, имеющем опыт лечения таких больных.

Плазмаферез может быть использован для подготовки к операции, однако, по данным литературы, опыт его применения у больных АиТ ограничивается единичными случаями, и не у всех больных оказывается эффективным [67,73-75].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Реабилитационных мероприятий для пациентов с амиодарон-индуцированной дисфункцией щитовидной железы не разработано.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8: До начала терапии Ам пациентам рекомендовано оценить уровень ТТГ и атТПО. Если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости, св.Т4, св.Т3) рекомендовано оценить не раньше, чем через 3 месяца от начала лечения, затем каждые 6 месяцев.

(УУР В, УДД-5, ЕОК: нет)

Комментарии: Эффекты амиодарона на функциональные тесты ЩЖ

Влияние Ам на ЩЖ обусловлено как наличием в составе его молекулы большого количества

йода, так и специфическим эффектами его молекулы. У больных, получающих Ам, обычно обнаруживают изменения в уровне гормонов ЩЖ и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Выделяют ранние (в течение первых трех месяцев лечения Ам) и хронические (при лечении более 3-х месяцев) эффекты Ам.

Эффекты, связанные с поступлением йода в ЩЖ

В ответ на поступление с Ам избыточного количества йода ЩЖ блокирует его органификацию (так называемый острый эффект Вольфа – Чайкова, (Wolff – Chaikoff effect); продукция тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) снижается, а уровень ТТГ повышается [19]. В дальнейшем происходит адаптация ЩЖ, которая заключается в торможении транспорта йода и ускользании от эффекта Вольфа–Чайкова: интратиреоидная концентрация йода падает ниже порога ингибирования, что позволяет восстановить органификацию йода. В результате этого происходит нормализация сывороточной концентрации Т4 и ТТГ [20].

Эффекты, обусловленные, собственно, амиодароном

Ам и его основной метаболит ДЭАм оказывают существенное влияние на дейодиназы (Д1 и Д2), ответственные за метаболизм тиреоидных гормонов. Торможение Ам активности Д1 в тканях (главным образом, в печени) и Д2 в передней доле гипофиза приводит к уменьшению сывороточной и питуитарной концентрации Т3, увеличению реверсивного Т3 (rТ3), что, в свою очередь, вызывает увеличение секреции Т4 и ТТГ [21]. Следует заметить, что для Ам этот эффект описан только *in vitro*; полагают, что *in vivo* торможение активности дейодиназ осуществляет ДЭАм [7,21]. Ам также способен блокировать поступление Т4 в печень и уменьшать таким образом его метаболизм.

Считается, что ранние эффекты Ам, основным из которых является небольшое повышение ТТГ, обусловлены преимущественно реакцией ЩЖ на поступление в нее больших количеств йода. Изменения тиреоидных гормонов во время длительного лечения вызваны действием собственно Ам. Длительный прием Ам сопровождается незначительным повышением общего Т4 (oТ4), свободного Т4 (св.Т4), и реверсивного Т3 (rТ3). Сывороточная концентрация общего Т3 (oТ3) и свободного Т3 (св.Т3) снижается, оставаясь на уровне нижней границы нормы. Что касается ТТГ, то его концентрация обычно остается в пределах нормальных значений, имея тенденцию к снижению при большой длительности лечения и/или большой суммарной дозе Ам [22]. Результаты тестов, оценивающих функцию щитовидной железы, у лиц с эутиреозом, получающих Ам, представлены в таблице 1.

Таблица 1*. Результаты тестов, оценивающих функцию щитовидной железы, у лиц с эутиреозом, получающих амиодарон

Гормон	Кратковременные эффекты амиодарона (3 мес и меньше)	Эффекты, связанные с длительной терапией амиодароном
Т4 (общий и свободный)	Повышен	слегка повышен или на верхней границе нормы
Т3 (общий и свободный)	Снижен	слегка снижен или на нижней границе нормы
Реверсивный Т3	Повышен	Повышен
ТТГ	повышен	Норма

ТТГ тиреотропный гормон, Т3 - трийодтиронин, Т4 – тироксин,

**адаптировано из Bartalena LA, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J 2018;7:55–66*

Амиодарон является одним из самых часто назначаемых лекарственных препаратов для длительного лечения нарушений сердечного ритма [76]. Дисфункция ЩЖ, нечастый, но значимый побочный эффект, развивающийся при лечении Ам [22]. Таким образом, функцию ЩЖ следует оценивать до начала терапии и на всем ее протяжении лечения Ам [77].

