

Received: 2004.01.29

Accepted: 2004.03.30

Published: 2004.04.20

Amiodaron a tarczycza

Amiodarone and thyroid

Grażyna Bednarek-Tupikowska¹, Alicja Filus¹, Justyna Kuliczowska¹,
Jarosław Bugajski²

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Szpital św. Elżbiety w Białej

Streszczenie

Amiodaron jest lekiem zawierającym w swojej cząsteczce dużo jodu. Stosowany przewlekłe może powodować zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy i/lub jawne zaburzenia czynności tego gruczołu. Powoduje wzrost stężenia w surowicy wolej tyroksyny (fT4), rewers trójjodotyroniny (rT3) i tyreotropiny (TSH) oraz zmniejszenie stężenia wolnej trójjodotyroniny (fT3) bez zaburzeń funkcji tarczycy.

U niektórych osób może indukować nadczynność (AIT) lub niedoczynność (AIH) tarczycy. AIT pojawia się częściej w regionach o małej podaży jodu. Nadmiar jodu może nasilać syntezę hormonów – typ I AIT lub powodować zapalenie i destrukcję tyreocytów z następowym uwolnieniem nadmiaru hormonów – typ II AIT. Występuje także typ mieszany AIT.

W leczeniu typu I AIT stosuje się tyreostatyki same lub w połączeniu z nadchlorem potasu, w typie II AIT – glikokortykosteroidy, natomiast w typie mieszanym – powyższe leki razem. W terapii AIT wymagana jest często także strumektomia – po ustąpieniu tyreotoksykozy lub leczenie radiojodem – po powrocie jodochwytności.

AIH przeważa częściej na terenach bogatych w jod. Wymaga substytucji L-tyroksyną. Może ustąpić samoistnie. Możliwa jest jednoczesna terapia amiodaronem i L-tyroksyną, choć najlepiej jest odstawić amiodaron.

Podanie amiodaronu wymaga wstępnej oceny czynności tarczycy, przeciwciał przeciw-tarczycowych, badań obrazowych tarczycy i ich kontroli co pół roku.

Słowa kluczowe:

**amiodaron • tarczycza • tyreotoksykoza indukowana amiodaronem •
niedoczynność tarczycy indukowana amiodaronem**

Summary

Amiodarone is an iodine-rich drug. Its chronic administration may lead to disturbances in thyroid hormone metabolism and/or overt gland dysfunction. It causes an increased in serum fT4, rT3, and TSH concentrations and a decreased serum level of fT3 without thyroid dysfunction. Amiodarone may induce thyrotoxicosis (AIT – Amiodarone-induced thyrotoxicosis) or hypothyroidism (AIH – Amiodarone-induced hypothyroidism) in some persons.

AIT occurs more frequently in areas with low iodine intake. The excess iodine contributes to excessive thyroid hormone synthesis-type I AIT or may lead to thyroiditis and a destructive process of thyroid follicular cells, resulting in excess thyroid hormone release-type II AIT. The mixed form of AIT also occurs.

Type I AIT should be treated with antithyroid drugs alone or in association with potassium perchlorate, type II AIT benefits from treatment with glucocorticoids, whereas the mixed form of AIT is most effectively treated with a combination of thionamides, potassium perchlorate, and glucocorticoids. AIT often requires thyroidectomy after restoration of euthyroidism or radioiodine therapy, provided that 24-h thyroid radioactive iodine uptake values permit.



AIH prevails in areas with high dietary iodine intake. It requires a discontinuation of amiodarone therapy and thyroid hormone (levothyroxine) replacement. It can remit spontaneously. Amiodarone and L-thyroxine therapy is also possible.

Baseline thyroid function tests, thyroid antibodies, and imaging examinations such as thyroid ultrasound on initial evaluation and follow-ups every 6 months must be carefully monitored before starting amiodarone therapy.

Key words: amiodarone • thyroid • amiodarone induced thyrotoxicosis • amiodarone induced hypothyroidism

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/5449.pdf

Word count: 6295

Tables: –

Figures: –

References: 43

Adres autorki: dr hab. n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: tupikowska@pf.pl

BUDOWA I FARMAKOKINETYKA AMIODARONU

Amiodaron jest jodowaną pochodną benzofuranu zawierającą w swojej cząsteczce dwa atomy jodu [17]. Strukturalny wzór cząsteczki leku przypomina budowę hormonu tarczycy – tyroksyny (T₄). W 200 miligramowej tabletkie tego preparatu aż 75 mg stanowi jod [17].

Metabolizm leku dostarcza 7–21 mg jodu na dobę, co przy dobowym zapotrzebowaniu na jod wynoszącym średnio 150–200 mikrogramów, przekracza wielokrotnie, bo aż 50 do 100 razy zapotrzebowanie na ten pierwiastek. Podczas leczenia następuje wyraźny wzrost wydalenia jodu z moczem [29].

Lek wchłania się wolno z przewodu pokarmowego i w różnym stopniu u poszczególnych chorych. Wykazuje niewielką biodostępność wahającą się między 35 a 65%, średnio około 50% oraz dużą objętość dystrybucji [1, 24,30]. Ulega rozmieszczeniu w trzech przedziałach: centralnym czyli wewnątrznaczyniowym, obwodowym, który stanowią niemal wszystkie narządy i głębokim, jakim jest tkanka tłuszczowa. Do niej lek przenika przez wiele tygodni, a nawet miesiący uzyskując stan wysycenia [21]. Duże stężenia leku stwierdzano także w szpiku kostnym [21].

Metabolizm amiodaronu nie został w pełni poznany. Wiadomo jedynie, że w komórkach wątroby ulega on przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu mono-N-deethyloamiodaronu (MDEA) mającego właściwości związku macierzystego, który następnie jest szybko rozkładany do innych, w większości nieznanach produktów [19]. W badaniach przeprowadzonych u ssaków wykazano, że MDEA jest hydroksylowany do kolejnego, drugorzędowego metabolitu – [2-(3-hydroksybutyl)-3-[4-(3-ethylamino-1-oksapropyl)-3, 5-dijodobenzoyl]-benzofuranu, którego właściwości nie zostały jeszcze dokładnie zbadane [19].

Kolejną, istotną z klinicznego punktu widzenia, cechą amiodaronu jest długi okres biologicznego półtrwania wynoszący od 2 tygodni do ponad 3 miesięcy, zwykle około

52 dni [8, 13,17,22]. Z tym wiąże się możliwość wystąpienia lub utrzymywania następstw działania leku długo po zaprzestaniu terapii. Ze względu na długi okres biologicznego półtrwania dawkowanie amiodaronu musi być skrupulatnie kontrolowane. Należy stosować efektywne, ale jak najmniejsze dawki leku, aby zapobiec pojawieniu się niebezpiecznych dla zdrowia zaburzeń w funkcjonowaniu wielu narządów.

WSKAZANIA DO LECZENIA AMIODARONEM

Amiodaron jest lekiem przeciwartmicznym zaliczanym według klasyfikacji Vaughana Williamsa do klasy III leków przeciwartmicznych [42]. Stosowany jest głównie w przerywaniu i zapobieganiu nawrotom komorowych, nadkomorowych i przedsionkowo-komorowych zaburzeń rytmu serca [15,20,36]. Lek ten odgrywa dużą rolę w profilaktyce nagłych zgonów kardiogennych [24,25]. Zmniejsza niebezpieczeństwo wystąpienia nagłej śmierci sercowej wywołanej zaburzeniami rytmu serca w populacji dużego ryzyka, szczególnie u osób po przebytych zawałach mięśnia sercowego [24].

