



Znaczenie bisoprololu w profilaktyce przerostu mięśnia sercowego u chorych leczonych supresyjnie L-tyroksyną po operacji zróżnicowanego raka tarczycy

The importance of bisoprolol in prevention of heart left ventricular hypertrophy in patients with long term L-thyroxin suppressive therapy, after the operation of differentiated thyroid carcinoma

Gabriela Matuszewska¹, Bogdan Marek^{2,3}, Dariusz Kajdaniuk^{2,3}, Brygida Przywara-Chowaniec⁴, Jerzy Jarzab¹, Barbara Jarzab⁵

¹Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych i Dermatologii, Szpitala Specjalistycznego nr 2, Zabrze

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląskiej Akademii Medycznej, Zabrze

³II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 3, Rybnik

⁴Kliniczny Oddział Kardiologii, Szpitala Specjalistycznego nr 2, Zabrze

⁵Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Instytutu Onkologii, Gliwice

Streszczenie

Wstęp: Chorzy, u których rozpoznano zróżnicowanego raka tarczycy, należy poddać leczeniu operacyjnemu. Uzupełnieniem leczenia operacyjnego jest leczenie jodem radioaktywnym oraz terapia supresyjnymi dawkami L-tyroksyny.

Celem pracy była prospektywna ocena wpływu leczenia supresyjnego na mięsień sercowy u chorych na raka tarczycy w aspekcie jego przerostu i możliwości zapobiegania ujemnym kardiologicznym skutkom tej terapii.

Materiał i metody: Badaną grupę stanowiło 50 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanym rakiem tarczycy. Wszystkim badanym 4-krotnie wykonano badania echokardiograficzne.

Na podstawie badania echokardiograficznego obliczono masę, a na jej podstawie indeks masy lewej komory według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego. Oceniono zależności między masą lewej komory a czasem trwania terapii supresyjnej.

Wyniki: W czasie 2-letniego leczenia supresyjnego obserwowano stopniowy znamieny statystycznie wzrost masy lewej komory. U kobiet masa lewej komory w ciągu 2 lat podwyższyła się z wartości 168 ± 39 g do 204 ± 45 g ($p < 0,001$), a u mężczyzn z 205 ± 60 g do 320 ± 21 g. Indeks masy lewej komory w czasie 24 miesięcy leczenia u kobiet wzrósł z 96 ± 18 g/m² do 116 ± 25 g/m² ($p < 0,001$), a u mężczyzn z 107 ± 37 g/m² do 158 ± 28 g/m². Dołączenie wybranej grupie chorych bisoprololu już po 6 miesiącach leczenia supresyjnego umożliwiło uzyskanie regresji przerośniętego mięśnia sercowego. Masa lewej komory u kobiet po 6 miesiącach łącznego stosowania tyroksyny i bisoprololu powróciła do wartości obserwowanych przed operacją, czyli 165 ± 35 g (przed operacją 168 ± 39 g), a u mężczyzn 178 ± 38 g (przed operacją 205 ± 60 g). Podobne tendencje dotyczyły indeksu masy lewej komory. Po 6 miesiącach łącznego stosowania supresyjnych dawek tyroksyny i leku blokującego receptor β_1 -adrenergiczny w sercu uzyskano powrót do wartości indeksu obserwowanych w pierwszym badaniu, przed leczeniem operacyjnym: u kobiet 94 ± 12 g/m² (w porównaniu z 96 ± 18 g/m²) i odpowiednio u mężczyzn 132 ± 32 g/m² (w porównaniu z 107 ± 37 g/m²).

Wnioski:

1. U chorych na raka tarczycy leczonych pooperacyjnie supresyjnymi dawkami tyroksyny dochodzi do przerostu mięśnia lewej komory już w czasie pierwszego roku leczenia.



Dr med. Gabriela Matuszewska
Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych i Dermatologii,
Szpital Specjalistyczny nr 2
ul. Curie Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze
tel./faks: 032 271 31 65
e-mail: gabelka7@onet.eu

2. Dołączenie do supresyjnych dawek tyroksyny leku blokującego receptor β_1 -adrenergiczny (bisoprolol) w sercu pozwala uzyskać regresję przerośniętego mięśnia sercowego lewej komory. Jest zatem uzasadnione prowadzenie leczenia supresyjnego łącznie z lekiem blokującym receptory β_1 -adrenergiczne w sercu w celu profilaktyki przerostu mięśnia lewej komory.

(*Endokrynol Pol 2007; 58 (5): 384–396*)

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, leczenie supresyjne L-tyroksyną, przerost lewej komory mięśnia sercowego, bisoprolol

Abstract

Introduction: Patients with differentiated thyroid carcinoma have to undergo radical surgical treatment, which includes total thyroidectomy, radioiodine therapy and a life-time suppressive therapy with L-thyroxine.

The aim of this study was a prospective evaluation of left ventricular hypertrophy during L suppressive–thyroxine treatment in patients treated for differentiated thyroid carcinoma.

Material and methods: The examined group comprised 50 patients with differentiated thyroid carcinoma, treated by total thyroidectomy and ^{131}I therapy.

Echocardiographic measurements were needed for estimation of left ventricular mass and its index, according to recommendations of American Echocardiography Society.