До начала лечения амиодароном рекомендуется определение ТТГ. Оценка атТПО позволяет оценить риск развития гипотиреоза. Если ТТГ выше нормы, следует исключить первичный гипотиреоз. При подтверждении гипотиреоза лечение последнего проводят согласно существующим стандартам. Ам может быть назначен больному, получающему заместительную терапию тироксином. Если ТТГ оказался ниже нормы, больному следует исключить тиреотоксикоз, который (в том числе, субклинический) может быть причиной нарушений сердечного ритма.

Больным с нормальными значениями ТТГ может быть назначена терапия Ам без промедления. После инициации терапии Ам, если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости, св.Т4, св.Т3) повторно оценивают не раньше, чем через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев [76,78,79].

Известно, что АуТ может развиваться не только на фоне терапии Ам, но и в течение длительного времени (18 месяцев и больше) после отмены Ам [11]. Таким образом, при появлении симптомов тиреотоксикоза у больного, ранее получавшего Ам, следует оценить функцию ЩЖ и при подтверждении тиреотоксикоза расценивать его как АуТ и проводить диагностику и лечение согласно существующим рекомендациям.

6. Организация оказания медицинской помощи

Амбулаторное лечение не тяжелых форм АиГ и АиТ, при отсутствии ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии

Госпитализация плановая. Помощь стационарная/дневной стационар.

Показания для госпитализации (плановой) в медицинскую организацию (стационар):

- нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе;
- сочетание нарушения функции ЩЖ с сердечно-сосудистой-патологией, не поддающейся коррекции на амбулаторном этапе

Показания для экстренной госпитализации

- нарушения функции ЩЖ, сопровождающиеся жизнеугрожающими осложнениями

Показания к выписке из медицинской организации (стационара):

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз определяется наличием у пациента сопутствующей тяжелой, в первую очередь сердечно-сосудистой патологией

Список рекомендаций

Рекомендации	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств	Уровень и класс рекомендаций ЕОК
РЕКОМЕНДАЦИЯ 1: Наличие высокого уровня антител к рецептору ТТГ или типичных клинических проявлений	A	2	нет

<p>подтверждает диагноз БГ (диффузного токсического зоба) и, следовательно, АиТ1</p>			
<p>РЕКОМЕНДАЦИЯ 2: Для автономного АиТ1 характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ, «горячих» по данным сцинтиграфии I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$, и/или гиперваскулярных по данным цветного доплеровского картирования</p>	В	3	нет
<p>РЕКОМЕНДАЦИЯ 3: В качестве основного метода дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2 рекомендуется использовать ЦДК, где наличие «образца 0», как правило, указывает на АиТ2, наличие «образцов I-III» с большей долей вероятности свидетельствует об АиТ1. Соотношение св.Т4/св.Т3, данные УЗИ ЩЖ, результаты радиометрии и сцинтиграфии ЩЖ с I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$ носят вспомогательный характер.</p>	В	3	нет
<p>РЕКОМЕНДАЦИЯ 4: АиГ не требует обязательной отмены амиодарона. Лечение тироксином рекомендуется всем больным с манифестным АиГ. Нет необходимости в назначении тироксина лицам с субклиническим гипотиреозом (за исключением отдельных категорий</p>	В	3	нет

<p>больных), но, в связи с возможным прогрессированием субклинического гипотиреоза в манифестный, этим больным следует оценивать функцию ЩЖ каждые 4-6 месяцев</p>			
<p>РЕКОМЕНДАЦИЯ 5: Больным АиТ1 показаны антитиреоидные препараты в бóльших, чем стандартные, дозах. У больных АиТ2 терапию следует начинать с глюкокортикоидов.</p> <p>Комбинация антитиреоидных препаратов и глюкокортикоидов рекомендуется при смешанном варианте АиТ</p>	В	3	нет
<p>РЕКОМЕНДАЦИЯ 6: Больным АиТ с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, а также больным с побочными эффектами на фоне медикаментозной терапии, рекомендуется выполнение тиреоидэктомии в максимально короткие сроки.</p>	В	3	нет
<p>РЕКОМЕНДАЦИЯ 7: Тиреоидэктомия в неотложных случаях может осуществляться без достижения эутиреоза, но только в высокоспециализированных учреждениях командой специалистов, обладающих достаточным опытом</p>	В	3	нет

