



¹ Клиника
«Hormone Life»,
Москва

² Российская
академия
естествознания

³ Медицинский центр
«Тандем-Плюс»,
Ярославль

⁴ Городская
клиническая
больница № 31,
Санкт-Петербург

Лекарственно-индуцированная тиреоидная дисфункция

Е.А. Греков¹, И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.^{2,3}, А.В. Смирнов⁴

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Лекарственно-индуцированная тиреоидная дисфункция. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (26): 18–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-26-18-30

В статье обобщены современные данные об основных группах лекарственных препаратов и их патофизиологических механизмах, приводящих к нарушениям функций щитовидной железы (лекарственно-индуцированной тиреоидной дисфункции).

Лекарственно-индуцированная тиреоидная дисфункция – собирательный термин для обозначения различных нарушений функций щитовидной железы, характеризующихся наличием доказанной причинно-следственной связи с приемом разных лекарственных средств и протекающих либо по типу лекарственно-индуцированного гипотиреоза, либо по типу лекарственно-индуцированного гипертиреоза.

Гипотиреоз – наиболее частое заболевание щитовидной железы, которое может быть следствием ее медикаментозной дисфункции. Основными патофизиологическими механизмами являются ингибирование синтеза и/или секреции тиреотропного гормона в гипофизе, а также синтеза и/или высвобождения гормонов щитовидной железы, снижение всасывания в кровь или изменение транспорта и метаболизма гормонов щитовидной железы, иммунологические реакции, блокада рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, прямое цитотоксическое и ишемическое влияние на щитовидную железу. Лекарственно-индуцированный гипертиреоз встречается реже, чем лекарственно-индуцированный гипотиреоз. В качестве основных патофизиологических механизмов могут выступать ингибирование процессов дейодирования (на уровне щитовидной железы и/или на периферическом уровне), аутоиммунные нарушения, повышение синтеза тиреотропного гормона в гипофизе и/или избыточный ответ на тиреолиберин гипоталамуса, а также прямое токсическое действие – деструкция тироцитов (деструктивный тиреоидит). Для целого ряда лекарственных средств характерен смешанный механизм развития лекарственно-индуцированной тиреоидной дисфункции.

Перечень лекарственных средств, с которыми активно взаимодействует тиреоидная ось, из года в год увеличивается. Информирование врачей о потенциальных тиреотоксичных эффектах целого ряда популярных классов препаратов, проведение соответствующего тиреоидного скрининга, мониторинга и коррекции выявленных в ходе медикаментозного лечения нарушений со стороны щитовидной железы имеют решающее значение для обеспечения тиреотропной безопасности любой фармакотерапии.

Ключевые слова: щитовидная железа, лекарственно-индуцированный гипотиреоз, лекарственно-индуцированный гипертиреоз, препараты



Введение

Одной из серьезных проблем современной медицины является увеличение доли болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ в общей структуре хронической неинфекционной заболеваемости взрослого населения. Особую тревогу вызывает «омоложение» сахарного диабета, ожирения и болезней щитовидной железы.

Заболевания щитовидной железы традиционно занимают второе место в структуре эндокринной патологии, уступая только сахарному диабету 2 типа [1]. При этом данная тенденция отмечается в мире в целом и Российской Федерации в частности. В России их встречаемость выросла на 21%.

Распространенность и нозологическая структура нарушений функции щитовидной железы существенно различаются в регионах с разным уровнем потребления йода. При этом у женщин они встречаются в десять раз чаще, чем у мужчин. В детском возрасте заболеваемость относительно низкая. Более того, заболевания щитовидной железы являются самой частой аутоиммунной патологией [2].

В последние десятилетия в связи с существенным прогрессом в области фармакологии и, как следствие, выведением на мировой фармацевтический рынок новых классов препаратов все большую актуальность приобретает проблема лекарственно-индуцированной тиреоидной дисфункции. Лекарственно-индуцированная тиреоидная дисфункция – собирательный термин для обозначения различных нарушений функции щитовидной железы вследствие приема препаратов, которые могут протекать как со снижением ее функции (лекарственно-индуцированный гипотиреоз), так и с ее повышением (лекарственно-индуцированный гипертиреоз). Необходимо отметить, что эта проблема не нова. Давно известно, что тиреоидная ось регуляции функций организма и ее ключевые сигнальные молекулы – тиреоидные гормоны – способны взаимодействовать с лекарственными препаратами, особенно со структурно близкими соединениями, к каковым в первую очередь относятся йодсодержащие агенты. Однако появление огромного количества новых классов препаратов для лечения самых разных заболеваний диктует необходимость убедиться в отсутствии у них исходной структурной тиреотоксичности, обусловленной особенностями молекулярного строения. Кроме того, тиреоидная дисфункция может быть следствием лекарственного взаимодействия при лечении гипотили гиперфункции щитовидной железы в рамках классических гипотиреоза и гипертиреоза у коморбидных пациентов. Таким пациентам требуется одновременное назначение сразу нескольких классов препаратов (полипрагмазия), которые не должны нарушать всасывание в кишечнике, а также дальнейший транспорт и метаболизм препаратов тиреоидных гормонов (левотироксина) в рамках заместительной гормональной терапии гипотиреоза.

В настоящей статье предпринята попытка обобщить имеющиеся современные данные об основных группах препаратов и их патофизиологических механизмах, приводящих к нарушениям функции щитовидной железы.

Лекарственно-индуцированный гипотиреоз

Гипотиреоз – заболевание, которое характеризуется дефицитом тиреоидных гормонов и связано с развитием изменений во всех без исключения органах и системах, что определяет полисистемность и многообразие его клинических проявлений. Основное изменение происходит на клеточном уровне. Речь, в частности, идет о снижении потребления кислорода клетками, интенсивности окислительного фосфорилирования и синтеза аденозинтрифосфата. Клетки испытывают дефицит энергии, в них снижается синтез ферментов, подавляются процессы клеточного метаболизма [3].

Гипотиреоз может быть как первичным (вследствие патологии самой щитовидной железы), так и вторичным, или центральным (вследствие дефицита основного гормонального регулятора – тиреотропного гормона (ТТГ) – гипофиза). Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз [3]. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, а также вследствие медицинских манипуляций (ятрогенный гипотиреоз) – послеоперационный или в исходе терапии радиоактивным йодом (^{131}I). После тиреоидэктомии гипотиреоз носит стойкий и необратимый характер. При деструктивных тиреоидитах (послеродовом, подостром, «молчащем») может развиваться транзиторный гипотиреоз, который самолимитируется в процессе естественного течения [3].

Первичный гипотиреоз считается одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Согласно результатам крупного популяционного исследования NHANES III, в США распространенность первичного гипотиреоза достигает 4,6%, при этом 0,3% случаев приходится на явный гипотиреоз, 4,3% – на субклинический. В России гипотиреоз встречается приблизительно у 21 женщины на 1000 и у 19 мужчин на 1000 [2, 3].

Вторичный гипотиреоз – более редкое заболевание. На него приходится не более 1% всех случаев гипотиреоза. При этом вторичный гипотиреоз одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин. Его распространенность в популяции варьируется от 1:16 000 до 1:100 000 в зависимости от возраста и этиологии [4].