Results: During two-years long suppressive therapy we observed a significant rise in left ventricular mass. In woman group left ventricular mass was increased from 168 ± 39 g to 204 ± 45 g ($p < 0.001$) and in men from 205 ± 60 to 320 ± 21 g. Likewise, left ventricular mass index was increased in women group from 96 ± 18 g/m² to 116 ± 25 g/m² ($p < 0.001$) and in men group from 107 ± 37 g/m² to 158 ± 28 g/m².

Simultaneous treatment with bisoprolol caused a regression of left myocardial hypertrophy. Already after 6 months of simultaneous treatment with L-tyroxin and bisoprolol, for left ventricular mass was reduced to normal: in woman 165 ± 35 g, and in men to 178 ± 38 g. Analogous results were obtained left ventricular mass index. After 6 months it was reduced to 94 ± 12 g/m² in woman and in men to 132 ± 32 g/m².

Conclusions:

1. In differentiated thyroid cancer patients, treated postoperatively with L-thyroxine suppressive therapy, left ventricular hypertrophy is observed already during the first year of suppressive therapy and progresses during the next year of treatment.

2 Addition of a beta-adrenergic antagonist to suppressive doses of L-thyroxine causes a regression of left ventricular hypertrophy, thus, beta-adrenergic antagonists should be administered in this group of patients.

(*Pol J Endocrinol 2007; 58 (5): 384–396*)

Key words: differentiated thyroid carcinoma, L-thyroxin therapy, left ventricular hypertrophy, bisoprolol

Wstęp

Rak tarczycy jest coraz częściej rozpoznawanym nowotworem tego narządu. Wśród nowotworów złośliwych tarczycy najczęściej występuje zróżnicowany rak tarczycy, czyli rak brodawkowy i pęcherzykowy. Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy obejmuje leczenie operacyjne, polegające na całkowitym bądź prawie całkowitym wycięciu tego narządu [1], leczenie jodem radioaktywnym oraz terapię supresyjnymi dawkami L-tyroksyny [2, 3]. Przesłanką do stosowania tyroksyny jest nie tylko uzupełnienie niedoborów hormonów tarczycy. Ponieważ hormon tyreotropowy stymuluje wzrost raka tarczycy [4, 5], stosuje się pewien nadmiar tych hormonów, aby obniżyć stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) i nie dopuścić do wznowy procesu nowotworowego. Preparaty tyroksyny powinny być stosowane przez całe życie chorego, gdyż zaniechanie ich stosowania zwiększa ryzyko

wznowy procesu nowotworowego w tarczycy [6–8]. Przyjęty konsensus nakazuje stosowanie terapii supresyjnej u wszystkich chorych operowanych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy [8]. Uzyskanie supresji TSH wymaga na ogół stosowania tyroksyny w dawce 2,2–2,5 mcg/kg ciężaru ciała [9].

Najważniejszym celem terapii supresyjnej jest hamowanie wznowy procesu nowotworowego w tarczycy bez objawów tkankowego nadmiaru hormonów tarczycy.

Wpływ nadmiaru hormonów tarczycy na układ krążenia

Efektorem działania nadmiaru hormonów tarczycy zarówno endogennych, jak i egzogennych jest przede wszystkim układ krążenia. W wieloletnich obserwacjach pacjentów leczonych supresyjnie tyroksyną pokazano, iż w układzie krążenia można mieć do czynienia z objawami charakterystycznymi dla zmian czynnościowych

oraz morfologicznych. Spośród licznych zmian morfologicznych obserwowano przede wszystkim wzrost grubości tylnej ściany lewej komory (LVPW, *left ventricular posterior wall*) wraz ze wzrostem grubości przegrody międzykomorowej, co doprowadzało do wzrostu masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) i jej indeksu (LVMI, *left ventricular mass index*) [10–16]. Wśród zmian czynnościowych znamienne jest wzrost częstości akcji serca [17–19]. Zmiany te doprowadzają w efekcie do wzrostu zużycia tlenu przez mięsień sercowy, upośledzenia jego funkcji rozkurczowej i obniżenia frakcji wyrzutowej serca (EF, *ejection fraction*) [20–22].

Wpływ hormonów tarczycy na serce odbywa się przez ich działanie bezpośrednie (działanie chrono- i inotropowo dodatnie), poprzez zmiany oporu naczyniowego i objętości krwi krążącej, zmianę napięcia układu współczulnego [14, 23–26], wzrost ilości receptorów β -adrenergicznych w sercu [27] oraz działanie bodźcowe.

Zaburzenia funkcji mięśnia sercowego korelują ze zmianami stężenia hormonów tarczycy w surowicy [28, 29]. Przerost lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) wiąże się ze zjawiskiem remodelingu, na który składają się przerost miocytów, zwłóknienie tkanki śródmiąższowej ze wzrostem ilości białka macierzy pozakomórkowej [30] oraz ciągła utrata komórek na drodze apoptozy. Utracone komórki są zastępowane przez fibroblasty i przerośnięte miocyty z sąsiedztwa. Zastępstwo to jest znacznie mniej skuteczne, ponieważ gruby i przerośnięty mięsień sercowy pracuje gorzej od mięśnia bez przerostu [31]. W LVM nie sposób pominąć roli układu współczulnego jako czynnika sprawczego. W doświadczeniach na zwierzętach udowodniono, że LVM zawsze towarzyszy zwiększone napięcie układu współczulnego, a leki hamujące napięcie adrenergiczne w układzie sercowo-naczyniowym zmniejszają się podwyższoną u tych zwierząt masę serca [32].