лечения таких больных			
РЕКОМЕНДАЦИЯ 8: До начала терапии Ам следует оценить уровень ТТГ и атТПО. Если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости, св.Т4, св.Т3) повторно оценивают не раньше, чем через 3 месяца от начала лечения, затем каждые 6 месяцев	В	5	нет

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

1.	Выполнен анализ анамнеза, результатов объективного осмотра и имеющихся лабораторных данных у пациентов с подозрением на амиодарон-индуцированную дисфункцию щитовидной железы	Да/Нет
----	---	--------

2	Проведено лабораторное обследование, включающее исследование уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина сыворотки крови при подозрении на амиодарон-индуцированный гипотиреоз	Да/Нет
3	Проведено лабораторное обследование, включающее исследование уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина и уровня антител к рецептору ТТГ сыворотки крови при подозрении на амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз	Да/Нет
4	Выполнено цветное доплеровское картирование и/или скинтиграфия щитовидной железы с I^{131} или I^{123} и/или $^{99m}TcO_4^-$ при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе	Да/Нет
5.	Назначена терапия тироксином пациенту с манифестным амиодарон-индуцированным гипотиреозом	Да/Нет
6.	Больным АиТ1 назначена терапия антитиреоидными препаратами.	Да/Нет
7.	Больным АиТ2 назначена терапия с глюкокортикоидами	Да/Нет
8.	При смешанном варианте АиТ назначена комбинация антитиреоидных препаратов и глюкокортикоидов	Да/Нет
9.	Больным АиТ с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, а также больным с побочными эффектами на фоне медикаментозной терапии, рекомендовано выполнение тиреоидэктомии в высокоспециализированном учреждении	Да/Нет

Список литературы

1. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA. 2007; 298(11):1312-22.

2. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Oct;52(4):300-5.
3. Chazov EI, Dedov II. Cardiac and endocrine aspects of amiodarone therapy in modern practice of heart arrhythmia disorders treatment. Doctors manual. Moscow, 2005. Russian. (Чазов Е.И., Дедов И.И. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритмов сердца. Пособие для врачей. Москва, 2005).
4. Bogazzi F, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2529-2535
5. Martino E, Bartalena ME, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22:240-254.
6. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld ACP et al. Determinations and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75:388-394.
7. Beddows SA, Page SR, Taylor AH, et al Cytotoxic Effects of Amiodarone and Desethylamiodarone on Human Thyrocytes. *Biochem Pharmacol.* 1989;38:4397-403.
8. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J.* 1983 Oct;106(4 Pt 2):840-7.
9. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118: 706-14.
10. Fukuchi H, Nakashima M, Araki R, et al. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34: 329-36.
11. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991; 91:507-511.
12. Yamato M, Wada K, Hayashi T et al. Association between Serum Amiodarone and N-Desethylamiodarone Concentrations and Development of Thyroid Dysfunction. *Clin Drug*

Investig. 2018;38(1): 39-48.

13. Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV et al. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice. (Follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). Russian Journal of Cardiology. 2012;(2):63-71. Russian. (Свириденко НЮ, Платонова НМ, Молашенко НВ и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). Российский кардиологический журнал. 2012;2:63-71.
14. Lambert MJ, Burger AG, Galeazzi RL, Engler D. Are selective increases in serum thyroxine (T4) due to iodinated inhibitors of T4 mono- deiodination indicative of hyperthyroidism? J Clin Endocrinol Metab. 1982;55:1058–1065.
15. Mel'nichenko GA, Sviridenko NYu, Molashenko NV et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: pathogenesis, diagnosis, treatment. Review. Terapevticheskiy arkhiv. 2003;75(8):92-6. Russian. (Мельниченко ГА, Свириденко НЮ, Молашенко НВ и др. Индуцированная амиодароном дисфункция щитовидной железы (патогенез, диагностика, лечение). Обзор. Терапевтический архив. 2003;75(8):92-96).
16. Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69: 812–818.
17. Raghavan RP, Taylor PN, Bhake R et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: an overview of UK management. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77: 936–937.
18. Platonova NM, Molashenko NV, Sviridenko NYu, et al. Amiodarone- associated thyroid dysfunction. Prevalence and correction possibilities. Cardiology. 2004;10:32-38. Russian. (Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Свириденко Н.Ю. и др. Амиодарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы. Частота развития и возможности коррекции. Кардиология. 2004; 10: 32-38).
19. Philippou G, Koutras DA, Pipingos G et al. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine

- replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 573-8.
20. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff Chaikoff effects is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999; 140: 3404–10.
21. Rosene ML, Wittmann G, Drigo RA et al. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment. *Endocrinology*. 2010 Dec; 151(12): 5961–5970.
22. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23: 735–751.
23. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, et al. (SAFE-T Investigators.) Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med*. 2007;120:880-885.
24. Benjamins S, Dullaart RPF., Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *European J Endocrinol*. 2017; 177: 9–14.
25. Serdiuk SE, Bakalov SA, Golitsyn SP, et al. Incidence and predictors of thyroid dysfunction caused by long-term intake of amiodarone. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2005; 77 (10): 33–39. Russian. (Сердюк С. Е., Бакалов С. А., Голицын С. П. и др. Частота возникновения и предикторы развития амиодарон-ассоциированных дисфункций щитовидной железы. *Терапевтический архив*. 2005; (10): 33–39).
26. Grineva EN, Dora SV, Malahova TV, Malahova ZL. Amiodarone impact on thyroid structure and function. *Problems of endocrinology*. 2008;54(3):17-21. Russian. (Гринева Е.Н., Дора С.В. Малахова Т.В., Малахова З.Л. Влияние амиодарона на структуру и функцию щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2008; 54 (3):17-21).
27. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology*. 2016; 134: 366–371.
28. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2017; 77: 394-404.

29. Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN, Hershman JM. Amiodarone and thyroid function. *Progr Cardiovasc Dis.* 1989;31(6):427–37.
30. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35: 340–348.
31. Connolly SJ Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation.* 1999; 100: 2025-2034.
32. Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 234-242.
33. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6: 34-41.
34. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Jun;126(6):333-341
35. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol .* 2014;171:363–8.
36. Bogazzi F, Bartalena L, Dell’Unto E et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 533–537.
37. Tomisti L., Urbani C, Rossi G et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39: 585–591.
38. Sriphrapadang C., Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Annals of Medicine and Surgery.* 2016; 10: 69-72.
39. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence

after amiodarone reintroduction. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 1112– 1116.

40. Ulupova EO, Bogdanova GA., Karonova TL., Grineva EN. Serum free thyroid hormones ratio in amiodarone-induced thyrotoxicosis types 1 and 2. *Translational Medicine.* 2018;5(3):28-35. Russian. (Улупова Е.О., Богданова Г.А., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов. *Трансляционная медицина.* 2018; 5(3):28-35).
41. 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;81:2930–3.
42. Daniels, G.H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001; 86: 3–8.
43. Bartalena LA, Bogazzi FB, Chiovato LC et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7:55–66.
44. Theodoraki A, Vanderpump MPJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84:172– 176.
45. Loy M, Perra E, Melis A et al. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Acta Radiol.* 2007; 48: 628–634.
46. Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 423– 429.
47. Wong, R, Cheung, W, Stockigt, JR et al. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Internal Medicine Journal* 2003;33: 420–426.
48. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates

- type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7: 541-545.
49. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E et al. Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003;26:635-640.
 50. Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:33-8.
 51. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun*. 2015; 36: 356–362.
 52. Wang J and Zhang R. Evaluation of 99mTc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 2017; 90: 20160836.
 53. Censi S, Bodanza V, Manso J et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis differential diagnosis using 99mTc-SestaMIBI and target-to-background ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018;43:65-662.
 54. Oki GSR, Zantut-Wittmann DE, Guariento MH et al. Tc-99m Sestamibi thyroid imaging in patients on chronic amiodarone treatment. Comparison with Tc-99m pertechnetate imaging. *Clin Nucl Med*. 2010;35: 223–227.
 55. Souto SB, Fernandes H, Matos MJ, et al. Importance of (99)mtC-sestaMIBI thyroid scan in a case of amiodarone induced thyrotoxicosis. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011;55:486-489.
 56. Braverman LE, He X, Pino S et al. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):700–6.