Działanie przeciwartmiczne amiodaronu związane jest z wydłużaniem okresu repolaryzacji, refrakcji i czasu trwania potencjału czynnościowego we wszystkich włóknach mięśnia sercowego, a także w drogach dodatkowych [42]. W konsekwencji dochodzi do zwolnienia automatyzmu węzła zatokowego i ośrodków zastępczych. Proces ten uwarunkowany jest blokowaniem przez amiodaron kanałów potasowych. Ta cecha w głównej mierze zadecydowała o zaliczeniu amiodaronu do klasy III leków przeciwartmicznych [42].

Lek ma jeszcze wiele innych właściwości charakterystycznych dla leków przeciwartmicznych z pozostałych grup. Umiarkowanie blokuje wpływ na szybki kanał sodowy, co stanowi cechę leków przeciwartmicznych klasy I [13,24,42]. Odznacza się również zdolnością blokowania kanałów wapniowych, podobnie jak leki przeciwartmiczne klasy IV [13,24,42].

Amiodaron poza terapią zaburzeń rytmu serca wykazuje jeszcze inne wielostronne działanie na układ krążenia. Blokując między innymi receptory alfa-adrenergiczne, a także receptory beta-adrenergiczne, przez co działa rozkurczająco na błonę mięśniową naczyń wieńcowych i obwodowych [24]. Ten relaksujący wpływ na naczynia, prowadzący do zmniejszenia naczyniowego oporu obwodowego i zwiększenia przepływu wieńcowego, bywa wykorzystywany w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Amiodaron wykazuje również niewielkie działanie inotropowe ujemne, przez co jest niekiedy stosowany w leczeniu zastoinowej niewydolności krążenia [20,24].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE AMIODARONU

Amiodaron, mimo korzystnego działania na układ krążenia, nie jest lekiem w pełni bezpiecznym. Podczas leczenia może wystąpić wiele działań niepożądanych. Wynikają one z różnorodnych mechanizmów działania leku, a także są uzależnione od sposobu jego podawania. Nasilają się wraz z trwaniem terapii. Niepożądane skutki terapii różnią się w przypadku doraźnego, dożylnego podania leku, od tych, które pojawiają się w czasie przewlekłego leczenia. Niekorzystne efekty elektrofizjologiczne, będące następstwem przyjmowania amiodaronu występują stosunkowo rzadko, w związku z tym ryzyko działania proarytmicznego leku jest stosunkowo niewielkie. Ryzyko to wzrasta w razie stosowania polipragmatyzacji, kiedy to istnieje duże prawdopodobieństwo interakcji amiodaronu z pozostałymi lekami przeciwarrytmicznymi lub innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Najczęściej pojawiają się bradykardia i zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Może wystąpić również hipotonia, ale zwykle tylko w przypadku podawania leku dożylnie [24].

Największym niebezpieczeństwem w przewlekłej terapii amiodaronem jest możliwość wystąpienia wielu powikłań dotyczących różnych narządów. U niektórych pacjentów już na początku leczenia mogą się pojawić dolegliwości związane z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty, brak łaknienia, zaparcie [24]. Nie są to jednak groźne powikłania wymagające natychmiastowego odstawienia leku.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym stosowania amiodaronu jest jego toksyczny wpływ na układ oddechowyy [23]. Początkowo objawia się śródmiąższowym zapaleniem, a następnie zwłóknieniem płuc, co może prowadzić do zgonu pacjenta. Lek ponadto odkłada się w postaci mikrocząstek w rogówce powodując zaćmę i zaburzenia widzenia [37]. Po podaniu amiodaronu dosyć często obserwowano nadwrażliwość skóry na słońce [29].

Pod wpływem działania leku może dochodzić również do rozwoju zaburzeń neurologicznych w postaci ataksji, drżenia i obwodowej neuropatii [29]. U niektórych chorych stwierdzano zaburzenia czynności wątroby objawiające się między innymi zwiększonym stężeniem aminotransferaz [29]. Do najrzadziej występujących powikłań po wprowadzeniu do leczenia amiodaronu należą zapalenie jądra oraz ginekomastia [29].

Jednymi z najważniejszych i częstych niekorzystnych następstw przewlekłej terapii amiodaronem są zaburzenia czynności tarczycy [24,29]. Wpływ amiodaronu na tarczycę wynika z jego specyficznej budowy chemicznej i farmakokinetyki. Częstość występowania objawów niepożądanych wynikających z wpływu leku na czynność tarczycy jest różnie oceniana przez różnych badaczy [22,24,29]. Pojawienie się ich przysparza wielu problemów diagnostycznych i terapeutycznych, zarówno w praktyce kardiologów, lekarzy rodzinnych leczących amiodaronem, jak i endokrynologów, przez co wpływ amiodaronu na tarczycę jest wart szczególnego poznania.

WPLYW AMIODARONU NA TARCZYCĘ

Wśród opisywanych objawów niepożądanych stosowania amiodaronu poważne następstwa kliniczne wynikają z jego wpływu na gruczoł tarczowy [29].

Oddziaływanie amiodaronu na tarczycę jest złożone i odbywa się za pośrednictwem kilku mechanizmów. Jednym z najważniejszych jest uwalnianie dużej ilości jodu z cząsteczki leku. Nadmiar tego pierwiastka działa immunogennie sprzyjając wystąpieniu chorób o charakterze autoimmunologicznym i zapalnym. Sam amiodaron również wykazuje działanie immunogenne i prozapalne [22,29]. Wykazano, że u osób, które są genetycznie predysponowane do występowania schorzeń autoimmunologicznych, a szczególnie u tych, u których przed leczeniem stwierdzano obecność przeciwciał przeciw tarczycy, częściej dochodzi do ujawnienia się chorób autoimmunologicznych tarczycy [17,22,29].

Amiodaron, a także jego metabolit, który osiąga w tarczycy większe stężenie niż sam lek, mogą uszkadzać tarczycę także poprzez inny mechanizm, na przykład toksyczne uszkodzenie tyreocytów.

Produkt przemiany metabolicznej amiodaronu wykazujący większą cytotoxyczność niż związek macierzysty silnie wiąże się z fosfolipidami lizosomów, powodując ich oporność na działanie enzymatyczne fosfolipaz [19,29]. Efektem tych zaburzeń jest uszkodzenie tyreocytów z towarzyszącą martwicą, nagromadzeniem lipofuscyny i nacieczeniem przez makrofagi [29].

Podobne zmiany degeneracyjne zachodzą nie tylko w tarczycy, ale także mogą się pojawić w innych narządach, między innymi w wątrobie, płucach, skórze, rogówce, nerwach obwodowych, a nawet w leukocytach krwi. Nasilenie ich jest tym większe, im dłużej trwa leczenie amiodaronem [29].

Kolejnym mechanizmem, za pośrednictwem którego amiodaron oddziałuje na tarczycę, jest hamowanie aktywności enzymu 5'-dejdodyazy typu I, która katalizuje obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójjodotyroniny (T3) [6, 17,22,29]. W następstwie dochodzi do wzrostu stężenia T4 i zmniejszenia stężenia T3 w surowicy. Analogiczne działanie hamujące aktywność 5'-dejdodyazy w przysadce powoduje hamowanie syntezy T3, której niedobór powoduje za pośrednictwem ujemnego sprzężenia zwrotnego wzrost uwalniania TSH, czego następstwem



jest wzrost stężenia TSH w surowicy podczas leczenia przeciwaritmicznego amiodaronem [29].

Inny punkt uchwytu działania amiodaronu na tarczycę jest związany z podobieństwem budowy leku i jego głównego metabolitu – MDEA do T4, co w konsekwencji prowadzi do konkurencji w wiązaniu z receptorami hormonów tarczycy. Amiodaron i jego metabolit blokują receptor jądrowy hormonów tarczycy. Mechanizm ten przyczynia się też do działania przeciwaritmicznego amiodaronu, gdyż blokuje wpływ hormonów tarczycy na serce [29,32, 35]. Amiodaron i MDEA, gromadząc się w dużych stężeniach w tkankach, szczególnie w sercu i wątrobie, mogą wywoływać stan podobny do tego jaki występuje w niedoczynności tarczycy – ‘hypothyroid like’ [29].