Konieczność stosowania przez całe życie terapii supresyjnej w zróżnicowanym raku tarczycy wiąże się z ryzykiem powstania wyżej wymienionych zmian w układzie krążenia. Wykazano, że długotrwała terapia tyroksyną, redukująca stężenie TSH poniżej prawidłowego, zawsze wiąże się ze znamienym statystycznie wzrostem LVMI [33].

Kliniczna ocena przerostu lewej komory mięśnia sercowego

Przerost lewej komory stanowi silny, niezależny czynnik ryzyka powikłań i zgonów sercowo-naczyniowych, co wykazano już ponad 30 lat temu w badaniu *Framingham Heart Study* [34]. Zwiększa on ryzyko udaru mózgu i zapadalność na choroby naczyń obwodowych, może wywoływać złośliwe zaburzenia rytmu oraz niewydolność serca [34–39]. W badaniach epidemiologicz-

nych wykazano, że LVH jest ważnym czynnikiem prognostycznym chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i może być uważany za dobry marker uszkodzenia serca [36]. Dokładne pomiary wielkości LVH mają zatem duże znaczenie w praktyce klinicznej. Do oceny występowania i wielkości LVH obecnie wykorzystuje się trzy metody nieinwazyjne — badania elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i rezonans magnetyczny. Echokardiografia jest bezpieczną, nieinwazyjną metodą oceny czynności serca oraz zmian strukturalnych i geometrii serca [40–42].

Za górną granicę normy LVM przyjmuje się dla mężczyzn 259 g, a dla kobiet 169 g [39, 43]. Normalizując LVM względem powierzchni ciała, czyli obliczając LVMI, można zdefiniować LVM jako LVMI > 110 g/m² u kobiet, a u mężczyzn > 134 g/m². Wykazano, że LVM stwierdzony na podstawie tego wskaźnika pozwala przewidywać niekorzystne rokowanie [43].

Rola leków blokujących receptor β -adrenergiczny w sercu

Regresję przerostu można osiągnąć dzięki lekom z takich grup, jak: blokery konwertazy angiotensynowej (np. kaptopril), diuretyki (np. indapamid), antagoniści receptora angiotensyny II (np. losartan) czy wreszcie blokery receptora β -adrenergicznego (np. bisoprolol) [30, 44–47].

Korzystny efekt działania leków blokujących receptor β -adrenergiczny w sercu obserwowano w wielu sytuacjach, które doprowadzały do przerostu kardiomiocytów i włóknienia miokardium [46]. W badaniach Biondi i wsp., dotyczących leczenia supresyjnymi dawkami tyroksyny, wykazano, że dołączenie leku blokującego receptor β_1 -adrenergiczny w sercu do leczenia supresyjnego znacząco redukuje przerost lewej komory serca [44, 45].

W analizie danych echokardiograficznych wykazano, że stosowanie bisoprololu — jako blokera receptora β -adrenergicznego — przez 6 miesięcy redukuje LVH i poprawia jej funkcję rozkurczową [48, 49]. Regresja LVH oznacza przywrócenie patologicznie zmienionemu sercu prawidłowej budowy i czynności.

Cel pracy

Chorzy operowani z powodu zróżnicowanego raka tarczycy przez całe życie muszą przyjmować supresyjne dawki tyroksyny, aby uniknąć wznowy procesu nowotworowego. Dane z piśmiennictwa wykazują jednak wiele ubocznych efektów tego leczenia, z których najważniejsze dotyczą układu krążenia, w tym przerostu serca.

W niniejszej pracy podjęto perspektywną analizę wpływu supresyjnych dawek tyroksyny na masę mięśnia sercowego. Jednocześnie oceniono rolę leków

blokujących receptor β_1 -adrenergiczny w sercu w zapobieganiu przerostowi mięśnia sercowego u chorych leczonych supresyjnie z powodu raka tarczycy.

Materiał i metody

W pracy analizowano prospektywnie grupę 50 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanym rakiem tarczycy. Do badania włączono chorych (kobiety i mężczyźni) powyżej 18. i poniżej 70. roku życia.

W badanej grupie były 44 kobiety i 6 mężczyzn. U 68% chorych rozpoznano raka brodawkowego, a w 32% — raka pęcherzykowego. Wszystkich chorych poddano leczeniu operacyjnemu w Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gliwicach. Dwudziestu dziewięciu chorych operowano po raz pierwszy, 21 chorych — wtórnie do 6 miesięcy od daty pierwszego zabiegu operacyjnego.

Z badania wyłączono chorych, u których dotychczas stwierdzono takie schorzenia układu krążenia, jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca czy zaburzenia rytmu i przewodzenia. Choroby te mogły już wcześniej doprowadzić do przerostu mięśnia lewej komory.

Po 6 miesiącach leczenia supresyjnego chorych podzielono losowo na dwie podgrupy. W jednej podgrupie dołączono do tyroksyny lek blokujący receptor β_1 -adrenergiczny w sercu (bisoprolol) w dawce 5 mg na dobę, a u chorych wykazujących nadmierne zahamowanie częstości akcji serca i/lub spadek ciśnienia tętniczego zredukowano dawkę do 2,5 mg na dobę. Podobnie postępowano u chorych z astmą oskrzelową w wywiadzie. W tej grupie były 23 kobiety i 4 mężczyzn. Pacjenci w drugiej podgrupie otrzymywali tylko supresyjne dawki tyroksyny (w tej grupie było 21 kobiet i 2 mężczyzn).