57. Shubert L., Bricaire L., Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris)*.2020;Apr 29:S0003-4266(20)30066-4. Online ahead of print
58. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Feb;26(2):227-37.
59. Dickstein G, Shechner C, Adawi F et al. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med*. 1997 May; 102(5):454-8.
60. Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Jul 1;5: article 102(1-9).
61. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first- line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3757–3762.
62. Campi I, Perego GB, Ravoli A, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *European Journal of Endocrinology*. 2019;181:519-524.
63. Cappellani D., Urbani C., Manetti L., et al. Effect of high dose intravenous glucocorticoid therapy on serum thyroid hormone concentrations in type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis : an exploratory study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;Apr 16:Published online 16 April 2020.
64. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg*. 2006;30:1957-1961.
65. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC et al Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation*. 2002;105:1275-1277.
66. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg*. 2004;28:1083-1087.

67. Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:45–48.
68. Samaras K, Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol*. 1996;45:365-368.
69. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg*. 1998; 22: 537–542.
70. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery*. 1993;114:1114-1119.
71. Meerwein C., Vital D., Greutmann M et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced hyperthyroidism: when does the risk of conservative treatment exceed the risk of surgery? *HNO*. 2014; 62: 100–105.
72. Cappellani D, Papini P, Pingitore A et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;105(1):242-251.
73. Diamond T, Rajagopal R, Ganda K. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Internal Medicine Journal*. 2004;34:369-370.
74. Zhu L, Zainudin S, Kaushik M et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinology, diabetes and metabolism*. Case reports. ID: 16-0039; July 2016 DOI: 10.1530/EDM-16-003
75. Tonnelier A, J. de Filette, Ann De Becker et al. Successful pretreatment using plasma exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J*. 2017;6:108–112.
76. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G et al. Practical guide for clinicians who treat patients

with amiodarone: 2007. Heart Rhythm. 2007; 4: 1250-1259.

77. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN et al. Крюков Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. Clinical Medicine. 2017; 95(10):901-904. Russian. Крюков ЕВ, Потехин НП, Фурсов АН и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Клиническая медицина. 2017;95(10):901-904.
78. Siddoway L. A. Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. American family physician. 2003;68:2189-2196.
79. Trohman R.G., Sharma P.S., McAninch E.A., Bianco A.C. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. Trends Cardiovasc Med. 2019 July; 29(5):285-295.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ: Шляхто Е.В., Гринева Е.Н.

АВТОРЫ ТЕКСТА: Гринева Е.Н., Каронова Т.Л., Михайлов Е.Н., Цой У.А.

Состав рабочей группы: Андрейченко Т.В., Богданова Г.А., Ванушко В.Э., Далматова А.Б., Данилов И.Н., Иваниха Е.В., Лебедев Д.С., Малахова Т.В., Трошина ЕА., Фадеев В.В.

Конфликт интересов:

Авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-эндокринолог;
2. врач общей практики (семейный врач);
3. врач-терапевт
4. врач-кардиолог

Поиск литературы

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронной базе данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и РИНЦ. Глубина поиска составляла 30 лет.

Уровни рекомендаций

В ходе разработки КР использованы международные шкалы уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств (Таблицы 1 и 2), а также новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы 3, 4 и 5), введенная в 2018 г. ФГБУ ЦЭКМП Минздрава РФ. Формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций.

