

*Helena Jastrzębska

Wpływ amiodaronu na tarczycę

Effects of amiodarone on the thyroid function

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Amiodaron, lek antyarytmiczny klasy III, jest to jodowany benzofuran, który zawiera w 200 mg tabletki 75 mg jodu. Metabolizm 1 tabl dostarcza w ciągu doby około 6-8 mg jodu. Lek magazynuje się w tkance tłuszczowej, mięśniu serca i mięśniach szkieletowych oraz tarczycy. Może prowadzić do zaburzeń czynności tarczycy w postaci nadczynności u 2-15% leczonych lub niedoczynności u 5-20% leczonych. Nadczynność jest albo następstwem wykorzystania jodu do niekontrolowanej syntezy hormonów tarczycy albo destrukcji tarczycy przez amiodaron, jego metabolit desetylamiodaron lub jod. Diagnostyka nadczynności powinna prowadzić do poznania etiologii i wyodrębnienia typu nadczynności: 1 – nadczynność indukowana jodem, 2 – nadczynność w następstwie destrukcji tarczycy. Leczenie typu 1 opiera się na podaży tyreostatyku, typu 2 na podaży prednisonu. W przypadku niedoczynności tarczycy stosowana jest tyroksyna. Zaburzenia mają często przebieg skąpoobjawowy, dlatego konieczne jest u leczonych okresowe badanie czynności tarczycy. Z uwagi na ryzyko działań toksycznych amiodaronu nie ustają badania nad pochodnymi benzofuranu, które nie zawierają jodu. Alternatywą dla amiodaronu mogą okazać się takie pochodne jak dronedaron czy celivarone.

Słowa kluczowe: amiodaron, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy

Summary

Amiodarone, a class III anti-arrhythmic agent, is a benzofuran derivative containing 75 mg iodide per 200 mg tablet. During the metabolism of 200 mg of the drug approximately 6-8 mg of inorganic iodine is released into the systemic circulation. Amiodarone is very lipophilic and is stored in adipose tissue, cardiac and skeletal muscles as well as in the thyroid gland. Amiodarone therapy is associated with a number of side effects, including thyroid dysfunction – thyrotoxicosis in 2-15% and hypothyroidism in 5-20% of patients respectively. Thyrotoxicosis may be a result of increased synthesis of thyroid hormones (type 1) or excessive release due to a destructive thyroiditis caused by amiodarone, its metabolite desethylamiodarone or iodine (type 2). The distinction between type 1 and type 2 thyrotoxicosis is crucial, since therapy is different in these two types. Patients with type 1 thyrotoxicosis usually respond to thionamides, while those with type 2 – to corticosteroids. Hypothyroidism is treated with thyroxine. The signs and symptoms of thyrotoxicosis and hypothyroidism can be scanty. Therefore, all patients treated with amiodarone need periodic examination of thyroid function. Adverse effects of amiodarone have led to the search for analogues with the same efficiency but safer profile. Dronedarone and celivarone seem to satisfy these criteria and may become an alternative to amiodarone.

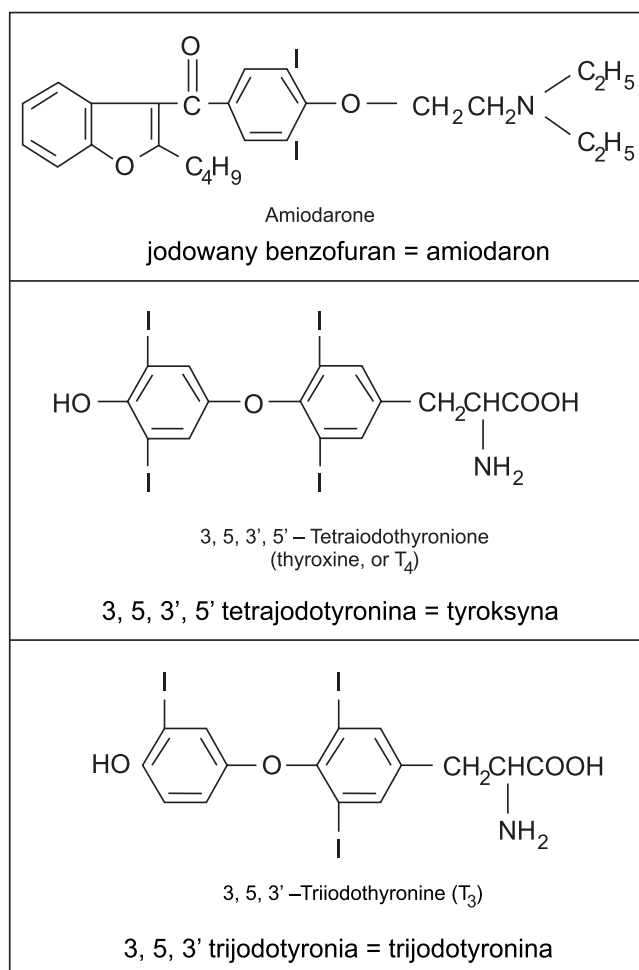
Key words: amiodarone, thyrotoxicosis, hypothyreosis