Механизмы, лежащие в основе развития лекарственно-индуцированного гипотиреоза, следующие [5]:

- ингибирование синтеза и/или высвобождения гормонов щитовидной железы;
- иммунные и аутоиммунные реакции;
- лекарственно-индуцированный тиреоидит;
- прямое токсическое или ишемическое воздействие на клетки щитовидной железы;



- ингибирование синтеза и секреции ТТГ гипофиза;
- лекарственное взаимодействие при лечении гипотиреоза.

Многие препараты могут вызывать как первичный, так и вторичный (центральный) гипотиреоз одновременно через разные механизмы (табл. 1) [6].

Антиаритмические средства (амиодарон)

Амиодарон – производное бензофурана с высоким содержанием йода (39% молекулярной массы). Препарат широко используется для лечения аритмий. Он имеет структурное сходство с основным метаболитом амиодарона (дезэтиламиодароном) и гормонами щитовидной железы, поэтому действует как частичный

агонист этих гормонов, проявляя агонистическую активность в гипофизе и антагонистическую активность в сердечной мышце [7].

Влияние амиодарона на щитовидную железу, с одной стороны, связано с содержанием в нем йода, что ведет к снижению транспорта йода, а также синтеза гормонов щитовидной железы (эффект Вольфа – Чайкова), быстрой блокаде выделения гормонов щитовидной железы, блокаде поглощения ^{131}I путем разбавления изотопа, снижению активности анти-тиреоидных препаратов, с другой – с собственными эффектами, которые заключаются в ингибировании 5'-дейодиназы I и II типов, снижении внутриклеточного транспорта тироксина (T_4), антагонистическом

Таблица 1. Лекарственные средства, индуцирующие гипотиреоз, и механизмы их действия [6]

Классы препаратов	Механизм действия
Первичный гипотиреоз	
Антиаритмические средства (амиодарон) Йод и йодсодержащие препараты Литий Тетрациклины (миноциклин) Антитиреоидные средства (тионамиды – пропилтиоурацил, тиамазол (Метимазол, Мерказолил, Тирозол), карбимазол) – только при передозировке Другие лекарственные средства: ■ аминоглутетимид ■ талидомид ■ туберкулостатические препараты (этионамид)	Ингибирование синтеза и/или высвобождения гормонов щитовидной железы
Интерферон α Другие цитокины (интерферон β , интерлейкин 2) Литий	Иммунные механизмы
Цитокины (интерферон α , интерферон β , интерлейкин 2) (денилейкин дифтитокс, этанерцепт, леналидомид) Литий Моноклональные антитела (ингибиторы иммунных контрольных точек): ■ против фактора некроза опухоли α (инфликсимаб) ■ против белка программируемой клеточной смерти 1 (PD1) (пембролизумаб, ниволумаб) ■ против гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) (ипилимумаб)	Лекарственно-индуцированный тиреоидит, повышение активности дейодиназы III
Ингибиторы тирозинкиназы, блокирующие рецепторы VEGFR	Нарушение микроциркуляции (ишемия) щитовидной железы
Антиаритмические средства (амиодарон) Тетрациклины (миноциклин)	Цитотоксический эффект на клетки щитовидной железы
Вторичный (центральный) гипотиреоз	
Аналоги соматостатина Бексаротен (Таргретин) Глюкокортикостероиды Дофамин и его агонисты	Ингибирование синтеза ТТГ
Моноклональные антитела против гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) (ипилимумаб)	Иммунные механизмы
Препараты, снижающие всасывание левотироксина: ■ антацидные средства (гидроксид алюминия, сукральфат и др.) ■ аскорбиновая кислота (витамин С) ■ ингибиторы протонной помпы ■ ингибиторы тирозинкиназы ■ ионообменные смолы (натрия полистиролсульфонат, колестирамин, колестипол, колесевелам) ■ орлистат ■ ралоксифен ■ слабительные средства ■ соли железа, кальция, магния, хрома ■ фосфат-связывающие вещества (севеламер, карбонат лантана)	Взаимодействие лекарств при лечении гипотиреоза
Препараты, нарушающие транспорт и метаболизм гормонов щитовидной железы: ■ антибиотики (рифампицин) ■ антиконвульсанты (карбамазепин, фенитоин) ■ бензодиазепины (фенобарбитал) ■ селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов ■ эстрогены	



воздействию на рецепторы трийодтиронина (T_3), прямой цитотоксичности на клетки щитовидной железы [5, 6]. В результате у пациентов, получающих амиодарон, изменяется уровень гормонов щитовидной железы и ТТГ в сыворотке крови. Данные изменения следует отличать от изменений, характерных для реальной дисфункции щитовидной железы, которая также может возникнуть во время лечения. Гипотиреоз, вызванный приемом амиодарона, обычно развивается в течение первых 6–18 месяцев терапии. Он чаще встречается у женщин, пожилых пациентов, лиц с уже существующими аутоиммунными заболеваниями или проживающих в регионах с недостаточным потреблением йода. Патология встречается примерно у 5–25% пролеченных пациентов и нередко является вторичной по отношению к наличию меньшего резерва щитовидной железы из-за основного аутоиммунного тиреоидита, лечения ^{131}I , хирургического вмешательства на щитовидной железе или предрасполагающих хронических заболеваний, таких как тяжелая талассемия [8, 9]. Развитие гипотиреоза на фоне применения амиодарона не зависит от дозы вводимого препарата. Концентрация амиодарона и его кумулятивные дозы не различаются у пациентов с сохраняющимся эутиреозом и у тех, у кого формируется гипотиреоз в ходе такого лечения [10]. При продолжении терапии амиодароном спонтанной ремиссии гипотиреоза не происходит. У 60% пациентов с исходно нормальной функцией щитовидной железы прекращение приема препарата способствует выздоровлению в течение двух – четырех месяцев. У оставшихся 40% заболевание может сохраняться еще в течение пяти – восьми месяцев. У лиц с предшествующей дисфункцией щитовидной железы гипотиреоз будет сохраняться даже спустя некоторое время после прекращения приема амиодарона, что требует постоянной терапии левотироксином. Однако во всех этих случаях нет необходимости прерывать прием амиодарона [10]. Клинические проявления амиодарон-индуцированного гипотиреоза не отличаются от проявлений, которые наблюдаются при первичном гипотиреозе. Наиболее тяжелым проявлением гипотиреоза, вызванного амиодароном, является микседематозная кома. Именно поэтому необходимо регулярно исследовать функцию щитовидной железы у получающих амиодарон [11]. Амиодарон также может вызывать деструктивный тиреоидит из-за прямого цитотоксического повреждения фолликулярных клеток щитовидной железы, вызывающего тиреотоксикоз. Примерно в 15% случаев впоследствии развивается гипотиреоз [7].

Аналоги соматостатина

Аналоги соматостатина эффективны у пациентов с синдромом резистентности гипофиза к тиреоидным гормонам и тиреотропиновой [12]. При этом введение соматостатина здоровым добровольцам снижает частоту и амплитуду импульсов ТТГ [13]. Некоторые авторы полагают, что длительное

применение аналогов соматостатина снижает уровень ТТГ и его реакцию на стимуляцию тиреотропин-рилизинг-гормоном, не влияя на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови [14]. В обзоре аналогов соматостатина, используемых при акромегалии, описана низкая частота развития вторичного (центрального) гипотиреоза – 2% случаев [15]. Хотя аналоги соматостатина снижают уровень ТТГ путем прямого воздействия на тиреотропы, эти эффекты в основном носят временный характер и, как правило, не способствуют возникновению вторичного (центрального) гипотиреоза [16].