Chorych badano 4-krotnie:

- 1) przed zabiegiem operacyjnym;
- 2) po 6 miesiącach leczenia supresyjnymi dawkami tyroksyny. Na tym etapie badania losowo wybranej grupie chorych włączono leki blokujące receptory β_1 -adrenergiczne w sercu;
- 3) po 12 miesiącach leczenia supresyjnego;
- 4) po 24 miesiącach leczenia supresyjnego.

Grupę III i IV podzielono na dwie podgrupy: podgrupę 0 (chorzy niebiorący bisoprololu) oraz podgrupę C (chorzy stosujący tyroksynę łącznie z bisoprololem).

Aby ocenić wpływ terapii supresyjnej na mięsień sercowy, wykonano badanie echokardiograficzne, które przeprowadzono w godzinach rannych po 30-minutowym odpoczynku, w pozycji leżącej na lewym boku. Użyto aparatu ultrasonograficznego Siemens Sonoline Prima z głowicą 3,5 Mhz, oceniając projekcję przymostkową i koniuszkową.

W prezentacji M oceniono między innymi:

- końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (LVIDd, *left ventricular internal dimension at end-diastole*);
- końcowoskurczowy wymiar lewej komory (LVIDs, *left ventricular internal dimension at end-systole*);
- grubość tylnej ściany lewej komory (LVPW, *left ventricular posterior wall*);
- grubość przegrody międzykomorowej (STh, *septum thickness*).

Parametry te były potrzebne do obliczenia masy lewej komory według wzoru Troya:

$$LVM = 1,4 \{ (LVIDd + STh + LVPW)^3 - LVIDd^3 \} - 13,6.$$

Za górną granicę normy przyjmuje się dla kobiet 169 g, a dla mężczyzn 259 g.

Indeks masy lewej komory (LVMI) obliczono według wzoru:

$$LVMI = LVM : BSA$$

BSA — powierzchnia ciała obliczona na podstawie pomiaru masy i wzrostu ciała według wzoru:

$$BSA = (\text{masa ciała}^{0,425}) \times (\text{wysokość}^{0,725}) \times 74,66$$

Wartości prawidłowe LVMI nie przekraczają u kobiet 110 g/m², a u mężczyzn 134 g/m².

Oceniono także frakcję wyrzutową lewej komory (wartości prawidłowe wynoszą 50–60% dla kobiet i dla mężczyzn) oraz funkcję zastawek: mitralnej, trójdzielnej i aortalnej.

Obliczenia statystyczne

Bazę danych opracowano w programie Microsoft Excel 97. Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu komputerowego STATISTICA 5.01 PL.

Dla cech niewykazujących rozkładu normalnego w pracy zastosowano test rangowanych znaków, czyli test kolejności par Wilcozona. Zmienne niezależne porównywano testem U Manna-Whitneya. Zastosowano również analizę wariancji testem ANOVA Friedmanna.

Zmienne niezależne o rozkładzie normalnym porównywano za pomocą testu *t*-Studenta. Za znamienne statystycznie przyjmowano poziom istotności $p < 0,05$. Wyniki analizowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn ze względu na różnice w normach dla obu płci. Szczegółową analizę statystyczną wykonano tylko dla kobiet, ponieważ badana grupa mężczyzn była znacznie mniej liczna, natomiast odsetki chorych wykazujących wzrost LVM i LVMI ponad normą oceniano w całej grupie.

Wyniki

Wyniki badania echokardiograficznego

Jak już wspomniano, badanie echokardiograficzne wykonano w badanej grupie pacjentów 4-krotnie: przed zabiegiem operacyjnym, po 6, 12 i 24 miesiącach leczenia supresyjnego.

U badanych chorych obserwowano stopniowy wzrost LVM przez cały czas leczenia. Wyniki te przeanalizowano u wszystkich chorych w czasie badania I i II, a w badaniu III i IV tylko u chorych, u których nie włączono bisoprololu (III 0 i IV 0).

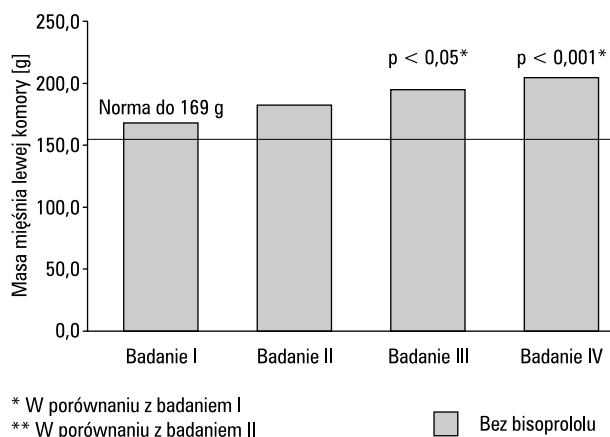
U kobiet po 6 miesiącach leczenia LVM wzrastała średnio ze 168 ± 39 g do 182 ± 44 g i wzrost ten nie był jeszcze znamieny statystycznie (tab. I). Po 12 miesiącach leczenia masa lewej komory powiększyła się jeszcze bardziej i wynosiła 195 ± 44 g, a różnica w grupie III 0 była już znamienna w stosunku do grupy I ($p < 0,05$). W ciągu następnego roku leczenia wzrost LVM nadal postępował i po 24 miesiącach leczenia średnia masa mięśnia sercowego lewej komory u kobiet przekroczyła górną granicę normy i wynosiła 204 ± 45 g (ryc. 1, tab. I). Wzrost ten również był znamieny statystycznie ($p < 0,001$) w stosunku do LVM obserwowanej przed operacją, czyli w porównaniu z badaniem I.