CHARAKTERYSTYKA AMIODARONU

Amiodaron, lek wprowadzony w 1960 r. do leczenia niewydolności wieńcowej, a od 1985 zarejestrowany w USA jako lek antyarytmiczny do leczenia nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, zaliczany jest do III klasy leków antyarytmicznych wg klasyfikacji Vaughan-Willamsa z uwagi na zdolność hamowania aktywności NaKATP-azy. Działanie elektrofizjologiczne jest bardziej złożone i polega ponadto na blokowaniu kanałów sodowych (I klasa), zmniejszeniu ilości receptorów βadrenergicznych (II klasa) i hamowaniu potencjałów

stymulowanych wapniem (IV klasa). Jest organicznym związkem jodu – jodowanym benzofuranem i zawiera w swojej cząsteczce dwa atomy jodu. Ma strukturę podobną do cząsteczki tyroksyny (ryc. 1). W 200 mg tabletki 37% wagowych, czyli 75 mg stanowi jod. Amiodaron jest lekiem lipofilnym, koncentruje się w wątrobie, płucach, tarczycy, tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, skąd jest stopniowo uwalniany. Okres półtrwania jest stosunkowo długi i wynosi 28-100 dni. Metabolizm 1 tabletki zawierającej 200 mg czynnej substancji dostarcza w ciągu doby 6-8 mg

wolnego jodu. Może wywoływać niekorzystny wpływ na tarczycę, a także inne narządy w tym płuca (prowadząc do włóknienia płuc), oczy (przyczyniając się do powstawania mikrozłogów w rogówce), skórę (powodując nadwrażliwość na światło), przewód pokarmowy (działając hepatotoksycznie) i układ nerwowy (powodując neuropatię obwodową). Metabolizm amiodaronu dokonuje się w wątrobie. Proces dealkilacji prowadzi do powstania aktywnego metabolitu desetylamiodaronu. Metabolit ten charakteryzuje się długim okresem półtrwania wynoszącym 57 dni, osiąga wysokie stężenie w mięśniu sercowym i ma działanie elektrofizjologiczne podobne do amiodaronu. Wywiera także podobny do amiodaronu wpływ na tarczycę.



Ryc. 1. Budowa amiodaronu i hormonów tarczycy.

WPŁYW AMIODARONU NA TARCZYCĘ

Wpływ amiodaronu na tarczycę wyraża się indukowaniem zaburzeń syntezy hormonów tarczycy i uszkodzeniem tyreocytów. Spowodowany jest:

1. obecnością jodu,
2. zdolnością hamowania konwersji T₄ do T₃,
3. zdolnością hamowania receptorów jądrowych dla hormonów tarczycy w mięśniu sercowym,
4. cytotoksycznością wobec tyreocytów,
5. wywoływaniem procesów immunizacyjnych i zapalnych.

Wpływ ten uzależniony jest od czynników środowiskowych, w tym głównie podaży jodu, współistniejących chorób tarczycy i predyspozycji genetycznych.

Zaburzenia wynikające z obecności jodu w cząsteczce amiodaronu

Jod uwolniony z cząsteczki amiodaronu może być przyczyną: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy. Jak wspomniano metabolizm 200 mg tabletki amiodaronu dostarcza w ciągu doby 6-8 mg jodu i z uwagi na długi okres półtrwania uwalnianie ma miejsce także po odstawieniu leku. Podczas przewlekłego leczenia ilość jodu uwolnionego z jednej tabletki amiodaronu przekracza 30-krotnie dawkę dobową rekomendowaną osobie dorosłej, wynoszącą 150 µg. Nadmierna podaż jodu prowadzi w mechanizmie Wolffa-Chaikoffa do zahamowania syntezy i uwalniania hormonów tarczycy. U osób zdrowych ze sprawnym mechanizmem adaptacyjnym omijania zwanym *escape phenomenon* zablokowanie syntezy i uwalniania ustępuje po 48-72 godzinach. Brak mechanizmu adaptacyjnego prowadzi do niedoczynności tarczycy. Dotyczyć to może chorych z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy tj. chorobą Gravesa i Basedowa oraz chorobą Hashimoto, a także tarczycy płodu oraz sporadycznie niewielkiego odsetka przypadków prawidłowej tarczycy. Nadmierna podaż jodu może prowadzić także do nadczynności tarczycy. Ryzyko dotyczy chorych z obecnością tkanki autonomicznej w tarczycy (wole guzowate nadczynne), przypadków choroby Gravesa i Basedowa oraz niewielkiego odsetka osób z tarczycą niezmienną, ale z upośledzonym mechanizmem adaptacji do nadmiaru jodu. Jod jest wykorzystywany w tych przypadkach jako substrat do syntezy hormonów tarczycy w sposób niekontrolowany. Nadmiar jodu wywołuje ponadto nacieczenie limfocytarne tarczycy, zwiększenie miana przeciwciał tarczycowych, a także zwiększenie immunogenności tyreoglobuliny.