Бексаротен (Таргретин)

Бексаротен – синтетическое соединение, представляющее собой новую подгруппу ретиноидов, которые активируют ретиноидные X-рецепторы и, следовательно, могут быть определены как рексинаидные агенты. Бексаротен используется при кожной Т-клеточной лимфоме. В 90% случаев на фоне такого лечения развивается центральный гипотиреоз из-за подавления выработки ТТГ [17]. Бексаротен подобно T_3 и 9-цис-ретиноевой кислоте вызывает примерно 50%-ное подавление *in vitro* гена-промотора β -субъединицы ТТГ. Он также стимулирует периферический метаболизм гормонов щитовидной железы путем индукции глюкуронилтрансфераз и сульфотрансфераз [18]. Таким образом, пациентам с гипотиреозом, вызванным приемом бексаротена, обычно требуется увеличение доз заместительной гормональной терапии в два раза [19]. Гипотиреоз проявляется через несколько дней от начала лечения. После прекращения лечения функция щитовидной железы восстанавливается. Этот эффект не наблюдается при применении 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноина), которая используется при тяжелой форме угревой сыпи.

Глюкокортикостероиды

Влияние глюкокортикостероидов на секрецию ТТГ хорошо известно [20]. Гидрокортизон играет важную роль в суточных колебаниях уровня ТТГ. Его значения снижаются утром и повышаются вечером, что объясняет наличие высокого уровня ТТГ у пациентов с нелеченой надпочечниковой недостаточностью [13]. Глюкокортикостероиды в высоких дозах подавляют выработку ТТГ как у здоровых лиц, так и у пациентов с гипотиреозом. Длительный прием глюкокортикостероидов в высоких дозах обычно не вызывает развития вторичного (центрального) гипотиреоза. Однако он может встречаться у пациентов с кортикотропными микроаденомами, вызванными подавлением гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, из-за избытка кортизола [20].

Дофамин и его агонисты

Дофамин и эрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, перголид, лизурид, каберголин) способны подавлять секрецию ТТГ, активируя дофаминовые D2-рецепторы [16]. Хотя введение дофамина или его производных – добутина

и допексамина – может вызвать трудности при интерпретации уровня ТТГ в сыворотке крови, оно не ассоциируется с возникновением вторичного (центрального) гипотиреоза. При использовании сверхчувствительных методов определения уровня ТТГ (в пределах 0,01 мМЕ/мл) его значения во время лечения указанными препаратами обычно составляют от 0,08 до 0,40 мМЕ/мл. Данные значения отличаются от тех, которые обычно наблюдаются при гипертиреозе (уровень ТТГ < 0,01 мМЕ/мл) [21].

Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) воздействуют на специфические тирозинкиназа-зависимые сигнальные онкогенные пути, конкурируя с участками связывания домена, блокируя активность ферментов и тем самым подавляя рост и распространение некоторых видов раковых клеток. Хотя терапевтическое действие ИТК при злокачественных опухолях считается эффективным, эти молекулы из-за многоцелевого ингибирования могут вызывать побочные эффекты, затрагивающие несколько биологических систем. Так, ИТК способны привести к развитию гипотиреоза через механизмы, прямо или косвенно влияющие на функцию щитовидной железы и, как правило, сочетающиеся [22, 23]:

- ишемический тиреоидит вследствие выраженной регрессии капилляров, вызванной блокированием фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGFR);
- повышение метаболизма гормонов щитовидной железы за счет микросомальной индукции в печени и индукции дейодиназы III типа;
- ингибирование синтеза йода, ингибирование пероксидазы, блокирование усвоения йода;
- аутоиммунное поражение щитовидной железы;
- изменение всасывания левотироксина в кишечнике и его энтерогапатической реабсорбции.

Первое упоминание о гипотиреозе, вызванном ингибиторами тирозинкиназы, относится к 2005 г. [24]. В частности, он был отмечен у пациентов с медулярным раком щитовидной железы, получавших иматиниб. Другими ИТК, ответственными за развитие гипотиреоза, признаны сунитиниб, сорафениб, кабозантиниб, вандетаниб, ленватиниб [24]. Хотя изначально данные препараты применяли для лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и почечной аденокарциномы, некоторые из них в настоящее время одобрены для лечения метастатического дифференцированного рака щитовидной железы (ленватиниб, сорафениб) и медулярного рака щитовидной железы (вандетаниб, кабозантиниб).

Гипотиреоз, вызванный применением ИТК, встречается более чем в 50% случаев [25]. У 30–35% пациентов, получающих эти препараты, наблюдается временное повышение уровня ТТГ в сыворотке крови, которое не требует лечения [26].

Таким образом, в период лечения ИТК рекомендуется проводить первичное исследование функции

щитовидной железы, далее повторять его каждые четыре недели в течение четырех месяцев, а далее – каждые два-три месяца [27].

Интерфероны

Связь дисфункции щитовидной железы с терапией интерфероном α впервые была отмечена в 1986 г. [28]. За последние несколько лет его применение заметно возросло при разных опухолевых и инфекционных заболеваниях, таких как лейкемия, остроконечные кондиломы, саркома Капоши, гепатиты В и С. Интерфероны активируют ряд внутриклеточных сигналов, включая JAK/STAT, CRK, IRS и MAP-киназу, а также транскрипцию специфических белков, ответственных за опосредование их противоопухолевого и/или иммуномодулирующего эффекта [28]. В результате повышается экспрессия белков класса I из основного комплекса гистосовместимости, что может привести к более высокому воздействию аутоантигенов, способствующих повреждению щитовидной железы [29]. Механизмы, с помощью которых интерфероны вызывают дисфункцию щитовидной железы, до сих пор не ясны. Было высказано предположение о вовлечении в них естественных киллеров, способных повреждать щитовидную железу или даже оказывать прямое цитотоксическое воздействие [29]. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов терапии интерфероном α является тиреоидит. Он отмечается в 20–40% случаев, в 5–20% из которых развивается дисфункция щитовидной железы. Такие осложнения могут возникнуть на любом этапе лечения и даже через шесть месяцев после его прекращения, при этом чаще они встречаются у женщин [30]. По окончании приема интерферона α нередко формируется стойкий гипотиреоз [31]. Следует подчеркнуть, что риск развития аутоиммунного тиреоидита, индуцированного интерфероном α , повышают как наличие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы до начала лечения, так и лежащая в их основе генетическая обусловленность.

С учетом частоты развития осложнений со стороны щитовидной железы у пациентов, получающих интерферон α , было бы целесообразно перед началом лечения проводить тесты на наличие антитиреоидных антител.

Пациенты с гепатитом С более склонны к развитию аутоиммунного и неаутоиммунного тиреоидита, вызванного интерфероном α , поскольку между вирусом и антигенами щитовидной железы может иметь место молекулярная мимикрия.

Другими цитокинами, которые могут вызывать или усугублять аутоиммунный тиреоидит, являются интерферон β и интерлейкин 2 [28].