Znaczna większość pacjentów przyjmujących amiodaron pozostaje w stanie eutyreozy.

U części leczonych (nawet do 20%) dochodzi do rozwoju jawnych klinicznie zaburzeń funkcji tarczycy w postaci jej niedoczynności lub nadczynności [6, 24,29,31].

Gruczoł tarczowy jest wyposażony w mechanizmy obronne chroniące go przed nadmiernym napływem jodu, tzw. mechanizm Wolffa-Chaikoffa oraz przeciwny mechanizm – omijania efektu Wolffa-Chaikoffa, tzw. „escape phenomenon“ [22].

Nadmierna podaż jodu prowadzi w mechanizmie Wolffa-Chaikoffa do zahamowania syntezy i uwalniania hormonów tarczycy. Natomiast w mechanizmie adaptacyjnym omijania efektu Wolffa-Chaikoffa zahamowanie tworzenia i uwalniania tych hormonów do krążenia przez nadmiar jodu stopniowo znika. W stanach, w których uszkodzony jest mechanizm omijający efekt Wolffa-Chaikoffa, dochodzi do upośledzenia syntezy hormonów tarczycy i rozwoju niedoczynności [17,22]. U osób z upośledzonym mechanizmem adaptacji do nadmiaru jodu (efekt Wolffa-Chaikoffa) może dojść do nadmiernego wytwarzania hormonów tarczycy i wystąpienia nadczynności [17].

INTERPRETACJA WYNIKÓW OZNACZEŃ PARAMETRÓW CZYNNOŚCI TARCZYCY U CHORYCH LECZONYCH AMIODARONEM

Amiodaron może powodować zmiany wartości oznaczanych stężeń hormonów tarczycy i tyreotropiny (TSH) w surowicy bez wywoływania rzeczywistych zaburzeń czynności gruczołu. Zaburzenia te częściej pojawiają się u osób, u których przed podjęciem terapii przeciwaritmicznej istniała choroba tarczycy.

Zmiany w wynikach badań hormonalnych osi przysadka-tarczyca stwierdza się u większości leczonych amiodaronem. Wynikają one z hamowania aktywności, zależnej od NADPH 5'-dejodynazy typu I, enzymu który katalizuje odłączenie atomu jodu z zewnętrznego pierścienia T4 i tworzenie T3 oraz z zewnętrznego pierścienia odwrotnej trójiodotyroniny (rewers T3 – rT3), w wyniku czego powstaje 3, 3' diiodotyronina [29]. W konsekwencji większość pacjentów poddanych terapii amiodaronem, mimo wyrównanej czynności tarczycy, ma charakterystyczne wyniki badań hormonalnych. Stwierdza się

zwiększone stężenie T4 do górnej granicy normy lub nawet nieco powyżej, zmniejszone stężenie T3 do dolnej granicy normy lub nieco poniżej oraz zwiększone stężenie rT3 [17,22,27,29]. Zmienione jest zwykle także stężenie TSH, które częściej jest zwiększone lub sporadycznie może być również zmniejszone. Zmniejszone stężenie TSH w surowicy może być następstwem tego, że amiodaron i jego metabolit MDEA łącząc się z receptorem hormonów tarczycy w przysadce mogą działać jak hormony tarczycy, a to może zmniejszać wydzielanie TSH. Obserwowany częściej wzrost stężenia TSH wynika z hamowania przez amiodaron lub produkty jego przemiany aktywności enzymu 5'-dejodynazy typu II, biorącej udział w konwersji T4 do T3 w przysadce mózgowej. Czynnikiem hamującym wydzielanie TSH w przysadce jest głównie T3, dlatego jej niedobór zwiększa uwalnianie TSH. Wzrost stężenia TSH często jako pierwszy pojawia się w pierwszych dniach terapii antyarytmicznej [29]. Niektórzy podają, że jeżeli dzienna dawka amiodaronu nie przekracza 200–400 mg, to najczęściej stężenie TSH w surowicy jest prawidłowe [29].

Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia TSH może też odzwierciedlać wystąpienie subklinicznej hipo- lub hipertyreoz, co wymaga częstszej i bardziej wnikliwej diagnostyki chorego pod kątem wystąpienia jawnych zaburzeń czynności gruczołu i konieczności włączenia stosownej terapii. U większości chorych długotrwale leczonych amiodaronem stężenia hormonów tarczycy i TSH w kontrolnie wykonywanych testach diagnostycznych kształtują się w granicach normy lub nieznacznie ją przekraczają i nie towarzyszą im zwykle kliniczne objawy zaburzenia czynności tarczycy.

Zaleca się, aby wszyscy chorzy przyjmujący amiodaron mieli monitorowaną czynność tarczycy. Optymalnym postępowaniem jest ocena parametrów klinicznych, hormonalnych i wykonanie badań obrazowych tarczycy przed włączeniem leku, a następnie co pół roku lub częściej w razie wystąpienia zaburzeń [29]. Umiejętność interpretacji wyników oznaczeń hormonalnych u chorych leczonych amiodaronem pozwala uniknąć błędnych decyzji diagnostycznych i terapeutycznych.

Terapia amiodaronem powoduje nie tylko opisane wyżej bezobjawowe zmiany w stężeniach hormonów tarczycy, ale także może być przyczyną wystąpienia jawnych klinicznie zaburzeń czynności gruczołu, zarówno nadczynności jak i niedoczynności, szczególnie u osób predysponowanych do występowania schorzeń autoimmunologicznych tarczycy, jak i tych z wolem guzowatym [8, 10,16,17,27,29].

NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY INDUKOWANA AMIODARONEM

Tyreotoksykoza wywołana stosowaniem amiodaronu (amiodarone-induced thyrotoxicosis - AIT) występuje najczęściej u ludzi zamieszkujących na obszarach o niedostatecznej podaży jodu w diecie, np.: w Polsce, Niemczech i innych krajach Europy Środkowej. W krajach o dostatecznej lub nadmiernej podaży jodu, jak np. w Stanach Zjednoczonych, Japonii, częściej po amiodaronie pojawia się niedoczynność tarczycy (amiodarone-induced hypothyroidism – AIH) [29].

Częstość występowania jawnych klinicznie zaburzeń czynności tarczycy po amiodaronie jest różnie oceniana przez różnych badaczy. Bez względu na wielkość podaży jodu autorzy podają, że zaburzenia czynności tarczycy występują u 1 do 32% osób leczonych amiodaronem. Nadczynność stwierdza się u 1 do 23%, a niedoczynność u 1 do 32% leczonych [29]. AIT występuje 3 razy częściej u mężczyzn [29].

Czas wystąpienia nadczynności tarczycy od włączenia amiodaronu bywa różny. AIT może się pojawić tuż po rozpoczęciu terapii przeciwartymicznej, bądź dopiero po wielu latach jej stosowania. Przeciętny czas od zastosowania leku do pojawienia się pierwszych objawów nadczynności wynosi średnio 3 lata [29]. Niekiedy objawy tyreotoksykozy pojawiają się dopiero po zakończeniu terapii przeciwartymicznej, zwykle po kilku miesiącach, a zdarza się nawet, że po 2 latach od zaprzestania podawania amiodaronu. Wynika to z dużej kumulacji leku i jego metabolitów w tkankach oraz bardzo wolnego uwalniania się z nich.

Patomechanizm AIT nie został ostatecznie poznany. Ze względu na mechanizm rozwoju tyreotoksykozy, a tym samym rodzaj leczenia wyróżnia się dwa typy AIT.