Wpływ amiodaronu na metabolizm hormonów tarczycy

Amiodaron hamuje aktywność dejodynazy typu I w wątrobie i dejodynazy typu II w przysadce mózgowej powodując upośledzenie konwersji T₄ do T₃. Doprowadza to do obniżenia stężenia T₃ średnio o 20-30%, wzrostu stężenia T₄ o 20-40% i wzrostu stężenia rT₃ o 20-170%. Stężenie TSH wzrasta, ale zwykle pozostaje w zakresie normy. Wpływy te zaznaczają się przede wszystkim w pierwszych tygodniach-miesiącach leczenia. Po upływie 3 miesięcy leczenia stężenie TSH zwykle normalizuje się, stężenie T₄, fT₄ i rT₃ pozostaje nieznacznie podwyższone lub w górnym zakresie normy, natomiast stężenie fT₃ w dolnym zakresie normy. U większości chorych są to zmiany bezobjawowe.

Hamowanie receptorów jądrowych dla hormonów tarczycy

Podobieństwo struktury cząsteczki amiodaronu i jego metabolitu desetylamiodaronu do tyroksyny

prowadzi do konkurowania o miejsce wiązania z receptorem jądrowym. Efekt ten charakteryzuje się kardiowłóknistością i zaznacza wyłącznie w mięśniu sercowym. Prowadzi do bradykardii, zmniejszonego zużycia tlenu, wydłużenia okresu refrakcji i czasu trwania potencjałów czynnościowych. Amiodaron może prowadzić do hipercholesterolemii w następstwie obniżenia ekspresji zależnego od T_3 genu dla receptora LDL.

Cytotoksyczność wobec tyreocytów

Bezpośredni cytotoksyczny wpływ na tyreocyty wywiera amiodaron, jego metabolit desetylamiodaron oraz jod, prowadząc do destrukcji tarczycy i uwolnienia hormonów tarczycy.

Indukowanie procesów immunizacyjnych

Zarówno cała cząsteczka amiodaronu, jak i zawarty w niej jod mogą prowadzić do narastania miana przeciwciał przeciwtarczycowych, zarówno przeciwtyreoglobulinowych (a-TG), przeciwpereoksydazowych (a-TPO), jak i przeciweceptorowych (TRAb).

Ocena czynności tarczycy ze wstępnym uzyskaniem danych co do rodzinnego występowania autoimmunizacyjnych chorób tarczycy powinna być dokonana przed wdrożeniem amiodaronu i obejmować badanie TSH, fT_4 i p/c tarczycowych, a także usg tarczycy z oceną echogeniczności i obecności zmian ogniskowych. W czasie leczenia co 6 miesięcy i następnie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy kontrolować stężenie TSH i fT_3 .

ETIOPATOGENEZA NADCZYNNOCI TARCZYCY INDUKOWANEJ AMIODARONEM

Nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem może być następstwem:

- typ 1 – zwiększonej syntezy hormonów tarczycy T_4 i T_3 na skutek wykorzystania nadmiaru jodu jako substratu i dotyczy przypadków wola guzowatego zbudowanego z tkanki autonomicznej oraz choroby Gravesa i Basedowa (częstsza w Europie).
- typ 2 – uwolnienia zapasów hormonów z uszkodzonych na skutek destrukcji pęcherzyków tarczycowych (częściej w USA).
- typ 3 – mieszany, będący następstwem zarówno niekontrolowanej syntezy hormonów tarczycy wobec nadmiaru substratu, jak i destrukcji narządu.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Ryzyko wystąpienia indukowanej jodem nadczynności tarczycy jest pięciokrotnie większe na obszarach niedoboru jodu w porównaniu z sytuacją dostatecznej podaży. Koreluje z częstością występowania wola guzowatego nadczynnego (autonomicznych chorób tarczycy). Typ 1 nadczynności dotyczy około 2-15% leczonych, z przewagą mężczyzn w stosunku do kobiet jak 3:1. Ujawnia się zarówno w czasie stosowania leku po 4 miesiącach-3 latach leczenia, jak i po upływie 6-9 miesięcy po odstawieniu. Na obszarach dostatecznej podaży jodu zwykle rozwija się typ 2 indukowanej jodem nadczynności tarczycy, który dotyczy 3-5% leczonych.

OBJAWY

Z uwagi na przeciwadrenergiczne działanie amiodaronu należy liczyć się ze skąpoobjawowym obrazem klinicznym. Nadczynność tarczycy sugerują nawrotowe nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zaostrenie objawów choroby niedokrwiennej, spadek masy ciała, osłabienie mięśniowe, drżenie rąk czy stany lękowe. Wzrasta ryzyko zawału serca, udaru i arytmii komorowej.