Tendencje wzrostowe obserwowano zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, chociaż ta ostatnia grupa pacjentów była znacznie mniej liczna (ryc. 2, tab. II). W grupie mężczyzn po 6 miesiącach leczenia supresyjnego obserwowano wzrost LVM z 222 ± 71 g do 233 ± 58 g. Powiększoną LVM obserwowano również po 12 miesiącach leczenia — wynosiła ona wtedy 267 ± 53 g.

Tendencja ta utrzymywała się przez następne 12 miesięcy terapii i ostatecznie po 24 miesiącach leczenia LVM u mężczyzn wynosiła 320 ± 21 g.

Wspólną analizę przeprowadzono u wszystkich chorych, obliczając odsetek chorych wykazujących wzrost LVM (ryc. 3). Już w chwili rozpoczęcia badania u 36% chorych stwierdzono nieco podwyższone wartości LVM. Odsetek chorych z wartościami LVM przekraczającymi górną granicę normy w czasie leczenia supresyjnego wzrósł po 6 miesiącach z 36% do 56%, po 12 miesiącach — do 74%, a po 24 miesiącach leczenia — do 86% (tab. III). Różnice między grupami III 0 i I, podobnie jak między grupami IV 0 i I, osiągnęły poziom istotności statystycznej ($p < 0,001$).

Podobne wnioski można wysnuć z analizy indeksu masy lewej komory. Przyjęto za Devereaux [20, 40], że prawidłowy LVMI wynosi dla kobiet 110 g/m², a dla mężczyzn 134 g/m². Chociaż średni LVMI nieznacznie przekraczał górną granicę normy po 24 miesiącach leczenia (u kobiet 116 g/m², u mężczyzn 158 g/m²) (ryc. 4 i 5, tab. IV i V), to jednak obserwowano bardzo



Rycina 1. Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na masę mięśnia sercowego lewej komory u kobiet

Figure 1. Influence of suppressive thyroxine therapy on left ventricular myocardial mass in women

Tabela I

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na masę mięśnia sercowego lewej komory u kobiet

Table I

Influence of suppressive thyroxine therapy on left ventricular myocardial mass in women

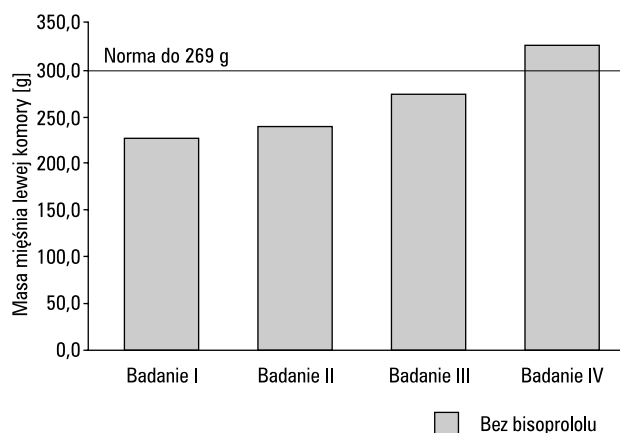
| Masa mięśnia lewej komory [g] | I wyjściowe (n = 44) | II po 6 miesiącach (n = 44) | III 0 po 12 miesiącach (n = 21) | IV 0 po 24 miesiącach (n = 21) |
|--|----------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Bez bisoprololu | | | | |
| Średnia | 168 | 182 | 195 | 204 |
| SD | 39 | 44 | 44 | 45 |
| Mediana | 157 | 170 | 176 | 191 |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; masa mięśnia lewej komory stopniowo wzrasta w ciągu 2-letniego leczenia tyroksyną u kobiet chorych na raka tarczycy i wzrost ten jest znamieny statystycznie po roku leczenia

wyraźną i znamieną statystycznie tendencję wzrostową. Po 6 miesiącach leczenia wzrost LVMI u kobiet był niewielki — z 96 ± 18 g/m² do 104 ± 21 g/m². Po 12 miesiącach leczenia wzrost indeksu postępował nadal i wartość średnia nieznacznie przekroczyła górną granicę normy, wynosząc 111 ± 24 g/m². Wzrost ten był znamieny statystycznie, $p < 0,05$.

Po 24 miesiącach leczenia wartość LVMI u kobiet wyniosła 116 ± 25 g/m² i wyraźnie przekroczyła górną granicę normy, a różnica między grupą IV 0 a grupą I była znamienna statystycznie przy $p < 0,001$.

Podobnie u mężczyzn obserwowano stały wzrost LVMI, mimo że górna granicy normy została średnio przekroczone dopiero po 24 miesiącach leczenia (ryc. 5,



Rycina 2. Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na masę mięśnia sercowego lewej komory u mężczyzn

Figure 2. Influence of suppressive thyroxine therapy on left ventricular myocardial mass in men

Tabela II

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na masę mięśnia lewej komory u mężczyzn

Table II

Influence of suppressive thyroxine therapy on left ventricular myocardial mass in men