Typ I AIT jest następstwem nadmiernej podaży jodu uwolnionego z cząsteczek amiodaronu i w konsekwencji zwiększonej syntezy i wydzielania hormonów tarczycy do krwi. Częściej występuje u osób z wcześniej istniejącą chorobą tarczycy, taką jak wole guzowate lub mięszone [6, 8, 16, 22, 27, 32, 36]. Dochodzi do ujawnienia się choroby Gravesa-Basedowa lub uczynienia wcześniej istniejących guzów autonomicznych. Nieprawidłowy gruczoł tarczycowy, szczególnie u pacjentów z terenów niedoboru jodu może nie zaadaptować się do zwiększonej podaży tego pierwiastka, o czym świadczy nieadekwatnie podwyższona wartość 24-godzinne go wychwyty jodu przez tarczycę, mimo terapii amiodaronem [17, 29]. U chorych z AIT typu I pochodzących z terenów o dostatecznym lub nadmiernym zaopatrzeniu w jod wartości testu 24-godzinne go wychwyty jodu przez tarczycę są zwykle zmniejszone lub rzadziej prawidłowe.

Badaniem ultrasonograficznym metodą Dopplera obserwuje się często wzmożenie przepływu naczyniowego [43]. Dość często w tej postaci stwierdza się zwiększone stężenie przeciwciał przeciw tarczycowym. Stężenie markerów zapalenia we krwi, w tym szczególnie interleukiny 6 (IL-6) jest zwykle prawidłowe [3]. Jedynie w postaciach mieszanych AIT, wykazujących zarówno komponent immunologiczny, jak i zapalny stężenie IL-6 może być także zwiększone [3, 29].

Typ I AIT dobrze reaguje na leczenie tyreostatyczne i nadchloraanem potasu, nie wymaga podawania glikokortykosteroidów. Choroba kończy się zwykle powrotem do eutyreozy, nie obserwuje się wystąpienia niedoczynności tarczycy [5, 17, 19, 22].

Typ II AIT stanowi wynik procesu zapalnego mięszu tarczycy, co prowadzi do „wylania się” hormonów z uszkodzonych tyreocytów. W tym typie dominują procesy

uszkodzenia z powodu podostrego zapalenia tarczycy. Nasiloną destrukcją gruczołu w niektórych przypadkach może doprowadzić do reparacji przez zwłóknienie gruczołu i wystąpienia hipotyreozy. Typ II AIT częściej występuje u osób żyjących na terenach zasobnych w jod, zwykle bez wcześniejszej patologii tarczycy przed podjęciem terapii amiodaronem. Nie stwierdza się u nich zazwyczaj obecności przeciwciał przeciw tarczycowym w surowicy. Wychwyty jodu przez tarczycę jest niewielki. Test 24-godzinne go wychwyty jodu przez tarczycę jest obniżony, zwykle poniżej 2%, co ma znaczenie w rozpoznaniu różnicowym i wskazuje na typ II AIT. Stężenie cytokin zapalnych w tym typie AIT, a szczególnie IL-6 jest wyraźnie zwiększone [3, 29]. Cytokina ta stanowi istotny, ale nieswoisty marker procesu zapalnego i destrukcyjnego tarczycy. Jej stężenie we krwi wzrasta także po wszelkich zabiegach prowadzących do uszkodzenia gruczołu, a więc w przypadku podania jodu radioaktywnego, iniekcji etanolu do guzka tarczycy lub po biopsji. W podostrym zapaleniu tarczycy stężenie IL-6 jest wyraźnie zwiększone [33]. Prawidłowe lub tylko nieznacznie zwiększone stężenie IL-6 przemawia przeciwko istnieniu procesu destrukcyjnego jako przyczyny stwierdzonej nadczynności tarczycy.

Badaniem ultrasonograficznym u chorych z typem II AIT stwierdza się cechy świadczące o zapaleniu gruczołu, a w opcji dopplerowskiej zmniejszenie przepływu naczyniowego [14, 43].

Ten rodzaj tyreotoksykozy po amiodaronie nie reaguje na typową terapię tyreostatyczną, ani na terapię nadchloraanem potasu, ale wykazuje dobrą reakcję na leczenie przeciwzapalne glikokortykosteroidami [5, 10, 29].

Możliwość ujawnienia się jednej z dwóch postaci AIT jest uzależniona od wielu nieznanych do końca czynników, spośród których najważniejszym wydaje się stan gruczołu przed podjęciem terapii oraz zaopatrzenie w jod, tj. ilość jodu dostarczanego do organizmu w diecie. U chorych z wolem guzowatym lub z autoimmunologicznym uszkodzeniem tarczycy częściej rozwija się typ I AIT, zaś u osób z prawidłową tarczycą częściej rozwija się II typ AIT. Na terenach bogatych w jod stwierdza się głównie destrukcyjną, zapalną postać AIT [29].

Mechanizmy rozwoju nadczynności tarczycy wywołanej przyjmowaniem amiodaronu nie zawsze są łatwe do ustalenia i często nie można jednoznacznie określić typu AIT. Z tego względu wyodrębnia się dodatkowo mieszaną postać hipertyreozy po amiodaronie, która w różnym stopniu łączy cechy typu I i II AIT [6, 10, 27, 29].

Przebieg kliniczny tyreotoksykozy po amiodaronie często powoduje duże trudności w rozpoznaniu. Klasyczne objawy mogą nie występować lub mogą być niecharakterystyczne, co wynika głównie z antyadrenergicznego działania leku i hamowania konwersji obwodowej „słabej” T4 w „mocną” T3. Sygnałem świadczącym o wystąpieniu tyreotoksykozy jest najczęściej nawrót lub pojawienie się objawów upośledzenia czynności układu krążenia, mimo skutecznego do tej pory leczenia przeciwartymicznego amiodaronem. Pojawiają się zwykle epizody migotania przedsionków z tachyarytmią lub przedwczesne skurcze



komorowe albo inne zaburzenia rytmu z nadpobudliwością. Często dochodzi również do nasilenia się objawów choroby wieńcowej.

Tarczycza może być o prawidłowej wielkości lub powiększona, niebolesna lub bolesna. U osób z chorobą Gravesa-Basedowa mogą się pojawić cechy oftalmopatii. AIT może wystąpić u ludzi zarówno z wcześniej istniejącą chorobą tarczycy (głównie typ I AIT), jak i u tych bez choroby tego gruczołu (częściej typ II AIT) [16,29].

Rozpoznanie AIT i jego typów, zarówno na podstawie obrazu klinicznego, jak i badań dodatkowych bywa niekiedy bardzo trudne. Obraz kliniczny tyreotoksykozy jest często nietypowy, maskowany przyjmowaniem leku przeciwartymicznego, który działa między innymi antyadrenergicznie, zmniejszając objawy adrenergiczne indukowane tyreotoksykozą. Pomocne w rozpoznaniu są wyniki badań hormonalnych, charakteryzujące się wzrostem w surowicy stężenia wolnej T4 (fT4) i wolnej T3 (fT3) oraz zmniejszeniem, bądź całkowitą supresją TSH. Ze względu na możliwość istnienia zwiększonego stężenia T4 u leczonych amiodaronem bez współistniejących zaburzeń czynności tarczycy najbardziej pomocne w rozpoznaniu AIT jest oznaczanie stężenia fT3 [29]. Niektórzy autorzy sugerują, że w wątpliwych przypadkach największą wartość ma wynik testu z tyreoliberyną (thyreotropine releasing hormone – TRH), w którym obserwuje się brak odpowiedzi TSH na podany egzogenny TRH. Stwierdzono także, że nieprawidłowy wynik tego testu u ludzi bez jawnych zaburzeń czynności tarczycy stwierdzony przed leczeniem amiodaronem stanowi o dużym ryzyku rozwoju tyreotoksykozy podczas leczenia przeciwartymicznego [29].

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić możliwość wystąpienia zmian w wynikach oznaczeń hormonalnych, a szczególnie zwiększonego stężenia fT4 u leczonych amiodaronem bez współistnienia rzeczywistych zaburzeń czynności tarczycy.