ROZPOZNANIE

Do rozpoznania indukowanej amiodaronem nadczynności tarczycy pomocne jest stwierdzenie podwyższonego stężenia T_3 i fT_3 oraz obniżonego stężenia TSH. Stężenie T_4 jest, jak wspomniano mało przydatnym parametrem, z uwagi na wpływ leku na aktywność deiodynazy typu I i obwodowy metabolizm hormonów tarczycy. W przypadkach nadczynności typu 1 stwierdza się zwykle obecność wola rozlanego lub guzowatego, orbitopatii tarczycową, obecność przeciwciał p/tarczycowych zarówno anty TPO, anty Tg, jak i p/receptorowi TSH (TRAb). Typ 2 najczęściej przebiega bez wola, bez orbitopatii i bez przeciwciał tarczycowych. Rozróżnienie dwóch typów możliwe jest w oparciu o badania dodatkowe, wśród których szczególną przydatność wykazuje ocena wewnątrztarczycowego przepływu krwi metodą kolor Doppler. Badanie to pozwala w 80% przypadków ustalić typ nadczynności tarczycy. W typie 1 stwierdza się wzmożone ukrwienie gruczołu tarczycowego, w typie 2 brak ukrwienia. Kolejnym badaniem o potencjalnie dużej mocy diagnostycznej jest ocena jodochwytności tarczycy. W typie 1 jodochwytność tarczycy jest zachowana, ale T_{24} obniżona do 5-17%. W typie 2 jodochwytność tarczycy jest zahamowana i zwykle wynosi < 1-2%. W praktyce ocena jodochwytności tarczycy w wielu przypadkach nie jest przydatna do rozróżnienia nadczynności typu 1 od typu 2 i część autorów nie przywiązuje do niej dużej wagi. Podobnie coraz rzadziej w celach diagnostycznych korzysta się z oznaczenia stężenia interleukiny 6, cytokiny prozapalnej, której stężenie jest szczególnie wysokie w nadczynności typu 2 i podwyższone w typie 1. W badaniu cytologicznym tarczycy w przypadkach nadczynności typu 2 można spodziewać się nacieczenia limfocytarne-go. W każdym typie nadczynności wysokie jest stężenie tyreoglobuliny, białka produkowanego przez tyreocyty, którego stężenie wzrasta w każdym zaburzeniu budowy i czynności tarczycy. Użyteczne może być badanie scyntygraficzne tarczycy ^{99m}Tc MIBI ze stwierdzeniem prawidłowej lub zwiększonej jodochwytności w typie 1 i obniżonej w typie 2. Rozróżnienie typu 1 i typu 2 jest często trudne, ale o tyle uzasadnione, że wyodrębnienie umożliwi wdrożenie celowanego leczenia (tab. 1, 2, 3). Poza zasadniczymi dwoma typami nadczynności występuje także postać mieszana (typ 3) wynikająca zarówno z niekontrolowanej syntezy hormonów tarczycy, jak i destrukcji narządu.

LECZENIE

Potrzeba odstawienia amiodaronu w przypadkach indukowanej nadczynności tarczycy jest przez wielu autorów dyskutowana. Odstawienie nie będzie

jednoznaczne z brakiem wpływu na tarczycę, ponieważ z uwagi na długi okres półtrwania sięgający 100 dni jego działanie będzie utrzymywać się przez wiele miesięcy. Zwykle zaleca się odstawienie leku, ale równocześnie zwraca uwagę, że amiodaron chroni serce przed niekorzystnym wpływem nadmiaru hormonów tarczycy blokując receptory β -adrenergiczne oraz obniżając stężenie trijodotyroniny poprzez hamowanie konwersji T_4 do T_3 . W przypadku odstawienia chorzy zostają pozbawieni leku koniecznego do kontroli zagrożających życiu arytmii. Szereg doniesień wskazuje na zaostrożenie tyreotoksykozy po odstawieniu leku.

W typie 1, zwyczajowo zaleca się odstawienie amiodaronu i podanie leku blokującego syntezę hormonów tarczycy – tyreostatyku, w połączeniu z lekiem hamującym gromadzenie jodu w tarczycy i powodującym uwalnianie z tarczycy jodków nieorganicznych – nadchloranu. Stosowanie tiamazolu w dawce 30 mg/d i nadchloranu potasu w dawce 1 g/d przez 30 dni doprowadza zwykle do wyrównania czynności tarczycy. Stosowanie wysokich dawek nadchloranu, powyżej 1 g/d, długotrwałe powyżej 30 dni, wiąże się z ryzykiem poważnych objawów ubocznych, do których należy agranulocytoza, aplazja szpiku i niewydolność nerek. Za alternatywne postępowanie należy uznać stosowanie tyreostatyku łącznie z węglanem litu w dawce 900-1350 mg/d przez okres 4-6 tygodniu. Konieczne jest w tych przypadkach monitorowanie stężenia litu we krwi celem uniknięcia toksycznych stężeń. W przypadkach przewidywanej konieczności dalszego stosowania amiodaronu u chorych z nadczynnością typu 1 należy, po uzyskaniu eutyrezy, zaplanować dalsze etapy leczenia, polegające na eliminacji tkanki tarczycowej drogą radiojodoterapii lub operacji. Chorzy z nadczynnością tarczycy, u których kontynuowane jest leczenie amiodaronem wymagają

stałej podaży tyreostatyku. U chorych, u których odstawiono amiodaron, możliwość zakończenia podaży tyreostatyku, w oparciu o przesłanki teoretyczne, pojawia się po stwierdzeniu prawidłowego wydalania jodu z moczem. Następuje to po około 6-18 miesięcy.