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа в отношении побочных эффектов, связанных с эндокринной системой, на фоне применения интерферонов при разных типах хронических гепатитов суммарная частота развития гипотиреоза для всех интерферонов составила 5,2% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 4,2–6,3,



для интерферона α – 5,2% (95% ДИ 3,7–6,8), для интерферона β – 7,0% (95% ДИ 0,06–23,92), для комбинации «интерферон α + рибавирин» – 7,8% (95% ДИ 5,9–9,9) [32]. По сравнению с плацебо риск формирования гипотиреоза был значительно повышен при приеме всех интерферонов (отношение рисков (ОР) 1,999 (95% ДИ 1,043–3,831); $p = 0,037$). Однако не было выявлено разницы между интерфероном α (ОР 2,634 (95% ДИ 0,559–11,588); $p > 0,05$), комбинацией «интерферон α + рибавирин» (ОР 1,861 (95% ДИ 0,647–5,350); $p > 0,05$) и плацебо [32].

Йод и йодсодержащие препараты

Йод был открыт в 1811 г. Б. Куртуа. Название данного вещества происходит от греческого слова *iodes*, что означает «фиалка, фиолетовый» [33]. К основным последствиям избытка йода относят снижение транспорта, окисления и организации йодида (эффект Вольфа – Чайкова), быстрое блокирование высвобождения гормонов щитовидной железы за счет подавления активности лизосом внутри щитовидной железы, предотвращение гидролиза тиреоглобулина, иммуностимуляцию и снижение васкуляризации щитовидной железы [34].

Факторами повышенного риска развития йод-индуцированного гипотиреоза являются [35]:

- наличие аутоиммунного тиреоидита;
- развитие гипертиреоза после лечения;
- перенесенная гемитиреоидэктомия по поводу лечения узлового зоба;
- послеродовой, подострый, медикаментозный тиреоидит в анамнезе – тяжелая талассемия (гемосидероз щитовидной железы);
- наличие хронических заболеваний почек.

Йодсодержащие радиофармпрепараты используются во многих визуализирующих исследованиях, таких как ангиография, венография, пиелография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, миелография и компьютерная томография. Как правило, на одно исследование расходуется 70–100 мл, что обеспечивает 30–35% содержания йода. Примерно у 20% пациентов без предшествующей патологии щитовидной железы после введения йодсодержащего контрастного вещества может развиваться гипотили гипертиреоз. Именно поэтому рекомендуется исключить патологию щитовидной железы, прежде чем назначать контрастные исследования, особенно детям, пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью [36].

Литий

Карбонат лития (Li_2CO_3) – щелочной катион, широко используемый в нейропсихиатрии. Примерно один человек из 200 получает литий для лечения биполярного расстройства. Концентрация лития в щитовидной железе в три-четыре раза превышает таковую в плазме. Соли лития увеличивают содержание йода в щитовидной железе, ингибируют связывание йодтирозина и выработку гормонов щитовидной железы [37]. В исследованиях *in vitro* литий

уменьшал образование коллоидных капель в клетках щитовидной железы, что было отражением снижения коллоидного пиноцитоза в просвете фолликула. Ингибирование секреции тиреоидных гормонов способствует повышению секреции ТТГ, что приводит к увеличению объема щитовидной железы [38]. Кроме того, литий может индуцировать сигнальные изменения со стороны инсулиноподобного фактора роста 1 и других тирозинкиназ, а также изменения в передаче сигналов Wnt/ β -катенина, способствуя пролиферации клеток и, как следствие, зобогенезу и развитию аутоиммунного тиреоидита [38]. В перекрестных исследованиях диффузный зоб имел место у 40–50% пациентов (чаще у женщин), получавших литий в течение первых пяти – десяти лет [39]. Общая распространенность гипотиреоза, вызванного приемом лития, варьировалась от 6 до 52% в зависимости от исследований. Обычно он носил субклинический характер, хотя сообщалось и о тяжелом гипотиреозе, а также микседематозной коме [39]. Лечение литий-индуцированного гипотиреоза не требует отмены лития и проводится левотироксином в обычных дозах, а перед началом такой терапии необходимо провести обследование щитовидной железы, которое повторяется каждые 6–12 месяцев [37].

Препараты, снижающие всасывание левотироксина

Желудочно-кишечный тракт имеет большое значение для физиологии щитовидной железы, поскольку конъюгированные йодтиронины выводятся с желчью и частично не связываются в кишечнике бактериальными ферментами, что высвобождает небольшое количество свободных гормонов, которые всасываются в систему портального кровообращения [40]. Менее 10% суточной выработки гормонов щитовидной железы выводится с калом. Примерно 62–82% левотироксина, принимаемого перорально, всасывается в течение первых трех часов после приема, главным образом в тощей и подвздошной кишках. Повышение абсорбции препарата при приеме натощак свидетельствует о том, что кислотность желудочного сока играет важную роль в этом процессе. У пациентов с гипотиреозом, принимающих левотироксин, многие лекарственные средства и пищевые добавки могут нарушать его всасывание, тем самым препятствуя адекватному метаболическому контролю [41, 42]. Колестирамин, колестипол и колесевелам (смолы, связывающие желчные кислоты) используются при гиперлипидемии. При этом они значительно подавляют всасывание препаратов гормонов щитовидной железы. Из-за своего мощного действия колестирамин рекомендуется для лечения экзогенного гипертиреоза и иногда – в сочетании с Метимазолом для более быстрого контроля гипертиреоза при болезни Грейвса [43]. Изменять всасывание левотироксина в кишечнике также способны сульфат, гидроксид алюминия, ингибиторы протонной помпы, соли железа, карбонат кальция, а также слабительные и антацидные средства, содержащие магний [44]. Было описано снижение

всасывания левотироксина при одновременном применении с натрия полистиролсульфонатом (ионообменной смолой, используемой при гиперкалиемии), севеламером и карбонатом лантана (фосфат-связывающими веществами), хромом, ралоксифеном, орлистатом и ингибиторами тирозинкиназы [43].

Все более актуальным становится взаимодействие некоторых пищевых веществ с гормонами щитовидной железы. Речь, в частности, идет об отрубях и клетчатке, потребление которых значительно увеличилось в последние годы. Отруби подавляют всасывание левотироксина в кишечнике, как и пищевые продукты, содержащие сою [6]. Было описано снижение всасывания левотироксина при одновременном употреблении с растительными препаратами, черносливом и эспрессо [6]. Во всех вышеперечисленных случаях взаимодействия можно избежать, если между приемом левотироксина и вышеупомянутых лекарств и продуктов питания выдержать интервал в четыре – шесть часов. Стоит также отметить, что витамин С может усиливать всасывание левотироксина, поэтому в особых случаях, таких как гастрит, одновременный прием обоих препаратов может быть целесообразным [6, 43].

Препараты, нарушающие транспорт и метаболизм гормонов щитовидной железы

Более 99% гормонов щитовидной железы циркулируют в связанном виде с транспортными белками: тироксин-связывающим глобулином, транстиретином (тироксин-связывающим преальбумином) и альбумином [45]. Тироксин-связывающий глобулин транспортирует около 70–75% циркулирующего T_4 [46]. Остальная часть связывается с транстиретином и/или альбумином. Циркулирующая свободная форма составляет менее 0,001% [46]. Таким образом, тироксин-связывающий глобулин является основным транспортным белком, на который чаще всего воздействуют лекарства, и способен влиять на общую концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови без ущерба для эутиреоидного состояния пациента, поскольку свободные фракции не изменяются [46].