Rozpoznanie AIT bywa także szczególnie trudne u pacjentów, u których współistnieją przewlekłe schorzenia innych narządów. Obecność ich może maskować objawy kliniczne wywołane tyreotoksykozą. Niektóre choroby przewlekłe mogą powodować zmiany w stężeniu hormonów tarczycy, najczęściej pod postacią tzw. „zespołu małego T3“ („low T3-syndrom“), co dodatkowo utrudnia biochemiczne potwierdzenie współistnienia zaburzeń czynności tarczycy.

U pacjentów z AIT obserwowano niekiedy zwiększone stężenie tyreoglobuliny (TG). Jednakże ze względu na nieswoistość tego parametru, którego stężenie może być zwiększone także u pacjentów z wolem na różnym tle, oznaczanie TG u chorych z AIT nie ma istotnego znaczenia dla rozpoznania.

Różnicowanie typu AIT opiera się w dużej mierze na wyniku oznaczenia stężenia IL-6 w surowicy. Bardzo duże jej stężenia towarzyszą zwykle typowi II AIT, a przy wartościach prawidłowych lub minimalnie zwiększonych rozpoznaje się zwykle typ I AIT. Obecność autoprzeciwciał

przeciwtarczycowych, a szczególnie antyperoksydazowych o wysokim mianie przemawia zwykle za typem I AIT.

W obrazie ultrasonograficznym tarczycy z AIT typu I często stwierdza się zmniejszoną echogeniczność i wzmożenie przepływu naczyniowego. W typie II AIT tarczycza wykazuje cechy destrukcji, może być różnych rozmiarów, często jest mała, z cechami włóknienia i zmniejszeniem przepływu naczyniowego. Mała wartość testu 24-godzinnego wychwyty jodu przez tarczycę (poniżej 2%) przemawia za typem II AIT. Różnicowanie obu typów AIT ma kardynalne znaczenie w wyborze najlepszej terapii i rokowaniu.

LECZENIE AIT

Optymalnym postępowaniem w obu typach AIT jest odstawienie amiodaronu. Jeśli jest to niemożliwe i leczenie amiodaronem będzie musiało być kontynuowane, mimo wystąpienia AIT, to zaleca się – po przywróceniu eutyreozы leczeniem farmakologicznym lub po zmniejszeniu nasilenia objawów tyreotoksykozy – całkowitą strumektomię, aby zapobiec nawrotowi AIT w przyszłości [7, 11,29].

Zaprzestanie podawania amiodaronu nie powoduje jednak ustąpienia AIT ze względu na wynikający z długiego biologicznego okresu półtrwania przedłużone działanie leku i jego długotrwałe uwalnianie się z depozytów tkankowych. Nagłe odstawienie amiodaronu może się wiązać ze wzrostem częstości zagrażających życiu zaburzeń czynności serca – „heart thyrotoxicosis“ [29,32]. Lek ten i jego aktywny metabolit powodują w sercu stan podobny do hipotyreozы, tzw. „hypothyroid-like“, przez co chronią one serce przed niekorzystnym wpływem nadmiaru hormonów tarczycy, a szczególnie przed ich arytmogennym działaniem [29].

Wybór optymalnej metody leczenia farmakologicznego zależy od stwierdzonego typu AIT, czy dominują objawy tyreotoksykozy czy objawy zapalenia i destrukcji gruczołu.

W leczeniu AIT typu I zasadniczym celem jest zablokowanie dalszego wbudowywania jodu do tyrozyn i w konsekwencji zahamowanie wzmożonego wytworzenia hormonów tarczycy. W związku z dużą zawartością jodu pochodzącego z amiodaronu gruczoł tarczycowy jest bardziej oporny na terapeutyczne dawki leków przeciwtarczycowych. Do osiągnięcia eutyreozы konieczna jest zatem często większa od konwencjonalnej dawka tyreostatyków sięgająca 40-60 mg, a niekiedy i więcej, lub propylotio-uracylu rzędu 600 mg lub więcej [17,22,29].

Drugim celem leczenia tyreotoksykozy wywołanej amiodaronem jest zahamowanie dalszego wnikania jodu do tarczycy z jednoczesnym wyczerpaniem wewnątrzgruczolowych magazynów tego pierwiastka. Poprawia to prawdopodobnie efektywność działania tyreostatyków umożliwia w przyszłości zastosowanie terapii radiojodem. W tym celu łączy się preparaty przeciwtarczycowe z lekami uniemożliwiającymi wnikanie jodków do wnętrza komórek tarczycy, zapobiegając tym samym kumulacji jodu w gruczole i potęgując działanie przeciwtarczycowe tyre-

ostatyków. Do leku tyreostatycznego dołącza się nadchloran potasowy KClO₄ w dawce około 1 g dziennie [29].

Wyniki wielu badań klinicznych potwierdziły, że tylko skojarzona terapia u większości pacjentów może skutecznie likwidować objawy AIT typu I i normalizować stężenia hormonów w surowicy [17,22,29]. Czas leczenia do osiągnięcia eutyreozy przy stosowaniu złożonego schematu terapii jest znacznie krótszy w porównaniu z czasem potrzebnym w konwencjonalnej terapii samymi preparatami tyreostatycznymi.

Leczenie nadchloranem potasu nie jest całkowicie bezpieczne, gdyż może on powodować liczne działania niepożądane, przede wszystkim uszkodzenie układu krwiotwórczego pod postacią niedokrwistości aplastycznej, trombocytopenii lub pancytopenii. Ryzyko tych powikłań rośnie wraz ze wzrostem dawki leku. Konieczne jest wykonywanie kontrolnych badań krwi obwodowej, przynajmniej co kilka tygodni, a w razie stwierdzenia niedokrwistości czy agranulocytozy należy bezwzględnie przerwać podawanie leku i zastosować odpowiednie postępowanie. Wymagany czas terapii wynosi 16–40 dni. Zbyt krótki okres leczenia nadchloranem potasu sprzyja nawrotowi tyreotoksykozy [29].

Niektórzy badacze podają, że efektywność terapii tyreostatycznej propylotiouracylem można poprawić dołączając do niego węglan litu w dawce dobowej 900–1350 mg przez 4–6 tygodni. Ten schemat leczenia prawdopodobnie znacznie skraca czas powrotu do eutyreozy [29]. Metoda ta wymaga jednak dalszych badań.

Po osiągnięciu eutyreozy i normalizacji wydalania jodu z moczem pacjenci z typem I AIT powinni zostać poddani leczeniu radykalnemu, albo radiojodem, jeśli wychwyty jodu wróci do wartości umożliwiających zastosowanie tej terapii, w przeciwnym wypadku tyreoidiektomii.

Leczenie radiojodem AIT typu I jest wskazane celem trwałego usunięcia nadczynności tarczycy i zapobieżenia jej nawrotom, szczególnie w przypadkach, które mogą wymagać ponownego włączenia amidarону. Terapia ¹³¹I jest zwykle w pierwszym okresie choroby niemożliwa ze względu na małą jodochwytność po amidarонie. Można ją zastosować dopiero później, przeważnie po kilku miesiącach, a czasem nawet po latach od odstawienia amidarону, gdy powróci odpowiednia jodochwytność. Można także przywrócić wymaganą jodochwytność za stosowaniem rekombinowanego ludzkiego TSH [29].