W nadczynności tarczycy typ 2 uzasadnienie patogenetyczne znajduje sterydoterapia z uwagi na działanie p/zapalne i stabilizujące błonę komórkową. Dodatkowym korzystnym efektem glikokortykoidów jest hamowanie aktywności dejodynazy typu I. Zwykle zaleca się doustnie prednison w dawce wstępnej 40 mg/d stosowanej przez 7-14 dni, stopniową redukcję dawki i odstawienie po 3 miesiącach. Inny schemat leczenia podali autorzy włoscy Bogazzi F i wsp. w 2009 roku. Stosowali prednison w dawce 0,5 mg/kg przez 7-10 dni i stopniowo zmniejszali o 0,1 mg/kg co 7-15 dni, co pozwoliło uzyskać stan wyrównanej czynności tarczycy w ciągu 40 dni u 86% leczonych. Zestawili z grupą chorych z nadczynnością tarczycy typu 2 leczonych porównawczo tiamazolem w dawce 40 mg/d przez 40 dni. Stan wyrównania uzyskano w tej grupie tylko u 24% leczonych. Wyniki nie zaskoczyły autorów, nadczynność tarczycy będąca następstwem uszkodzenia tyreocytów nie reaguje na leki przeciwtarczycowe. Badania zostały podjęte z uwagi na dane statyczne wskazujące, że tylko 60% lekarzy w USA, 50% w Ameryce Łacińskiej i 46% w Europie decyduje się na stosowanie glikokortykoidów jako leków pierwszego rzutu w nadczynności tarczycy typu 2. Efekt leczenia daje się przewidzieć w oparciu o objętość wola i stężenie fT_4 przed rozpoczęciem leczenia nadczynności. Autorzy włoscy wykazali, że nie można liczyć na uzyskanie stanu wyrównanej czynności tarczycy w ciągu 30 dni leczenia u chorych dużym wolem (znormalizowana objętość $> 12 \text{ ml/m}^2$) i wysokim stężeniem wolnej tyroksyny ($> 50 \text{ pg/ml}$). Ten typ indukowanej amiodaronem nadczynności tarczycy jest z patogenetycznego punktu

Tabela 1. Wpływ amiodaronu na tarczycę.

Stan metaboliczny	Częstość występowania	Czas leczenia amiodaronem/odstawienia leku	Wyniki badań
eutyreozą	60-97%	< 3 mies. leczenia	T_3 -N, T_4 ↑, TSH↑
		> 3 mies. leczenia	T_3 -N, T_4 ↑, TSH-N lub ↓
nadczynność	3-15%	3 mies.-4 lat leczenia do 6 mies. po odstawieniu	T_3 ↑, TSH↓
niedoczynność	0,75-15%	80% pierwszy rok leczenia	TSH↑, T_4 ↓, T_3 ↓

Tabela 2. Diagnostyka nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem.