Эстрогены дозозависимо увеличивают синтез тироксин-связывающего глобулина в печени [46], а также гликозилирование, задерживая его выведение и повышая концентрацию в сыворотке, что приводит к повышению уровня общего T_4 в крови на 20–35% [47].

В некоторых случаях может потребоваться увеличение дозы препаратов для лечения патологии щитовидной железы у женщин с гипотиреозом в постменопаузе, проходящих менопаузальную гормональную терапию эстрогенами [46]. Аналогичная ситуация может наблюдаться при пероральном приеме комбинированных оральных контрацептивов. Эти изменения обычно отмечаются в течение первых шести недель от начала приема эстрогенов, а максимальный эффект достигается к 12-й неделе [48].

Оценка функции щитовидной железы для коррекции дозы левотироксина показана через шесть – восемь недель от начала любой пероральной терапии эстрогенами.

Указанные выше изменения не наблюдаются при трансдермальной терапии эстрогенами из-за отсутствия эффекта первичного прохождения через печень (петли энтерогепатической рециркуляции). В этой связи у женщин с гипотиреозом, которым одновременно требуется менопаузальная гормональная терапия (монотерапия эстрогенами или комбинированная терапия «эстрогены + гестагены»), предпочтительным и более безопасным с точки зрения тиреоидной функции был бы накожный, а не пероральный способ доставки эстрогенов в организм.

Прекращение терапии эстрогенами или снижение уровня эстрогенов во время менопаузы вызывает противоположный эффект у женщин с гипотиреозом, получающих левотироксин, что требует снижения его дозы [46].

У беременных с гипотиреозом применение эстрогенов связано с возрастанием потребности в левотироксине примерно на 40–50% от дозы, применяемой до беременности [49].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (кломифен, тамоксифен) благодаря своему агонистическому эффекту на уровне печени изменяют профиль щитовидной железы у женщин с гипотиреозом, которым, следовательно, также может потребоваться коррекция дозы левотироксина [50].

Кроме того, весьма широкий спектр препаратов влияет на метаболизм гормонов щитовидной железы, особенно посредством внутрипеченочной дезйодинации, повышения активности цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и конъюгации с сульфатом и глюкуроновой кислотой (индукция фермента), что наблюдается, например, при приеме фенobarбитала, карбамазепина, фенитоина и рифампицина. У здоровых лиц гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система компенсирует эти процессы путем увеличения выработки гормонов щитовидной железы, при этом уровни T_4 , T_3 и ТТГ остаются в норме. У пациентов с гипотиреозом компенсаторный механизм дает сбой, поэтому может возникнуть потребность в увеличении дозы левотироксина [51–53].

Лекарственно-индуцированный гипертиреоз

Под гипертиреозом понимают лабораторное повышение уровня периферических гормонов щитовидной железы (T_4 и T_3) в сыворотке крови, которое является самой частой причиной развития тиреотоксикоза – клинического синдрома, обусловленного избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим воздействием на разные органы и ткани.

Как было отмечено ранее, в клинической практике гипертиреоз встречается значительно реже, чем гипотиреоз [2]. Основная причина возникновения тиреотоксикоза в йодобеспеченных регионах – аутоиммунный тиреоидит (болезнь Грейвса),



а в йододефицитных регионах – функциональная автономия щитовидной железы. С одной стороны, гипертиреоз часто сопровождается развитием тиреотоксикоза (например, при периферической резистентности к тиреоидным гормонам), с другой – при деструктивных процессах в щитовидной железе тиреотоксикоз может развиваться при нормальном или даже сниженном синтезе тиреоидных гормонов [2].

Распространенность гипертиреоза в общей популяции составляет 0,5–2,0%, при этом женщины страдают данной патологией в десять раз чаще, чем мужчины [54, 55]. За последние десятилетия рост заболеваемости отмечен у лиц обоего пола.

К общим факторам риска развития гипертиреоза, индуцированного приемом лекарственных средств, относят сопутствующую патологию щитовидной железы (например, тиреоидит Хашимото, гемитиреоидэктомия), наличие патологии щитовидной железы в анамнезе (например, послеродовая дисфункция), отягощенный семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы и женский пол. Кроме того, выявлены факторы риска развития данного осложнения для некоторых групп или отдельных лекарственных средств [56].

До сих пор общая частота встречаемости лекарственно-индуцированного гипертиреоза остается неизвестной. Однако установлена частота его развития при использовании разных классов препаратов. В частности, данная патология не является редкой в онкологической практике. Так, на фоне приема иммунодепрессанта алемтузумаба она развивается в 15–33% случаев, а на фоне приема ингибитора тирозинкиназы акситиниба – в 83% [57]. В то же время лечение психотропными средствами, содержащими соли лития, ассоциировано с 1,2–1,7% случаев развития гипертиреоза [58]. Наиболее частой формой лекарственно-индуцированного гипертиреоза в клинической практике признан амиодарон-индуцированный гипертиреоз, встречаемость которого может достигать 64% [56].

Патогенетические механизмы развития лекарственно-индуцированного гипертиреоза продолжают изучаться. Однако уже сейчас можно выделить следующие [56, 59]:

- ингибирование процессов дейодирования (на уровне щитовидной железы и/или на периферическом уровне);
- аутоиммунные нарушения, в том числе образование антитиреоидных антител;
- повышение образования ТТГ в гипофизе и/или избыточный ответ на тиреолиберин гипоталамуса;
- прямое токсическое воздействие – деструкция тироцитов (развитие деструктивного тиреоидита).

Препараты, индуцирующие гипертиреоз, и механизмы их действия приведены в табл. 2 [56, 59].

Антиаритмические средства (амиодарон)

Амиодарон – антиаритмический препарат, который почти на 38% состоит из йода (74 мг йода в таблетке

200 мг) и по структуре схож с тиреоидными гормонами [56, 59]. Амиодарон-индуцированный гипертиреоз чаще встречается в йододефицитных регионах, при этом соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 3:1. Для его развития требуется прием амиодарона в течение 1–24 месяцев [60]. К факторам риска развития амиодарон-индуцированного гипертиреоза помимо общих факторов относят возраст менее 62 лет, индекс массы тела менее 21 кг/м² и/или наличие зоба [56, 59]. Существует несколько возможных механизмов развития амиодарон-индуцированного гипертиреоза. Тип 1 чаще встречается у пациентов с ранее существовавшими или имеющимися факторами риска развития патологии щитовидной железы (аутоиммунные тиреоидные заболевания, многоузловой зоб и др.). Тип 2 возникает в результате деструктивного воспалительного тиреоидита, развивающегося из-за избытка циркулирующих тиреоидных гормонов в кровотоке. Тип 3 характеризуется как смешанный, поскольку механизмы его развития включают механизмы, свойственные для типов 1 и 2 [56, 59].

Ингибиторы тирозинкиназы

На фоне лечения ИТК сообщалось не только о развитии гипотиреоза, но и о развитии тиреотоксикоза. Кроме того, установлено влияние такой терапии на активность ферментов, участвующих в метаболизме гормонов щитовидной железы, поскольку структурно ИТК схожи с йодтиронином и потенциально могут взаимодействовать с участками связывания трансмембранных переносчиков гормонов щитовидной железы [61]. В частности, дисфункция щитовидной железы является известным побочным эффектом сунитиниба – препарата, воздействующего на несколько рецепторных тирозинкиназ, в том числе на рецепторы VEGFR [61].