Таблица 2. Классы показаний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/ лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано

II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны /неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Таблица 3. Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Уровни достоверности доказательств ЕОК	
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 6. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Приложение А3. Справочные материалы, включая
соответствие показаний к применению и
противопоказаний, способов применения и доз
лекарственных препаратов, инструкции по применению
лекарственного препарата**

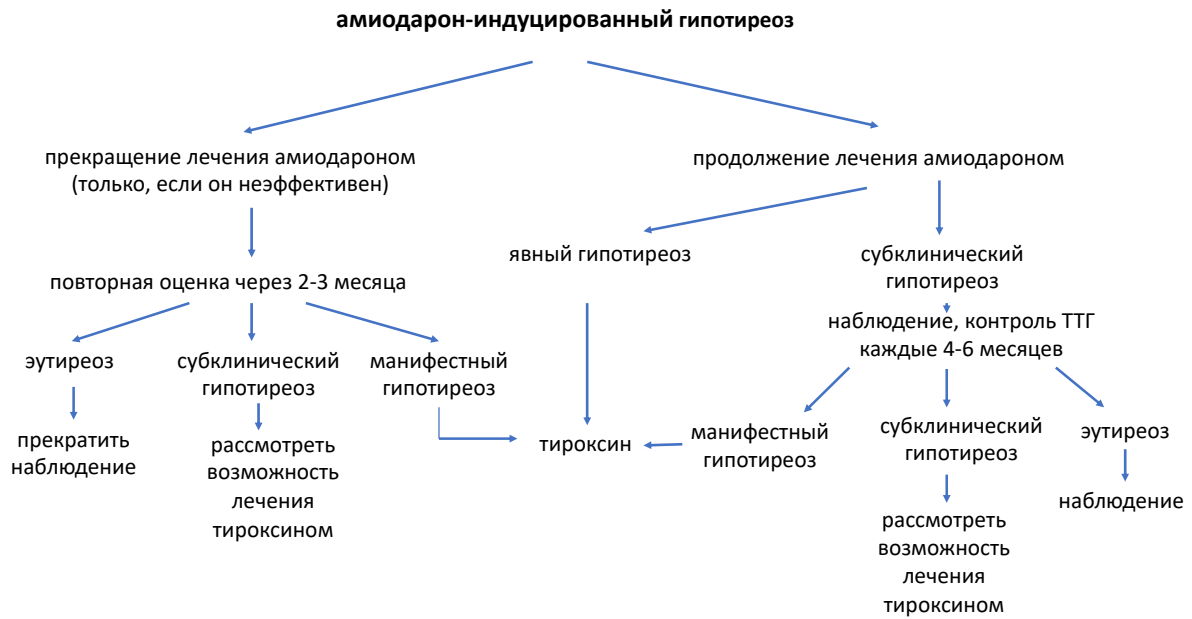
1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «эндокринология» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 899н).
2. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 735н "Об утверждении стандарта первичной

медико-санитарной помощи при первичном гипотиреозе" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.01.2013 N 26567

3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 872н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тиреотоксикозе" (Зарегистрировано в Минюсте России 06.03.2013 N 27537)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм действий при выявлении амиодарон-индуцированного гипотиреоза



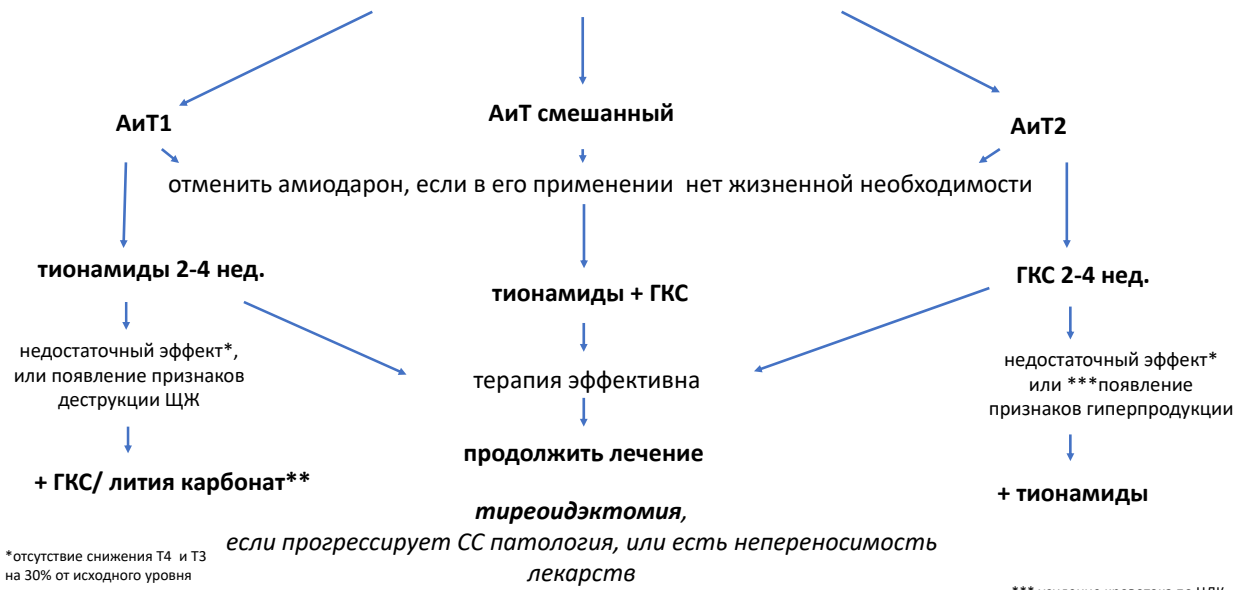
**Дифференциально-диагностические признаки
амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов**