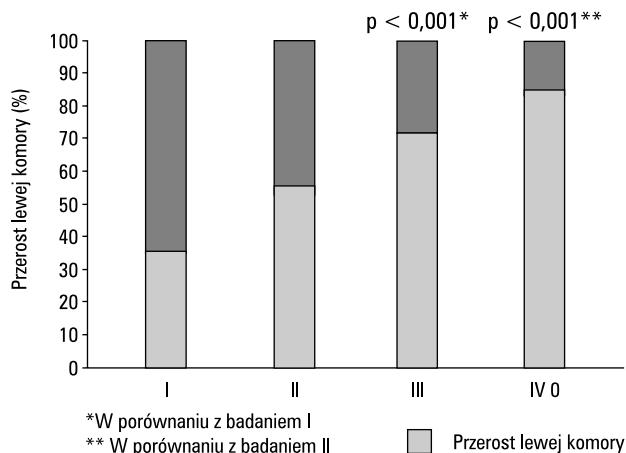
| Masa mięśnia lewej komory [g] | I wyjściowe (n = 6) | II po 6 miesiącach (n = 6) | III 0 po 12 miesiącach (n = 2) | IV 0 po 24 miesiącach (n = 2) |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Bez bisoprololu | | | | |
| Średnia | 222 | 233 | 267 | 320 |
| SD | 71 | 58 | 53 | 21 |
| Mediana | 225 | 243 | 265 | 320 |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; masa mięśnia lewej komory stopniowo wzrasta w ciągu dwóch lat leczenia tyroksyną u mężczyzn chorych na raka tarczycy

tab. V). Po 6 miesiącach leczenia LVMI wzrósł ze 107 ± 37 g/m² do 111 ± 31 g/m².

Po 12 miesiącach leczenia u mężczyzn wartość LVM zbliżyła się do górnej granicy normy i wynosiła 132 ± 32 g/m², natomiast po 24 miesiącach przekroczyła górną granicę normy i wynosiła 158 ± 28 g/m².

W kolejnym etapie badania przeprowadzono łączną analizę wszystkich chorych, obliczając odsetek chorych z nieprawidłowym LVMI. W chwili rozpoczęcia leczenia u 18% wszystkich badanych stwierdzono indeks masy nieznacznie przekraczający górną granicę normy. W czasie kolejnych etapów badania obserwowano wzrost odsetka chorych z podwyższonym LVMI do 34% po 6 miesiącach, do 35% po 12 miesiącach i do 52% po 24 miesiącach leczenia (ryc. 6, tab. VI). Różnica mię-



Rycina 3. Odsetek nieprawidłowych wartości masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Figure 3. Percentage of abnormal values of left ventricular myocardial mass in all patients treated with thyroxine

Tabela III

Odsetek nieprawidłowych wartości masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Table III

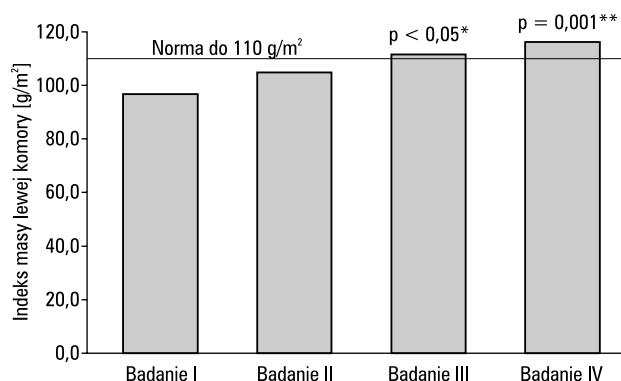
Percentage of abnormal values of left ventricular myocardial mass in all patients treated with thyroxine

| Badanie | Przerost mięśnia lewej komory | Prawidłowa masa lewej komory | Liczba chorych |
|---------|-------------------------------|------------------------------|----------------|
| I | 36% | 64% | 50 |
| II | 56% | 44% | 50 |
| III 0 | 74% | 26% | 23 |
| IV 0 | 86% | 14% | 23 |

W czasie leczenia tyroksyną coraz więcej chorych wykazuje zwiększoną masę lewej komory i po 2 latach leczenia odsetek tych chorych jest ponad 2-krotnie wyższy

dzy grupą III 0 i I nie była istotna statystycznie, natomiast różnica między grupą IV 0 a I osiągnęła poziom istotności statystycznej, $p < 0,001$ (ryc. 6).

U losowo wybranych chorych po 6 miesiącach włączono bisoprolol w dawce 5 mg/dobę. Analizując wartości LVM kobiet leczonych w sposób skojarzony, po 6 miesiącach łącznego stosowania tyroksyny i bisoprololu zaobserwowano zmniejszenie LVM ze 182 ± 44 g (grupa II) do wartości 165 ± 35 g (grupa III C), a więc powrót do wartości obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia (ryc. 7, tab. VII). Różnica w masie mięśnia lewej komory u chorych leczonych przez 12 miesięcy supresyjnie i chorych, które od 6 do 12 miesięcy stosowały bisoprolol łącznie z tyroksyną, była znamieną statystycznie, $p < 0,001$. Kolejne 12 miesięcy obserwacji



* W porównaniu z badaniem I

** W porównaniu z badaniem II

Bez bisoprololu

Rycina 4. Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na indeks masy lewej komory u kobiet

Figure 4. Effect of suppressive thyroxine treatment on left ventricular mass index in women

Tabela IV

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na indeks masy lewej komory u kobiet

Table IV

Effect of suppressive thyroxine treatment on left ventricular mass index in women