Całkowite wycięcie tarczycy stanowi niekiedy jedyną metodę leczenia u pacjentów opornych na farmakoterapię [11,18]. Jednakże leczenie to może być zastosowane dopiero po uprzednim przywróceniu eutyreozy lub znacznym zmniejszeniu objawów nadczynności metodami niekonwencjonalnymi. Zabieg u chorego z tyreotoksykozą zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca i przełomu hipermetabolicznego. Leczenie chirurgiczne, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwykle niesie ze sobą wysokie ryzyko kardiologiczne oraz poważne zagrożenie zdrowia i życia. Lekiem pomocnym w zmniejszaniu nadczynności lub przywróceniu eutyreozy

u chorych opornych na tyreostatyki może być kwas jopanowy (dawniej produkowany preparat Polognost i obecnie dostępne Holevid, Telepaque) [9]. Jest to substancja cieniująca, zawierająca organiczne połączenie jodu. Ma zdolność do zagęszczania się w żółci, przez co znalazła zastosowanie w rentgenodiagnostyce pęcherzyka żółciowego. Kwas jopanowy bywa używany w przywracaniu eutyreozy przed planowaną strumektomią w przypadkach nasilonej, opornej na inne leki AIT typu I. Preparat już po krótkim zastosowaniu powoduje redukcję stężenia T3 w surowicy, mniej natomiast wpływa na stężenie T4. Kwasu jopanowego nie stosuje się raczej u chorych z typem II AIT, gdyż sterydy są najbardziej skuteczną terapią [4, 5, 7, 9].

Plazmafereza pozwala na usunięcie nadmiaru hormonów tarczycy i może doprowadzić do zmniejszenia objawów tyreotoksykozy, ale poprawa jest zwykle krótkotrwała. Po pewnym czasie ponownie następuje nasilenie objawów tyreotoksykozy [29]. Ta postać terapii może być zastosowana niekiedy w przygotowaniu do strumektomii u chorych z AIT typu I opornych na leczenie farmakologiczne tyreostatykami.

Leczenie AIT typu II jest inne niż w typie I ze względu na odmienny patomechanizm powstawania tego schorzenia. W tych przypadkach, w których dominują procesy zapalenia i destrukcji gruczołu, a nadczynność powstaje jakby z „wylania“ nadmiaru hormonów z uszkodzonych pęcherzyków do krwiobiegu, zdecydowaną korzyść przynoszą leki przeciwzapalne, w tym głównie glikokortykosteroidy [16,33]. Działają one nie tylko przeciwzapalnie i stabilizująco na błony komórkowe, ale dodatkowo hamują aktywność enzymu 5'-dejdonyazy, zmniejszając wytworzenie T3. W praktyce najczęściej stosuje się prednizon w różnych dawkach, 15–80 mg na dobę, zaczynając leczenie od dużych dawek leku. Rzadziej podaje się deksametazon w dawce początkowej 3–6 mg na dobę. Dawki te należy stopniowo, ale powoli zmniejszać, aby uniknąć nawrotu AIT. Czas leczenia wynosi zwykle 6–12 tygodni. Niekiedy, gdy do objawów AIT typu II dołączają się objawy bardzo nasilonej tyreotoksykozy, jaka występuje w typie I AIT, do steroidoterapii zaleca się dodanie leku tyreostatycznego, traktując taki przypadek jako mieszaną postać AIT. Możliwe jest też w tym wypadku zastosowanie oprócz glikokortykosteroidów również plazmaferezy [10,17,22,23,29].

Chorzy z II typem AIT po ustąpieniu nadczynności w większości przypadków pozostają w eutyreozie. U części z nich, podobnie jak u chorych z poporodowym lub wyjątkowo w podostrym zapaleniu tarczycy, może się rozwinąć hipotyreoza. Zwykle jest ona przejściowa, rzadko trwała. Najczęściej ustępuje po długim czasie wraz z usunięciem z organizmu nagromadzonego w tkankach amidarону.

Leczenie mieszanej postaci AIT lub przypadków, w których nie można jednoznacznie ustalić typu tyreotoksykozy, polega na jednoczesnym stosowaniu metizolu, nadchloranu potasu i glikokortykosteroidu [10,29].

Na podstawie wyników wielu badań stwierdzono, że leki tyreostatyczne są także skuteczne w tej grupie chorych,



u których terapia przeciwyrtmiczna amiodaronem musi być kontynuowana, mimo wystąpienia nadczynności tarczycy. Zaobserwowano również, iż u stosunkowo znacznego odsetka pacjentów tyreotoksykoza po amiodaronie może ulec samowyleczeniu, pomimo kontynuowania leczenia przeciwyrtmicznego tym lekiem [17,29,31].

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY INDUKOWANA AMIODARONEM

Leczenie amiodaronem może prowadzić również do rozwoju niedoczynności tarczycy (amiodarone induced hypothyroidism – AIH) [6, 17,22,24,29].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Zaburzenie to pojawia się częściej u ludzi pochodzących z regionów dostatecznie zaopatrzonych w jod, np. USA, Japonia. W przeciwieństwie do nadczynności tarczycy, która dominuje u mężczyzn, AIH występuje 1,5 razy częściej u kobiet. Ponadto AIH rozwija się przeważnie u osób starszych, głównie po 60 roku życia [29].

CZAS WYSTĄPIENIA OBJAWÓW

W odróżnieniu od tyreotoksykozy po amiodaronie, objawy AIH pojawiają się zazwyczaj wcześniej od rozpoczęcia terapii przeciwyrtmicznej, zwykle już w pierwszym roku leczenia. Choroba występuje zarówno u osób z prawidłową tarczycą, jak i tych z wcześniej istniejącymi chorobami gruczołu. Szczególnym czynnikiem ryzyka pojawienia się AIH jest wcześniej istniejące przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy – choroba Hashimoto lub obecność zwiększonych stężeń autoprzeciwciał tarczycowych w surowicy bez jawnej klinicznie dysfunkcji gruczołu [29].

PATOMECHANIZM CHOROBY

Patomechanizm tego schorzenia dotąd nie został poznany. Czynnikiem biorącym udział w rozwoju AIH jest prawdopodobnie uszkodzenie w funkcjonowaniu mechanizmu omijania efektu Wolffa-Chaikoffa po długotrwałym działaniu bardzo dużego ładunku jodu pochodzącego z amiodaronu. Istnienie tego defektu może upośledzać podjęcie prawidłowej syntezy hormonów tarczycy. Rozwój polekowej hipotyreozy jest prawdopodobnie wynikiem upośledzenia jodowania tyrozyn w procesie syntezy hormonów tarczycy [29].

Nadmiar jodu uszkadza tyreocyty prawdopodobnie za pośrednictwem działania wolnych rodników wytwarzanych w nadmiernej ilości oraz przez zwiększone wytwarzanie immunoglobulin przez stymulowane limfocyty [6, 17,22,29].

Objawy kliniczne AIH nie różnią się od typowych objawów hipotyreozy stwierdzanych u chorych, u których nie stosuje się amiodaronu. Zwykle obserwuje się stopniowo narastające uczucie znużenia, zmęczenia, osłabienia, pogorszenie sprawności intelektualnej, spowolnienie mowy i myślenia. Pojawia się stałe uczucie zimna, zła tolerancja niskich temperatur. Często następuje wzrost masy ciała, suchość skóry i włosów oraz ich wypadanie.

Diagnostyka hormonalna AIH nie różni się od diagnostyki w innych przypadkach hipotyreozy. Stwierdza się zmniejszone

stężenie fT4 w surowicy i zwiększone stężenie TSH. Wykazanie jedynie zwiększonego stężenia TSH u leczonych amiodaronem nie świadczy jednoznacznie o wystąpieniu hipotyreozy i może być typowym następstwem hamowania przez ten lek konwersji T4 w T3 w przysadce mózgowej. Często w AIH stwierdza się zwiększone stężenie TG, co jest następstwem zwiększonej stymulacji tarczycy przez nadmiar TSH [16,17,22,29,36].

Leczenie AIH opiera się na takich samych zasadach jak leczenie innych przypadków niedoczynności tarczycy. Optymalnym postępowaniem jest odstawienie amiodaronu i włączenie substytucji l-tyroksyną, początkowo w małych dawkach, stopniowo bardzo wolno zwiększanych pod kontrolą oznaczeń TSH i fT4. U ludzi bez wcześniej istniejącej choroby tarczycy po przerwaniu stosowania amiodaronu może niekiedy samoistnie dochodzić do remisji hipotyreozy. Niektórzy podają, że korzystny efekt terapeutyczny w postaci skrócenia czasu pomiędzy odstawieniem amiodaronu, a powrotem do eutyreozy, może przynieść podawanie nadchloranu potasu w dawce 1 g dziennie przez 10–30 dni [29].