В настоящее время доступно несколько новых видов ИТК, и предполагается, что дисфункция щитовидной железы может быть побочным эффектом всего класса препаратов. Однако считают, что сунитиниб вызывает дисфункцию щитовидной железы чаще, чем другие ингибиторы тирозинкиназы, приводя к развитию не только гипотиреоза, но и тиреотоксикоза [23, 56].

Интерфероны

Частота встречаемости дисфункции щитовидной железы, связанной с применением интерферонов, варьируется от 2,5 до 34,3% в зависимости от типа интерферонов [62–64]. Так, частота развития гипотиреоза, гипертиреоза и тиреоидита на фоне терапии интерфероном α составила 4,2–6,4, 1,0–5,1 и 1,7–3,4% соответственно [62]. Среднее время до начала развития дисфункции щитовидной железы после лечения интерфероном составило пять–шесть месяцев, до начала развития гипотиреоза – от 5,1 недели до шести месяцев, до начала развития гипертиреоза – от 6,8 недели до четырех месяцев, до начала развития тиреоидита – от 18 недель до четырех месяцев [62].

Таблица 2. Лекарственные средства, индуцирующие гипертиреоз, и механизмы их действия [56, 59]

Класс препаратов	Препарат	Механизм действия	Частота встречаемости гипертиреоза, %
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона	Лейпролида ацетат	Аутоиммунные нарушения	Н.д.
	Лейпрорелин	Аутоиммунные нарушения	Н.д.
	Нафарелин	Аутоиммунные нарушения	Н.д.
Антиаритмические препараты	Амиодарон	Ингибирование периферического и интратиреоидного дейодирования T ₄ , повышение секреции ТТГ и/или чувствительности к тиреолиберину, аутоиммунные нарушения	1,4–64,0
Антимикробные химиопрепараты	Миноциклин	Образование антител к тиреопероксидазе, прямое токсическое воздействие	Н.д.
Иммунодепрессанты	Адалимумаб	Образование антител к тиреопероксидазе	Н.д.
	Алемтузумаб	Аутоиммунные нарушения	14,8–33,0
	Инфликсимаб	Аутоиммунные нарушения	Н.д.
	Леналидомид	Механизм неизвестен	2,3–2,7
	Циклоспорин	Механизм неизвестен	Н.д.
	Эверолимус	Механизм неизвестен	Н.д.
Ингибиторы тирозинкиназы	Акситиниб	Деструктивный тиреоидит	83
	Дазатиниб	Деструктивный тиреоидит	20
	Иматиниб	Деструктивный тиреоидит	13
	Кабозантиниб	Деструктивный тиреоидит	17
	Нилотиниб	Деструктивный тиреоидит	33
	Пазопаниб	Деструктивный тиреоидит	1
	Сорафениб	Деструктивный тиреоидит	3–5
	Сунитиниб	Деструктивный тиреоидит, ингибирование тиреопероксидазы, аутоиммунные нарушения	10–24
Интерфероны	Интерферон α	Аутоиммунные нарушения, прямое токсическое воздействие	5,8–15,3
	Интерферон β	Механизм неизвестен	0,8–33,0
	Пегилированный интерферон α	Выработка антитиреоидных антител	6,0–12,8
	Пегилированный интерферон α-2a	Механизм неизвестен	Н.д.
Йодсодержащие препараты	Более 50 лекарственных средств, включая глицерин йодированный, калия йодид, повидон-йод	Нарушение процессов ауторегуляции щитовидной железы	Н.д.
	Йодсодержащие радиофармпрепараты	Повышение уровня тиреоидных антигенов и развитие радиоиндуцированного тиреоидита	2
Моноклональные антитела	Ипилимумаб	Аутоиммунные нарушения	Н.д.
Простагландины	Эпопростенол	Механизм неизвестен	6,7
Психотропные препараты	Соли лития (чаще вызывают гипотиреоз)	Задержка йода в щитовидной железе, аутоиммунные нарушения, прямое токсическое воздействие	0,1–1,7
Регуляторы аппетита	Сибутрамин	Механизм неизвестен	Н.д.

Примечание. Н.д. – нет данных.

Однако отдаленные результаты лечения пациентов с дисфункцией щитовидной железы, связанной с терапией интерфероном α, остаются неизвестными, так как большинство проспективных исследований были ограничены периодом в шесть месяцев [62]. У большинства получавших интерфероны имело место субклиническое заболевание щитовидной железы, которое спонтанно излечивалось после отмены терапии. Только у нескольких пациентов были стойкие симптомы, которые требовали медикаментозной коррекции [65]. В ряде исследований показано, что частота встречаемости дисфункции щитовидной железы, связанной

с применением интерферонов, четко коррелировала с продолжительностью лечения [66]. При этом кумулятивная заболеваемость увеличивалась с увеличением продолжительности терапии интерферонами и составила 6,6, 10,1 и 11,5% через три, шесть и 12 месяцев от начала терапии соответственно. Разные методы лечения по-разному влияли на частоту развития дисфункции щитовидной железы. Сообщалось, что при применении интерферона α в сочетании с рибавирином таковая составляла от 4,7 до 27,8% [67], а на фоне терапии интерфероном α – от 2,5 до 34,3% [68]. Средняя частота развития тиреоидной дисфункции у пациентов, получавших интерферон α и рибавирин,



была выше, чем у пациентов, получавших только интерферон α , – 12,1 против 6,6% [68]. У некоторых больных дисфункция щитовидной железы длительно персистировала, что требовало длительного специфического лечения [69]. Установлено, что принадлежность к азиатской этнической группе является независимым фактором риска развития интерферон-индуцированных тиреоидных дисфункций [70]. Кроме того, йодный статус также играет важную роль в изменении частоты поражения щитовидной железы. Так, диета с низким содержанием йода чаще ассоциировалась с гипотиреозом, а диета с высоким содержанием йода – с гипертиреозом [70].

Недавний систематический обзор и метаанализ побочных эффектов, связанных с эндокринной системой, при применении интерферонов показал, что шансы развития гипертиреоза были ниже, чем шансы развития гипотиреоза [32]. Так, общая частота формирования гипертиреоза на фоне терапии любыми интерферонами составила 3,6% (95% ДИ 2,8–4,4), на фоне терапии интерфероном α – 3,5% (95% ДИ 2,5–4,8), на фоне терапии интерфероном β – 3,4% (95% ДИ 0,9–7,5), на фоне терапии комбинацией «интерферон α + рибавирин» – 5,0% (95% ДИ 3,6–6,5). По сравнению с плацебо риск развития гипертиреоза был значительно повышен при приеме любых интерферонов (ОР 2,329 (95% ДИ 1,667–3,253); $p < 0,001$), а также при применении комбинации «интерферон α + рибавирин» (ОР 2,319 (95% ДИ 1,647–3,266); $p < 0,001$). Однако не было выявлено различий между интерфероном α (ОР 2,145 (95% ДИ 0,348–13,216); $p > 0,05$) и плацебо [32].