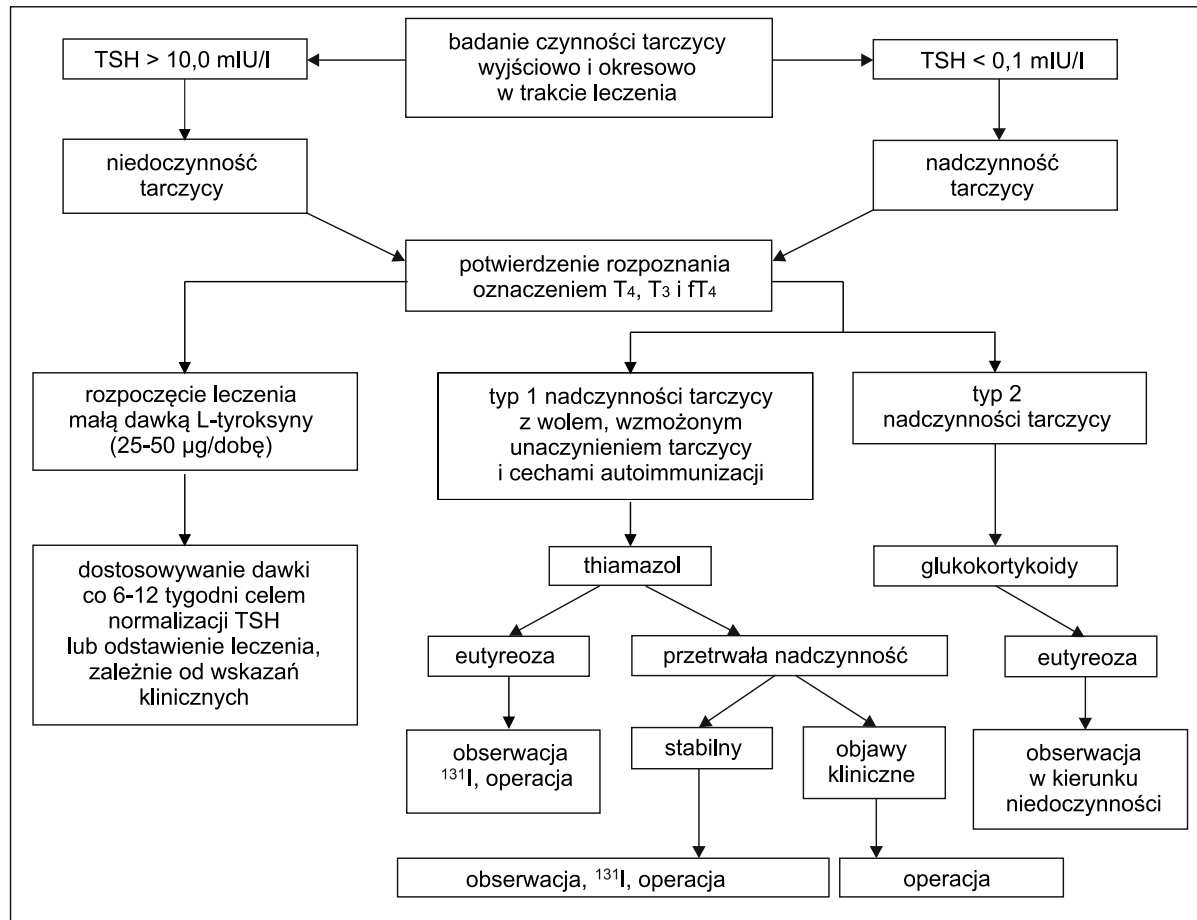
Parametr	Typ 1	Typ 2
pierwotna choroba tarczycy	tak	nie
usg tarczycy	wole mięsiste lub guzowate	prawidłowe lub mała tarczyca
przepływ tarczycowy	wzmoczony	brak
jodochwytność T_{24}	niski/prawidłowy/wysoki	niski < 3%, brak
MIBI	retencja w tarczycy	brak retencji
p/c tarczycowe	czasami obecne	zwykle nieobecne
patogeneza	zwiększona synteza T_4 i T_3	zwiększone uwolnienie T_4 i T_3 na skutek destrukcji tarczycy
samoistna remisja	nie	możliwa
leczenie	tyreostatyk, KCLO4	glukokortykoidy
następowa niedoczynność	mało prawdopodobna	możliwa

widzenia samoograniczający się, a w procesie zdrowienia może dojść do niedoczynności tarczycy. Z uwagi na ryzyko kardiologiczne wydaje się jednak uzasadnione zastosowanie prednisonu, a brak stanu wyrównania po wielotygodniowym leczeniu zachowawczym może stanowić wskazanie do operacji tarczycy po przygotowaniu kwasem iopanowym. W typie 2 nadczynności, po uzyskaniu stanu wyrównania, nie ma konieczności eliminowania tkanki tarczycowej. Jak wspomniano, w fazie zdrowienia może wystąpić niedoczynność tarczycy, a nawroty nadczynności tego typu, nawet po ponownym zastosowaniu amiodaronu są notowane sporadycznie. W przypadkach mieszanej patogenezy nadczynności tarczycy uzasadnienie znajduje leczenie skojarzone, polegające na stosowaniu zarówno tyreostatyku, nadchlóranu, jak i prednisonu (ryc. 2).