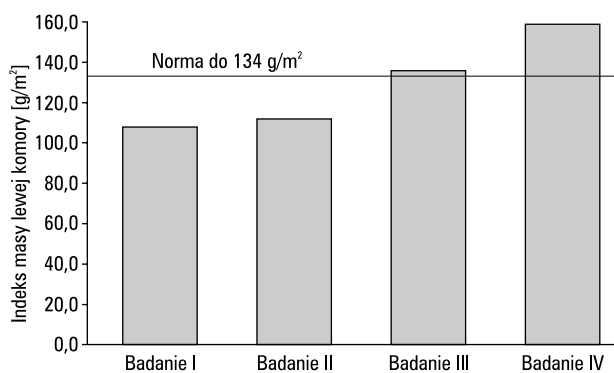
| Indeks masy lewej komory [g/m ²] (n = 44) | I wyjściowe (n = 44) | II po 6 miesiącach (n = 44) | III 0 po 12 miesiącach (n = 21) | IV 0 po 24 miesiącach (n = 21) |
|---|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Bez bisoprololu | | | | |
| Średnia | 96 | 104 | 111 | 116 |
| SD | 18 | 21 | 24 | 25 |
| Mediana | 93 | 103 | 102 | 116 |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; indeks masy mięśnia lewej komory stopniowo wzrasta w ciągu 2-letniego leczenia tyroksyną u kobiet chorych na raka tarczycy i wzrost ten jest znamieny statystycznie po roku leczenia

pokazały, że ten efekt był trwały, przy znamienności statystycznej $p < 0,001$ (ryc. 7).

Analogicznie przedstawia się sytuacja u mężczyzn. Po 6 miesiącach łącznego stosowania tyroksyny z bisoprololem LVM zmniejszyła się z 233 ± 59 g do wartości 178 ± 38 g (grupa III C), a więc do wartości prawidłowych, i utrzymywała się w zakresie wartości prawidłowych również po 24 miesiącach leczenia, 190 ± 54 g (grupa IV C) (ryc. 8, tab. VIII).

Ochronną rolę bisoprololu dołączonego do terapii supresyjnej można przedstawić za pomocą malejącego odsetka nieprawidłowych wartości LVM wszystkich ba-



Rycina 5. Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na indeks masy lewej komory u mężczyzn

Figure 5. Effect of suppressive thyroxine treatment on left ventricular mass index in men

Tabela V

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na indeks masy lewej komory u mężczyzn

Table V

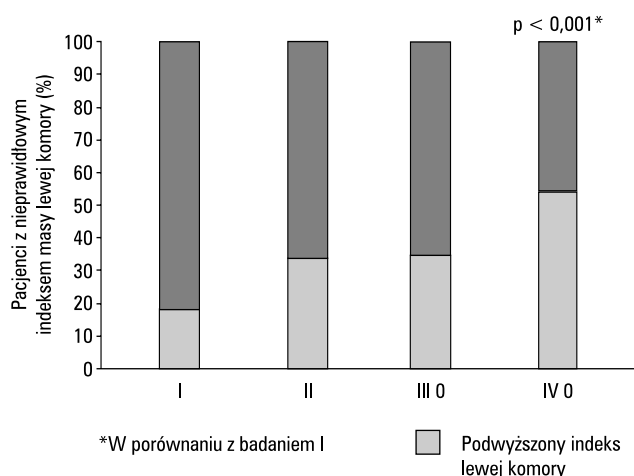
Effect of suppressive thyroxine treatment on left ventricular mass index in men

| Indeks masy lewej komory [g/m ²] (n = 6) | I wyjściowe (n = 6) | II po 6 miesiącach (n = 6) | III 0 po 12 miesiącach (n = 2) | IV 0 po 24 miesiącach (n = 2) |
|--|---------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Bez bisoprololu | | | | |
| Średnia | 107 | 111 | 132 | 158 |
| SD | 37 | 31 | 32 | 28 |
| Mediana | 98 | 99 | 121 | 158 |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; indeks masy mięśnia lewej komory stopniowo wzrasta w ciągu 2-letniego leczenia tyroksyną u mężczyzn chorych na raka tarczycy. Analizy statystycznej nie wykonano ze względu na małą liczebność grupy

danych (ryc. 9). Analizując odsetek nieprawidłowych wartości LVM, stwierdzono, że dodanie bisoprololu do terapii tyroksyną zmniejszało go do 33% po 12 miesiącach i do 22% po 24 miesiącach leczenia (tab. IX). Różnice między grupami leczonymi bisoprololem i tyroksyną a grupami, które otrzymywały tylko tyroksynę, czyli między III C i III 0 oraz IV C i IV 0, były znamienne statystycznie i wynosiły odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

Podobne wyniki wykazano w analizie LVMI, w której u kobiet pokazano, że dołączenie do leczenia tyroksyną bisoprololu po 6 miesiącach leczenia doprowadziło do powrotu do wartości LVMI obserwowanych przed operacją, a więc do zmniejszenia indeksu ze 111 ± 24 g/m² do 94 ± 12 g/m² (ryc. 10, tab. X). Różnica w LVMI między chorymi, które stosowały tylko tyroksynę, a chory-



Rycina 6. Odsetek nieprawidłowych wartości indeksu masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Figure 6. Percentage of abnormal values of left ventricular mass index in all patients treated with thyroxine

Tabela VI

Odsetek nieprawidłowych wartości indeksu masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Table VI