Тетрациклины (миноциклин)

Миноциклин – антибиотик из группы тетрациклинов, используемый для лечения обыкновенных угрей. Впервые о появлении черной окраски ткани щитовидной железы у лабораторных животных как о побочном эффекте миноциклина сообщалось в 1967 г. [71]. В 1976 г. был описан первый случай черной окраски ткани щитовидной железы у человека [72]. В течение следующих четырех десятилетий были описаны порядка 125 случаев черной щитовидной железы [73, 74]. Так называемая черная щитовидная железа характеризуется бессимптомным течением, поэтому обычно обнаруживается случайно во время операции или при вскрытии. Она не может быть диагностирована даже с помощью тонкоигльной биопсии. При поверхностном осмотре железа имеет угольно-черный цвет, что практически патогномонично для длительной терапии миноциклином. Однако следует исключить другие причины изменения цвета щитовидной железы, такие как муковисцидоз и наследственный гемохроматоз [73, 74]. Гистологически в фолликулярном эпителии и коллоиде наблюдаются грубые, темно-коричневые или черные пигментные гранулы. Черный нерастворимый нефлуоресцирующий пигмент образуется из миноциклина под влиянием пероксидазы щитовидной железы в результате реакции окисления.

Аналогичная пигментация может также отмечаться в других тканях, таких как кожа, склеры, кости, зубы, десны и ногти [73, 74]. Хотя миноциклин является конкурентным ингибитором фермента, такая терапия не связана с клиническим гипотиреозом, вероятно, из-за достаточных резервов щитовидной железы [74]. Несмотря на то что черная пигментация щитовидной железы считается патогномоничной для постоянного приема миноциклина, другие тетрациклины (например, доксициклин) также могут вызывать ее формирование за 12 дней лечения [75].

Заключение

Настоящий обзор продемонстрировал растущую научно-практическую актуальность проблемы, связанной с лекарственно-индуцированной дисфункцией щитовидной железы (тиреоидной дисфункцией), которая, с одной стороны, является отражением интенсивной разработки и внедрения в широкую клиническую практику все новых и новых классов препаратов для лечения самых разных заболеваний человека, с другой – отражением увеличения распространенности, существенного «омоложения» и часто сочетания этих заболеваний в популяции в целом. Лекарственно-индуцированная дисфункция щитовидной железы (тиреоидная дисфункция) включает нарушения, которые развиваются в связи с приемом разных лекарственных средств и могут протекать как со снижением тиреоидной функции (лекарственно-индуцированный гипотиреоз), так и с ее повышением (лекарственно-индуцированный гипертиреоз). Общая частота встречаемости лекарственно-индуцированной тиреоидной дисфункции неизвестна. Однако установлена частота ее развития при приеме наиболее распространенных классов препаратов. В основе патогенеза лекарственно-индуцированной тиреоидной дисфункции могут лежать самые разные механизмы, которые в настоящее время продолжают активно изучаться. Лекарственно-индуцированный гипотиреоз считается наиболее частым проявлением тиреотоксичности лекарственных средств, а установленные механизмы его развития включают ингибирование синтеза и/или высвобождения гормонов щитовидной железы, иммунные и аутоиммунные реакции, индукцию лекарственно-индуцированного воспаления (тиреоидита), прямое токсическое или ишемическое воздействие на клетки щитовидной железы, ингибирование синтеза и секреции ТТГ гипофиза, а также возможные взаимодействия лекарственных средств с синтетическими гормонами щитовидной железы (левотироксином) при лечении гипотиреоза, которые снижают его всасывание, транспорт и метаболизм в организме. Лекарственно-индуцированный гипертиреоз встречается гораздо реже и связан с такими механизмами со стороны лекарственных средств, как ингибирование процессов дейодирования (на уровне щитовидной железы и/или на периферическом уровне), аутоиммунные нарушения, в том числе образование антитиреоидных антител, повышение образования

ТТГ в гипопфизе и/или избыточный ответ на тиреолиберин гипоталамуса, прямое токсическое воздействие – деструкция тироцитов (развитие деструктивного тиреоидита).

Информирование врачей о потенциальных тиреотоксичных побочных эффектах целого ряда популярных

классов препаратов и проведение соответствующего тиреоидного скрининга, мониторинга и при необходимости коррекции выявленных в ходе медикаментозного лечения нарушений со стороны щитовидной железы имеют решающее значение для обеспечения тиреотропной безопасности любой фармакотерапии. 

Литература

1. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения. 2021; 67 (4): 6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang.ru/> (дата обращения: 22.04.2026).
2. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
3. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. М.: РАЭ, 2024.
4. Киеня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (2): 64–72.
5. Rizzo L. Hipotiroidismo inducido por fármacos. In: H. Niepomniszcz, J.L. Novelli (eds.). Hipotiroidismo. UNR Editora: Rosario, 2009, pp. 215–223.
6. Rizzo L.F.L., Mana D.L., Serra H.A. Drug-induced hypothyroidism. Medicina (B Aires). 2017; 77 (5): 394–404.
7. Rizzo L.F., Bruno O.D. Amiodarona y disfunción tiroidea. Medicina (B. Aires). 2012; 72 (1): 63–74.
8. Batchelor E.L., Tang X.C., Singh B.N., et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am. J. Med. 2007; 120 (10): 880–885.
9. Mariotti S., Loviselli A., Murenu S., et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. J. Endocrinol. Invest. 1999; 22 (1): 55–63.
10. Basaria S., Cooper D.S. Amiodarone and the thyroid. Am. J. Med. 2005; 118 (7): 706–714.
11. Chakraborty S., Feddersen J., Gums J.J., et al. Amiodarone-induced myxedema coma – a case and review of the literature. Arch. Med. Sci. 2014; 10 (6): 1263–1267.
12. Beck-Peccoz P., Persani L., Mannavola D., Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 23 (5): 597–606.
13. Samuels M.H. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (4): 1388–1393.
14. Colao A., Merola B., Ferone D., et al. Acute and chronic effects of octreotide on thyroid axis in growth hormone-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas. Eur. J. Endocrinol. 1995; 133 (2): 189–194.
15. Freda P.U. Somatostatin analogs in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (7): 3013–3018.
16. Haugen B.R. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 23 (6): 793–800.
17. Torino F., Corsello S.M., Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. Curr. Opin. Oncol. 2016; 28 (4): 278–287.
18. Sherman S.I., Gopal J., Haugen B.R., et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. N. Engl. J. Med. 1999; 340 (14): 1075–1079.
19. Smit J.W.A., Stokkel M.P.M., Pereira A.M., et al. Bexarotene-induced hypothyroidism: Bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92 (7): 2496–2499.
20. Mathiodakis N., Thapa S., Wand G.S., Salvatori R. ACTH-secreting pituitary microadenomas are associated with a higher prevalence of central hypothyroidism compared to other microadenoma types. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2012; 77 (6): 871–876.
21. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003; 13 (1): 3–126.
22. Sherman S.I. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 23 (6): 713–722.
23. Makita N., Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. Thyroid. 2013; 23 (2): 151–159.
24. De Groot J.W., Zonnenberg B.A., Plukker J.T., et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 78 (4): 433–438.
25. Torino F., Corsello S.M., Longo R., et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2009; 6 (4): 219–228.
26. Wolter P., Stefan C., Decallonne B., et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. Br. J. Cancer. 2008; 99 (3): 448–454.
27. Hamnvik O.P., Larsen P.R., Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. J. Natl. Cancer Inst. 2011; 103 (21): 1572–1587.