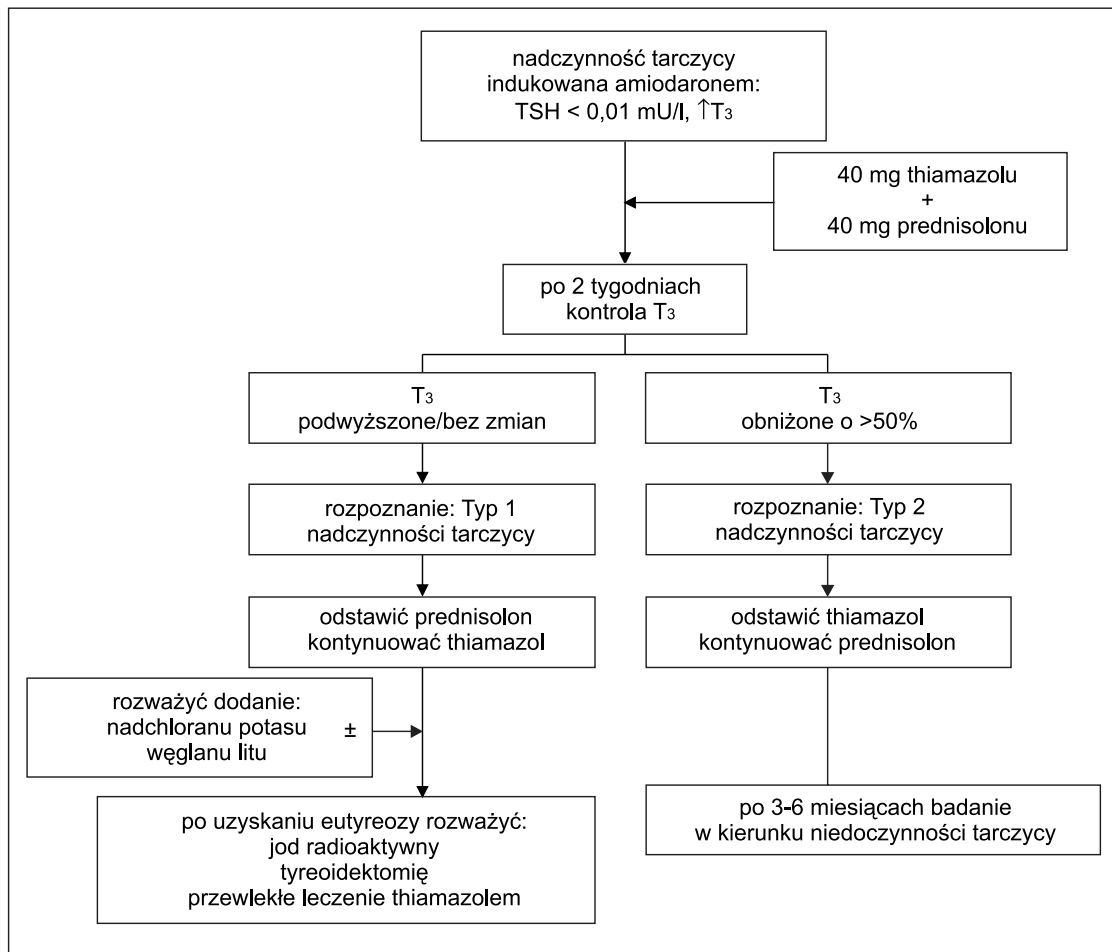
Z uwagi na trudności we wstępnym wyodrębnieniu typów nadczynności przydatny może okazać się schemat postępowania sugerujący rozpoczęcie leczenia od równoczesnej podaży tyreostatyku i prednisonu przez okres 2 tygodni, następnie kontrolę stężenia T_3 / fT_3 i w zależności od reakcji na leczenie decyzyja co do kontynuowania tylko kortykoterapii lub stosowania tylko tyreostatyku (ryc. 3). Nie wszyscy chorzy z indukowaną amiodaronem nadczynnością tarczycy reagują pomyślnie na leczenie farmakologiczne. Wielomiesięczne utrzymywanie się nadczynności jest w tych przypadkach wskazaniem

do operacji tarczycy. Współcześnie operacja tarczycy w stanie metabolicznym hipertyreozy jest akceptowanym sposobem leczenia wobec wyczerpania skuteczności metod zachowawczych. Należy dodać, że nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem nie można z reguły leczyć radiojodem z powodu niskiej jodochwytności tarczycy. Pojedyncze doniesienia wskazują na skuteczność radiojodoterapii po zastosowaniu rhTSH podanego celem zwiększenia jodochwytności tarczycy.

Od lipca 2009 roku FDA zarejestrowało inną pochodną benzofuranu, dronedaron do leczenia migotania przedsionków. Część cząsteczki dronedaronu ma strukturę podobną do amiodaronu, ale nie zawiera jodu. Charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania sięgającym 30 godzin. Szereg wielośrodkowych badań oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dronedaronem. Dronedaron i jego metabolit debutyldronedaron w badaniach *in vivo* hamuje wiązanie T_3 z receptorem jądrowym. Nie stwierdzono jednak istotnego wpływu leku na czynność tarczycy. Nadczynność notowano u 8,4% leczonych w porównaniu z 14,1% w grupie placebo, natomiast niedoczynność w 5,5% w porównaniu z 3,5% w grupie placebo. Współcześnie prowadzone są badania nad inną pochodną benzofuranu, nie zawierającą jodu, celivaronem, który wykazuje cechy leku antyarytmicznego I, II, III i IV grupy i prawdopodobnie nie wywiera niekorzystnego wpływu na tarczycę.



Ryc. 2. Algorytm zaburzeń czynności tarczycy indukowanej amiodaronem (wg Cohen-Lehman, Nat Rev Endocrinol, 2010).



Ryc. 3. Sugerowany algorytm postępowania w nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem (wg Han TS, Clin Endocrinol 2009).