Основные диагностические тесты	АиТ1	АиТ2
Предшествующие заболевания ЩЖ	как правило, имеются	Обычно нет
данные пальпации (УЗИ) ЩЖ	могут быть узлы ЩЖ или диффузный зоб	чаще неизменная ЩЖ
васкуляризация ЩЖ при ЦДК	значительно увеличена	отсутствует/визуализируются единичные сосуды
св.Т4 (пмоль/л) / Св.Т3 (пмоль/л)	<3,1	> 3,65
сывороточный уровень ИЛ-6	нормальный или слегка повышенный	значительно повышен
радиометрия ЩЖ (захват йода ЩЖ)	чаще высокий/нормальный/снижен	захват йода значительно снижен или отсутствует
уровень антител к рТТГ	высокий уровень, если причиной является болезнь Грейвса-Базедова	Обычно отрицательный
Время начала АиТ после назначения амиодарона	как правило, короткое (медиана 3,5 месяца)	как правило, длительное (медиана 30 месяцев)
спонтанная ремиссия	не развивается	Возможна
развитие гипотиреоза после разрешения АиТ	не развивается	Возможно

АиТ1 - амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа, АиТ2 - амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа, ЩЖ - щитовидная железа, рТТГ - рецептор тиреотропного гормона, свТ4 - свободный Т4, свТ3 - свободный Т3, УЗИ - ультразвуковое исследование, ЦДК - цветное доплеровское картирование

Алгоритм лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз



Приложение В. Информация для пациента

Что такое амиодарон?

Амиодарон – это антиаритмический препарат, который применяют при лечении нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями функции левого желудочка.

Как амиодарон влияет на щитовидную железу?

Влияние амиодарона на щитовидную железу обусловлено наличием в составе его молекулы большого количества йода. У больных, получающих амиодарон, обычно обнаруживают изменения в уровне гормонов ЩЖ и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). В ответ на поступление с амиодароном избыточного количества йода щитовидная железа блокирует его органификацию (так называемый острый эффект Вольфа – Чайкова, (Wolff – Chaikoff effect); продукция тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) снижается, а уровень ТТГ повышается. В дальнейшем происходит адаптация щитовидной железы, которая заключается в торможении транспорта йода и ускользании от эффекта Вольфа–Чайкова: интратиреоидная концентрация йода падает ниже порога ингибирования, что позволяет восстановить органификацию йода. В результате этого происходит нормализация концентрации Т4 и ТТГ в сыворотке крови.

У некоторых пациентов на фоне приема амиодарона могут развиваться амиодарон-индуцированные нарушения функции щитовидной железы: амиодарон-индуцированный гипотиреоз – снижение функции щитовидной железы, развившееся на фоне приема амиодарона и амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз – избыток гормонов щитовидной железы, развившийся на фоне приема амиодарона.

Как проявляется амиодарон-индуцированный гипотиреоз?

Симптомы амиодарон-индуцированного гипотиреоза аналогичны таковым при гипотиреозе, развившемся по любой другой причине. Наблюдаются слабость, повышенная утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, нарастание одышки, сухость кожи, усиленное выпадение волос и ломкость ногтей, запоры, появляются или усиливаются отёки.