W przypadkach z istniejącym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto po odstawieniu amiodaronu rzadko obserwuje się samoistną remisję AIH [29].

Jeżeli amiodaron musi być stosowany, gdyż jest jedynym skutecznym lekiem u chorego z ciężkimi zaburzeniami rytmu, to w razie pojawienia się AIH terapia przeciwyrtmiczna może być kontynuowana wraz z podawaniem l-tyroksyny.

Przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu i L-T4 zazwyczaj konieczne są nieco większe dawki hormonu w celu uzyskania normalizacji TSH w surowicy. Zaleca się, żeby dawka substytucyjna była tak dobrana, aby stężenie TSH mieściło się bliżej górnej granicy normy, ze względu na obawę przed możliwymi groźnymi następstwami stosowania zbyt dużej dawki L-T4 u chorych z ciężkim uszkodzeniem mięśnia sercowego. Nie zaleca się stosowania T3, mimo iż wiadomo, że amiodaron zmniejsza syntezę tego hormonu. Podawanie T3 może działać arytmogennie.

ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY FUNKCJONOWANIA TARCZYCY U LECZONYCH AMIODARONEM

Każdy chory przed włączeniem leczenia amiodaronem powinien być poinformowany o możliwości wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy i zbadany pod kątem współistnienia choroby tego gruczołu. Pozwoli to na monitorowanie ewentualnych zmian w stężeniach hormonów, które mogą wystąpić w czasie terapii antyarytmicznej. Istnienie tyreotoksykozy przed włączeniem amiodaronu jest przeciwwskazaniem do jego zastosowania.

Wstępna ocena czynności tarczycy pozwoli na uniknięcie spotykanych niekiedy przypadków, w których decyzję dotyczącą włączenia do terapii amiodaronu podjęto ze względu na istniejące napadowe migotanie przedsionków na tle wcześniej nierozpoznanej tyreotoksykozy.

Stwierdzenie istnienia niedoczynności tarczycy przed leczeniem antyarytmicznym pozwoli na włączenie u tych

chorych terapii substytucyjnej l-tyroksyną i dalsze wnikliwe ich monitorowanie.

Decyzja o podjęciu leczenia amiodaronem powinna być poprzedzona badaniem fizykalnym chorego oraz badaniami hormonalnymi i obrazowymi tarczycy. Należy wykonać oznaczenia stężeń TSH, fT4, fT3 i przeciwciał antyperoksydazowych (TPOAB). Obecność TPOAB o wysokim mianie znacznie zwiększa ryzyko rozwoju AIH.

Badania hormonalne powinno powtarzać się co 6 miesięcy lub częściej, jeśli wystąpią objawy dysfunkcji tarczycy. Zwykle w czasie leczenia amiodaronem stężenie TSH jest prawidłowe lub nieco podwyższone, choć sporadycznie może też być zmniejszone, pomimo klinicznych i biochemicznych cech eutyreozy. Jeśli stężenie TSH jest małe, a stężenia hormonów fT4 i T3 nie wzrastają powyżej wartości stwierdzonych przed terapią i pacjent pozostaje klinicznie w eutyreozie konieczna jest nieco częstsza kontrola kliniczna i częstsze oznaczanie parametrów hormonalnych, aby wcześniej rozpoznać ewentualne wystąpienie nadczynności tarczycy.

W rozpoznaniu AIT większe znaczenie niż badanie stężenia fT4, ma stwierdzenie zwiększonego stężenia fT3, gdyż stężenie fT4 bywa zwiększone lub mieści się w górnej granicy normy u osób leczonych amiodaronem bez współistniejących zaburzeń czynności tarczycy [29].

AMIODARON A CIĄŻA

Amiodaron i jego metabolity przenikają przez łożysko. Stężenie leku w surowicy płodu stanowi 10–25% stężenia stwierdzonego w surowicy matki [2, 12,28,41,43]. Amiodaron rzadko bywa stosowany u kobiet ciężarnych. Wprowadza się go do terapii jedynie w przypadkach ciężkiej tachyarytmii, zagrażającej życiu i opornej na inne leki przeciwarytmiczne.

Uwalniany z cząsteczki leku jod wpływa na czynność tarczycy płodu. Nadmiar jodu w gruczole tarczycowym płodu lub noworodka może prowadzić do rozwoju wrodzonej niedoczynności tarczycy. Wiąże się to z niepełnym wykształceniem i gorszym funkcjonowaniem mechanizmów obronnych przed nadmiarem jodu – mechanizmu omijania efektu Wolffa-Chaikoffa [12]. U dzieci matek leczonych podczas ciąży amiodaronem opisano kilka przypadków hipotyreozy [12,29]. Zwykle była ona przejściowa i ustępowała samoistnie.

Jednak, mimo to, zaleca się wprowadzenie substytucji l-tyroksyną u noworodków, których matki przyjmowały amiodaron w czasie ciąży, co pozwala na uniknięcie nieprawidłowości w rozwoju różnych narządów, głównie układu nerwowego i prawidłowego rozwoju fizycznego i psychicznego.

PIŚMIENICTWO

[1] Atanasova I., Terziyanov D.: Evaluation of average bioequivalence of two oral formulations of amiodarone hydrochloride after single administration to healthy volunteers. Clin. Drug Invest., 2001; 21: 423-428

Oprócz wrodzonej niedoczynności tarczycy amiodaron może, choć znacznie rzadziej powodować wystąpienie nadczynności tarczycy u płodu lub noworodka [2, 29].

Poza zaburzeniami czynności tarczycy amiodaron wpływa również na opóźnienie wzrostu płodu, najprawdopodobniej poprzez upośledzenie transportu składników odżywczych przez łożysko wskutek kumulacji w nim leku. W piśmiennictwie zanotowano również przypadki wcześniactwa po leczeniu amiodaronem [29].

Ze względu na możliwe poważne działania niepożądane amiodaronu u płodu i noworodka matek, które przyjmowały ten lek, decyzja o jego zastosowaniu powinna być podejmowana ze szczególną rozwagą.

Uważa się, że amiodaron może być zastosowany u ciężarnej jedynie w wyjątkowych ciężkich przypadkach – zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca, opornych na stosowanie innych preparatów antyarytmicznych. Lek należy podawać w możliwie najmniejszej skutecznej dawce. W czasie leczenia konieczna jest skrupulatna diagnostyka hormonalna u matki, a także u noworodka, szczególnie pod kątem jak najszybszego włączenia l-tyroksyny w przypadku wystąpienia hipotyreozy.

Problematiczne jest także karmienie piersią przez kobiety przyjmujące amiodaron. Preparat ten jest bowiem wydzielany do mleka matki, gdzie osiąga stężenie większe niż w surowicy. Karmione niemowlęta otrzymują ilość amiodaronu porównywalną z małą dawką podtrzymującą stosowaną u dorosłych. Może to spowodować wystąpienie niedoczynności tarczycy u noworodka. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku [2, 29].

DRONEDARON JAKO ALTERNATYWA DLA AMIODARONU

W ostatnich latach duże nadzieje budzą badania prowadzone nad nowym lekiem przeciwarytmicznym – dronedaronem, który najpewniej będzie stanowił alternatywę dla amiodaronu. Podobnie jak amiodaron jest pochodną benzofuranu, ale jego cząsteczka nie zawiera jodu. Z tego powodu pozbawiony jest wpływu na tarczycę. Efekty elektrofizjologiczne dronedaronu wynikające z blokującego działania na kanał potasowy pozwalają na zaliczenie go do III klasy leków przeciwarytmicznych.