ETIOPTOGENEZA NIEDOCZYNNOCI TARCZYCY INDUKOWANEJ AMIODARONEM

Niedoczynność tarczycy indukowana amiodaronem jest następstwem braku mechanizmu adaptacji do nadmiaru jodu i wewnątrztarczycowego zablokowania organifikacji jodu. Najczęściej rozwija się u chorych, u których wyjściowo stwierdza się obecność p/ciał tarczycowych. Amiodaron może przyspieszyć wystąpienie niedoczynności w naturalnym przebiegu choroby Hashimoto prowadząc do indukowanego jodem uszkodzenia tyrocytów.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Stwierdzana jest przede wszystkim na obszarach dostatecznej podaży jodu, częściej u kobiet niż u mężczyzn (stosunek 1,5:1). Rozwija się w czasie leczenia, zwykle nie później niż po 18 miesiącach od włączenia leku. Odsetek jawnej niedoczynności, do której zaliczane są przypadki ze stężeniem TSH > 10 mU/l dotyczy około 5% leczonych na obszarach małej podaży i 13-20% w regionach dużej podaży jodu. Podawanie amiodaronu w ciąży może prowadzić do niedoczynności tarczycy u płodu. W grupie 64 kobiet ciężarnych leczonych amiodaronem u 11 (17%) noworodków wystąpiła przejściowa niedoczynność tarczycy, przy czym u 2 współistniała z wolem.

OBJAWY

Obraz kliniczny jest podobny do niedoczynności spowodowanej innymi przyczynami. Zwykle objawy pojawiają się w pierwszych 18 miesiącach leczenia amiodaronem. Należą do nich zmęczenie, senność, nietolerancja zimna i sucha skóra.

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie ustalane jest często w oparciu o kontrolne badanie TSH w czasie leczenia. Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się stwierdzając podwyższone stężenie TSH i obniżone fT_4 . Stężenie fT_3 nie ma mocy diagnostycznej, może być jak wspomniano obniżone także u chorych w stanie eutyreozy.

LECZENIE

Odstawienie amiodaronu może prowadzić do ustąpienia niedoczynności tylko u chorych, u których nie współistnieje autoimmunizacyjna choroba tarczycy. W przypadkach obecności p/ciał tarczycowych oraz wola nie spodziewamy się po odstawieniu amiodaronu samistnego ustąpienia niedoczynności i kwalifikujemy do leczenia. Zwykle leczenie polega na stosowaniu preparatu l-tyreoksyny bez konieczności odstawiania amiodaronu. W trakcie leczenia monitoruje się stężenie TSH i fT_4 . Celem leczenia jest uzyskanie normalizacji stężenia TSH i fT_4 .

Tabela 3. Różnicowanie przyczyn nadczynności tarczycy indukowanej amidarone.

Przydatność kliniczna	Typ 1	Typ 2
usg – obecność wola mięszonego/guzowatego	często tak	zwykle nie
przeciwciała tarczycowe TPO, TRAb	często obecne	często brak
interleukina 6	często w normie/powyżej	zwykle ponad 2-krotnie powyżej normy
wychwyt T ₂₄	> 3%	< 1%
korzystna odpowiedź na leczenie nadchlorałem potasu przez okres 8 tygodni	tak	nie
korzystna odpowiedź na sterydoterapię w ciągu 4 tygodni	nie	tak
następową niedoczynność	nie	tak

PIŚMIENNICTWO

- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al.: The effects of amidarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-254.
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al.: Effects of amidarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34-41.
- Daniels GH: Amiodarone – induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3-8.
- Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML et al.: Diagnosis and management of amidarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 494-502.
- Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E et al.: Proportion of type 1 and type 2 amidarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 533-537.
- Bogazzi F, Bartalena L, Tomisi L et al.: Glucocorticoid response in amidarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556-562.
- Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al.: Diagnosis and management of amidarone – induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 812-818.
- Bogazzi F, Tomisi L, Rossi G et al.: Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amidarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757-3762.
- Franzese CB, Fan CY, Stack Jr BC: Surgical management of amidarone – induced thyrotoxicosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 565-570.
- Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C et al.: Treatment of type II amidarone – induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1999-2002.
- Han T.S, Williams GR, Vanderpump MPJ: Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 2-13.
- Basaria S, Cooper DS: Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706.
- Batcher EL, Tang XC, Singh BN et al.: Thyroid function abnormalities during amidarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007; 120: 880.
- Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E: Effects of amidarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE: The effects of amidarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240.
- Yiu KH, Jim MH, Siu CW et al.: Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 109.
- O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T: Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 533.
- Eaton SE, Euinton HA, Newman CM et al.: Clinical experience of amidarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 33.
- Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E et al.: Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amidarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 635.
- Piga M, Cocco MC, Serra A et al.: The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amidarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 423.
- Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD: Successful treatment of amidarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E: Approach to the patient with amidarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529.
- Hermida JS, Jarry G, Tchong E et al.: Radioiodine ablation of the thyroid to allow the reintroduction of amidarone treatment in patients with a prior history of amidarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 2004; 116: 345.
- Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al.: Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amidarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1114.
- Houghton SG, Farley DR, Brennan MD et al.: Surgical management of amidarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004; 28: 1083.
- Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G et al.: Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amidarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757.
- Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al.: Glucocorticoid response in amidarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556.

otrzymano/received: 03.10.2012

zaakceptowano/accepted: 31.10.2012

Adres/address:

*Helena Jastrzębska

Klinika Endokrynologii CMKP,

Szpital Bielański

ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

tel./fax: +48 (22) 834-31-31

e-mail: helena@cmkp.edu.pl