28. Tomer Y., Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23 (6): 703–712.
29. Hasham A., Zhang W., Lotay V., et al. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IIT): evidence for a key role for MHC and apoptosis related genes and pathways. *J. Autoimmun.* 2013; 44: 61–70.
30. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology.* 2006; 43 (4): 661–672.
31. Roti E., Minelli R., Giuberti T., et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am. J. Med.* 1996; 101 (5): 482–487.
32. Wang L., Li B., Zhao H., et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with interferon. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 949003.
33. Medvei V.C. The discovery of iodine. In: V.C. Medvei (ed.). *The History of Clinical Endocrinology.* New York: Parthenon Publishing Group Inc., 1993, pp. 104.
34. Burman K.D., Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2000; 1 (1–2): 19–25.
35. Philippou G., Koutras D.A., Piperlingos 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 (6): 573–578.
36. Lee S.Y., Rhee C.M., Leung A.M., et al. A review: radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 376–383.
37. Lazarus J.H. Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23 (6): 723–733.
38. Rao A.S., Kremenevskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153 (6): 929–938.
39. Perrild H., Hegedus L., Baastrup P.C., et al. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am. J. Psychiatry.* 1990; 147 (11): 1518–1521.
40. Hays M.T. Thyroid hormone and the gut. *Endocr. Res.* 1988; 14 (2–3): 203–224.
41. Bach-Huyhn T.G., Nayak B., Loh J., et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3905–3912.
42. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R. D.* 2016; 16 (1): 53–68.
43. John-Kalarickal J., Pearlman G., Carlson H.E. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid.* 2007; 17 (8): 763–765.
44. Liel Y., Harman-Boehm I., Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (2): 857–859.
45. Dufour D.R. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2007; 36 (3): 579–594.
46. Tahboub R., Arafah B.M. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23 (6): 769–780.
47. Bartalena L., Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid.* 1992; 2 (3): 237–245.
48. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (23): 1743–1749.
49. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J., et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (3): 241–249.
50. Anker G.B., Lonning P.E., Aakvaag A., Lien E.A. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1998; 58 (2): 103–107.
51. Cavlieri R.R., Sung L.C., Becker C.E. Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 37 (2): 308–316.
52. Surks M.I., DeFesi C.R. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996; 275 (19): 1495–1498.
53. Isley W.L. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (4): 517–518.
54. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (5): 301–316.
55. Vanderpump M.P.J. Epidemiology of Thyroid Disorders. In: M. Luster, L. Duntas, L. Wartofsky (eds.). *The Thyroid and Its Diseases. A Comprehensive Guide for the Clinician.* Springer International Publishing, 2019, pp. 75–85.
56. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
57. Muller I., Moran C., Lecumberri B., et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur. Thyroid J.* 2019; 8 (4): 173–185.
58. Singh A., Dongerkery S., Weisman D. Lithium induced thyrotoxicosis. *Endocr. Pract.* 2018; 24: 274.
59. Остроумова О.Д., Качан В.О., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированный гипертиреоз. *Фарматека.* 2019; 14: 74–80.
60. Censi S., Bodanza V., Manso J., et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: differential diagnosis using ^{99m}Tc-SestaMIBI and target-to-background ratio (TBR). *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (9): 655–662.

61. Basolo A., Matrone A., Rossella E., Santini F. Effects of tyrosine kinase inhibitors on thyroid function and thyroid hormone metabolism. *Semin. Cancer Biol.* 2022; 79: 197–202.
62. Kabbaj N., Guedira M.M., El Atmani H., et al. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2006; 67 (4): 343–347.
63. Prummel M.F., Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13 (6): 547–551.
64. Carella C., Mazziotti G., Amato G., et al. Clinical review 169: interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (8): 3656–3661.
65. Hwang Y., Kim W., Kwon S.Y., et al. Incidence of and risk factors for thyroid dysfunction during peginterferon α and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Korean J. Intern. Med.* 2015; 30 (6): 792–800.
66. Yan Z., Fan K., Fan Y., et al. Thyroid dysfunction in chinese patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha: incidence, long-term outcome and predictive factors. *Hepat. Mon.* 2012; 12 (9): e6390.
67. Bini E.J., Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (21): 2371–2376.
68. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*. 1997; 7 (6): 891–896.
69. Morisco F., Mazziotti G., Rotondi M., et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33 (3): 247–253.
70. Jamil K.M., Leedman P.J., Kontorinis N., et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (6): 1017–1023.
71. Benitz K.F., Roberts G.K., Yusa A. Morphologic effects of minocycline in laboratory animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1967; 11 (1): 150–170.
72. Attwood H.D., Dennett X. A black thyroid and minocycline treatment. *Br. Med. J.* 1976; 2 (6044): 1109–1110.
73. Kandil E., Khalek M.A., Ibrahim W.G., et al. Papillary thyroid carcinoma in black thyroids. *Head Neck*. 2011; 33 (12): 1735–1738.
74. Bann D.V., Goyal N., Crist H., Goldenberg D. Black thyroid. *Ear. Nose Throat J.* 2014; 93 (10–11): E54–55.
75. Miller B.T., Lewis C., Bentz B.G. Black thyroid resulting from short-term doxycycline use: case report, review of the literature, and discussion of implications. *Head Neck*. 2006; 28 (4): 373–377.

Drug-Induced Thyroid Dysfunction

E.A. Grekov¹, I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.^{2,3}, A.V. Smirnov⁴

¹ Clinic 'Hormone Life', Moscow

² Russian Academy of Natural History

³ Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

⁴ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

The article summarizes the available modern data on the main groups of drugs and their pathophysiological mechanisms leading to thyroid dysfunction (drug-induced thyroid dysfunction).

Drug-induced thyroid dysfunction is a collective term for various disorders of the thyroid gland, characterized by the presence of a proven causal relationship with the use of various medications, occurring either by the type of drug-induced hypothyroidism, or by drug-induced hyperthyroidism.

Hypothyroidism is the most common thyroid disease, which can also be a consequence of its drug-induced dysfunction. The main pathophysiological mechanisms of which are inhibition of the synthesis and/or secretion of thyroid-stimulating hormone in the pituitary gland, inhibition of the synthesis and/or release of thyroid hormones, decreased absorption into the blood or a change in the transport and metabolism of thyroid hormones, immunological reactions, blockade of vascular endothelial growth factor receptors, direct cytotoxic and ischemic effects on the thyroid gland. Drug-induced hyperthyroidism is less common than drug-induced hypothyroidism. Its main pathophysiological mechanisms can be inhibition of deiodination processes (at the thyroid gland and/or peripheral level), autoimmune disorders, increased production of thyroid-stimulating hormone in the pituitary gland and/or an excessive response to hypothalamic thyrotropin-releasing hormone, as well as a direct toxic effect – destruction of thyrocytes (destructive thyroiditis). A number of drugs are characterized by a mixed mechanism of development of drug-induced thyroid dysfunction.

The list of medicines with which the thyroid axis actively interacts is increasing from year to year. Informing doctors about the potential thyrotoxic side effects of a number of popular drug groups and conducting appropriate thyroid screening, monitoring, and, if necessary, correcting thyroid disorders identified during drug treatment are crucial to ensuring the thyroid-stimulating safety of any pharmacotherapy.

Keywords: thyroid gland, drug-induced hypothyroidism, drug-induced hyperthyroidism, drugs