Istotną korzystną cechą dronedaronu jest również to, że nie ma działania proarytmicznego. Ta właściwość oraz wspomniany wcześniej brak niekorzystnego wpływu na tarczycę czynią dronedaron potencjalnie mniej toksyczną, pozbawioną znaczących działań niepożądanych alternatywą dla amiodaronu [26,34,38,39,40]. Zastosowanie tego leku w szerokiej praktyce wymaga jednak jeszcze wielu dalszych badań.

[2] Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E., Martino E.: Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. J. Endocrinol. Invest., 2001; 24: 116-130



- [3] Bartalena L., Grasso L., Brogioni S., Aghini-Lombardi F., Braverman L.E., Martino E.: Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 78: 423-427
- [4] Bogazzi F., Aghini-Lombardi F., Cosci C., Lupi I., Santini F., Tanda M.L., Miccoli P., Basolo F., Pinczera A., Bartalena L., Braverman L.E., Martino E.: Lopanoic acid rapidly controls type I amiodarone-induced thyrotoxicosis priori to thyroidectomy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002; 25: 176-180
- [5] Bogazzi F., Bartalena L., Cosci C., Brogioni S., Dell'Unto E., Grasso L., Aghini-Lombardi F., Rossi G., Pinchera A., Braverman L.E., Martino E.: Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 1999-2002
- [6] Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M., Braverman L.E., Martino E.: The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid*, 2001; 11: 511-519
- [7] Bogazzi F., Miccoli P., Berti P., Cosci C., Brogioni S., Aghini-Lombardi F., Materazzi G., Bartalena L., Pinczera A., Braverman L.E., Martino E.: Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery*, 2002; 132: 1114-1147
- [8] Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W., Leufkens H.G.: Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2002; 11: 159-163
- [9] Braga M., Cooper D.S.: Clinical review 129: Oral cholecystographic agents and thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 1853-1860
- [10] Cardenas G.A., Cabral I.M., Leslie C.A.: Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin. J. Med.*, 2003; 70: 624-626, 628-631
- [11] Claxton S., Sinha S.N., Donovan S., Greenaway T.M., Hoffman L., Loughhead M., Burgess J.R.: Refractory amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. *Aust. NZJ Surg.*, 2000; 70: 155-156
- [12] De Catte L., De Wolf D., Smits J., Bougateg A., De Schepper J., Foulon W.: Fetal hypothyroidism as a complication of amiodarone treatment for persistent fetal supraventricular tachycardia. *Prenat Diagn.*, 1994; 14: 762-765
- [13] Doggrel S.A.: Amiodarone – waxed and waned and waxed again. *Expert Opin Pharmacother.*, 2001; 2: 1877-1890
- [14] Eaton S., Euinton H.A., Newman C.M., Weetman A.P., Bennet W.M.: Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 5-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2002; 56: 23-24
- [15] Fynn S.P., Todd B.M., Hobbs W.J., Armstrong K.L., Fitzpatrick A.P., Garratt C.J.: Effect of amiodarone on dispersion of atrial refractoriness a cycle length in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003; 14: 485-491
- [16] Gerber H., Noth D.: Therapy of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Ther Umsch.*, 1999; 56: 374-379
- [17] Gietka-Czernel M., Jastrzębska H.: Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o, Warszawa, 2002
- [18] Gough I.R., Gough J.: Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Med. J. Aust.*, 2002; 176: 128-129
- [19] Ha H.R., Bigler L., Binder M., Kozlik P., Stieger B., Hesse M., Altorf H.R., Follath F.: Metabolism of amiodarone (part I): identification of new hydroxylated metabolite of amiodarone. *Drug Metab Dispos.*, 2001; 29: 152-158
- [20] Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail.*, 1999; 5: 357-382 [przedruk w *Medycynie Praktycznej*, 2000]
- [21] Hosaka F., Shiga T., Sakomura Y., Wakaumi M., Matsuda N., Kasanuki H.: Amiodarone distribution in human tissues after long-term therapy: a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels*, 2002; 16: 154-156
- [22] Jastrzębska H.: Choroba Gravesa-Basedowa. W: Choroby tarczycy, red.: Zgliczyński S. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław, 2001; 160-161
- [23] Kanji Z., Sunderji R., Gin K.: Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy*, 1999; 19: 1463-1466
- [24] Karczmarewicz S.: Amiodaron. Główne leki kardiologiczne. Praca zbiorowa pod red. L. Ceremużyńskiego, Wyd. II, 2001; 256-271
- [25] Kudenchuk P.J., Cobb L.A., Copass M.K., Cummins R.O., Walsh T.: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 871-878
- [26] Lalevee N., Nargeot J., Barrere-Lemaire S., Gautier P., Richard S.: Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003; 14: 885-890
- [27] Loh K.C.: Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad. Med. J.*, 2000; 76: 133-140
- [28] Magee L.A., Nulman I., Rovet J.F., Koren G.: Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. *Neurotoxicol. Teratol.*, 1999; 21: 261-265
- [29] Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E.: The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr. Rev.*, 2001; 22: 240-254
- [30] Meng X., Moojaverian P., Doedee M., Lin E., Weinryb I., Chiang S.T., Kowey P.R.: Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.*, 2001; 87: 432-435
- [31] Meurisse M., Preudhomme L., Lamberty G., Meurisse N., Bataille Y., Defechereux T., Hamoir E.: Iatrogenic thyrotoxicosis causa circumstances, pathophysiology and principles of treatment. Review of the literature. *Acta Chir. Belg.*, 2001; 101: 257-266
- [32] Moolman J.A.: Thyroid hormone and heart. *Cardiovasc J. S. Afr.*, 2002; 13: 159-63
- [33] Moreno-Reyes R., Corvilain B.: Amiodarone-induced thyroiditis. *Lancet*, 2002; 359: 69
- [34] Pantos C., Mourouzis I., Delbruyere M., Malliopolou V., Tzeis S., Cokkinos D.D., Nikitas N., Carageorgiou H., Varonos D., Cokkinos D., Nisato D.: Effects of dronedarone and amiodarone on plasma thyroid hormones and on the basal and postischemic performance of the isolated rat heart. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002; 444: 191-196
- [35] Perret G., Yin Y.L., Nicolas P., Pussard E., Vassy R., Uzzan P., Berdeaux A.: Amiodarone decreases cardiac beta-adrenoceptors through an antagonistic effect on 3, 5, 3'-triiodothyronine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1992; 19: 473-478
- [36] Reiffel J.A.: Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 2000; 85: 12D-19D
- [37] Rhodes C.T.: Investigation of relatively rare adverse drug events as exemplified by a study of amiodarone-induced optic neuropathy. *Clin. Res. Regulatory Affairs.*, 1998; 15: 1-16
- [38] Sun W., Sarma J.S., Singh B.N.: Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2002; 39: 677-684
- [39] Touboul P., Brugada J., Capucci A., Crijns H.J., Edvardsson N., Hohnloser S.H.: Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur. Heart J.*, 2003; 24: 1481-1487
- [40] Van Beeren H.C., Jong W.M., Kaptein E., Visser T.J., Bakker O., Wiersinga W.M.: Dronedarone acts as a selective inhibitor of 3, 5, 3'-triiodothyronine binding to thyroid hormone receptor-alpha: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Endocrinology*, 2003; 144: 552-558
- [41] Vanbesien J., Casteels A., Bougateg A., De Catte L., Foulon W., De Bock S., Smits J., De Schepper J.: Transient fetal hypothyroidism due to direct fetal administration of amiodarone for drug resistant fetal tachycardia. *Am. J. Perinatol.*, 2001; 18: 113-116
- [42] Vaughn Williams E.M.: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1984; 24: 129-147
- [43] Wong R., Cheung W., Stockigt J.R., Topless D.J.: Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Intern. Med. J.*, 2003; 33: 420-426