Как проявляется амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз?

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз проявляется симптомами, характерными для тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Однако, следует учитывать, что на фоне приёма амиодарона такие симптомы, как дрожание рук и потливость, могут отсутствовать. Чаще других симптомов, особенно у лиц старшего возраста, обнаруживают снижение массы тела. Типичным для амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза также считают ухудшение

течения прежде стабильной сердечно-сосудистой патологии, в частности, увеличение частоты приступов мерцательной аритмии, появление новых нарушений ритма, также могут нарасти проявления сердечной недостаточности. У больных, получающих варфарин, при развитии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза может снизиться потребность, что приводит к уменьшения дозы этого препарата.

Как устанавливают диагноз амиодарон-индуцированного гипотиреоза?

Диагноз манифестного амиодарон-индуцированного гипотиреоза подтверждается высоким уровнем ТТГ (обычно выше 10 мМЕ/Л) и низкими значениями свободного Т4. Диагноз субклинического амиодарон-индуцированного гипотиреоза устанавливают, если ТТГ выше нормы, а свободный Т4 в пределах нормальных значений.

Как устанавливают диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза?

Диагноз манифестного амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза подтверждают сниженным уровнем ТТГ и высокими значениями сывороточной концентрации свободного Т4 и/или свободного Т3. Субклинический амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз устанавливают в случаях, когда уровень ТТГ снижен, а уровни св.Т4 и св.Т3 в сыворотке крови в пределах нормальных значений.

Как лечат амиодарон-индуцированный гипотиреоз?

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз не требует обязательной отмены амиодарона. Лечение тироксином рекомендуется всем больным с манифестным амиодарон-индуцированным гипотиреозом. Назначается заместительная терапия тироксином (препаратом гормона щитовидной железы). Контроль терапии осуществляется по уровню ТТГ, в некоторых случаях также требуется оценка уровня свободного Т4. Пациентам с субклиническим гипотиреозом тироксин не назначают (за исключением отдельных категорий больных), но, в связи с возможным прогрессированием субклинического гипотиреоза в манифестный, этим следует оценивать функцию ЩЖ каждые 4-6 месяцев.

Как долго нужно принимать препарат для заместительной терапии?

В случае прекращения терапии амиодароном тироксин может быть отменен или его доза уменьшена, в связи с тем, что у 50% больных после отмены амиодарона восстанавливается эутиреоз в течение последующих 2-3 мес.

Как лечат амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз?

Если амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз развился вследствие избыточной продукции гормонов клетками щитовидной железы (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа), больным показано назначение антитиреоидных препаратов

(тиреостатиков). Если амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз развился вследствие деструкции щитовидной железы под влиянием большого количества йода и токсического эффекта амиодарона и его метаболита на её клетки (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа), лечение начинают с глюкокортикоидов (преднизолон). Комбинацию антитиреоидных препаратов и глюкокортикоидов используют при смешанном варианте АиТ. Больным амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, а также больным с побочными эффектами на фоне медикаментозной терапии, рекомендуется выполнение хирургической операции – удаление щитовидной железы (тиреоидэктомия) в максимально короткие сроки.

В каких случаях надо определять уровень ТТГ, Т4свободного и Т3 свободного на фоне приема амиодарона?

Уровни ТТГ и титр антител к тиреопероксидазе (титр атТПО) оценивают до начала терапии амиодароном. Если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости, св.Т4, св.Т3) повторно оценивают не раньше, чем через 3 месяца от начала лечения, затем каждые 6 месяцев. Дополнительно оценку уровней ТТГ, Т4свободного и Т3свободного выполняют при появлении жалоб и симптомов, которые могут быть обусловлены амиодарон-индуцированным гипотиреозом (см. раздел «Как проявляется амиодарон-индуцированный гипотиреоз?») или амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом (см раздел «Как проявляется амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз?»).

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные
в клинических рекомендациях**

Не требуется

Приложение. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы»

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы» будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы» соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы» соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР «Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы» предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес utsoi@mail.ru в срок до **17 декабря 2021 г.** включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.