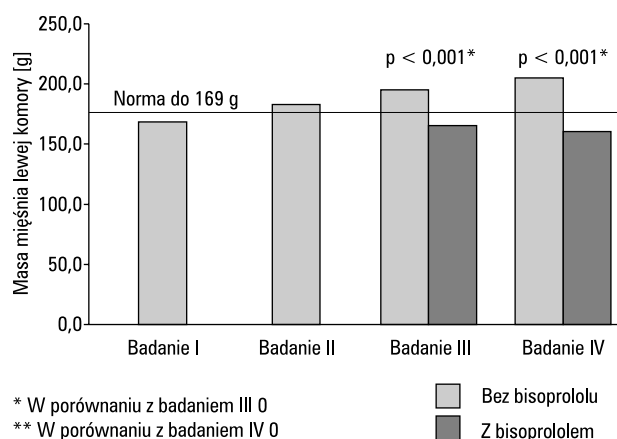
Percentage of abnormal values of left ventricular mass index in all patients treated with thyroxine

| Badanie | Podwyższony indeks masy lewej komory | Prawidłowy indeks masy lewej komory | Liczba chorych |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| I | 18% | 82% | 50 |
| II | 34% | 66% | 50 |
| III 0 | 35% | 65% | 23 |
| IV 0 | 52% | 48% | 23 |

W czasie leczenia tyroksyną coraz więcej chorych wykazuje zwiększony indeks masy lewej komory i po 2 latach leczenia odsetek tych chorych jest ponad 2-krotnie wyższy, co jest znamienne statystycznie

mi, które przez 6 miesięcy stosowały ją łącznie z bisoprololem, czyli między grupą III C a grupą III 0, była znamienna statystycznie, $p < 0,01$. W ciągu następnych 12 miesięcy leczenia efekt ten utrzymywał się, w grupie IV C LVMI u kobiet wynosił $91 \pm 12 \text{ g/m}^2$, a w grupie IV 0 — $116 \pm 24 \text{ g/m}^2$, przy znamienności statystycznej $p < 0,001$ (tab. X).

Podobne obserwacje dotyczą LVMI mężczyzn. Protekcyjna rola bisoprololu w zapobieganiu przerostowi mięśnia sercowego przejawiała się w normalizacji LVMI po 6 miesiącach łącznego stosowania tyroksyny i leku β bloкера, z wartości $132 \pm 32 \text{ g/m}^2$ w grupie III 0 do wartości $83 \pm 3 \text{ g/m}^2$ w grupie III C. Efekt ten utrzymywał się po kolejnych 12 miesiącach leczenia. I tak, w grupie IV 0 obserwowano podwyższony LVMI



* W porównaniu z badaniem III 0
** W porównaniu z badaniem IV 0

□ Bez bisoprololu
■ Z bisoprololem

Rycina 7. Wpływ bisoprololu na przerost mięśnia sercowego indukowanego leczeniem tyroksyną u kobiet

Figure 7. Effect of bisoprolol on thyroxine induced left ventricular hypertrophy in women

Tabela VII

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na masę mięśnia lewej komory u kobiet

Table VII

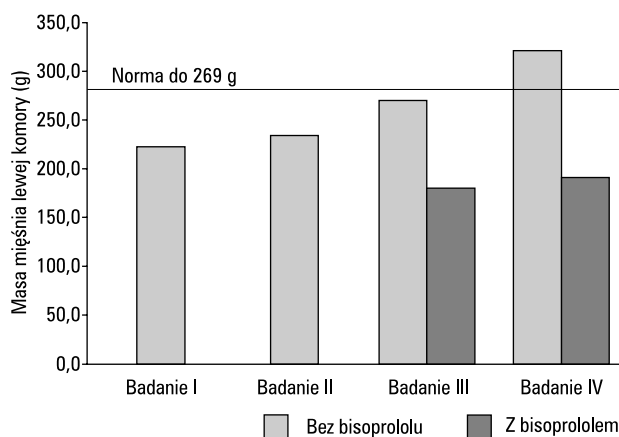
Effect of suppressive thyroxine treatment on left ventricular mass in women

| Masa mięśnia lewej komory (g) (n = 44) | | Badanie I | Badanie II | Badanie III | Badanie IV |
|--|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|
| | | Bez bisoprololu (n = 21) (0) | Średnia 153 SD 46 Mediana 156 | 172 31 169 | 195 44 176 |
| Z bisoprololem (n = 23) (C) | Średnia 164 SD 57 Mediana 151 | 180 58 188 | 165 35 157 | 160 33 155 | |
| Razem (n = 44) | Średnia 168 SD 39 Mediana 157 | 182 44 170 | 176 41 170 | 173 52 164 | |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; bisoprolol redukuje do wartości wyjściowych masę mięśnia lewej komory u kobiet chorych na raka tarczycy leczonych tyroksyną

— $158 \pm 28 \text{ g/m}^2$, podczas gdy w grupie leczonej bisoprololem (grupa IV C) indeks był prawidłowy i wynosił $90 \pm 12 \text{ g/m}^2$ (ryc. 11, tab. XI).

Podsumowując wszystkich badanych, łącznie stwierdzono, że odsetek chorych z podwyższonym LVMI po 24 miesiącach leczenia rósł z 18% do 52% (ryc. 12). Dołączenie bisoprololu po 2 latach leczenia supresyjnego umożliwiło znacznie zredukować tę liczbę — tylko u 7% chorych stwierdzono nieprawidłowy lvmi (tab. XII),



Rycina 8. Wpływ bisoprololu na przerost mięśnia sercowego indukowany leczeniem tyroksyną u mężczyzn

Figure 8. Effect of bisoprolol on thyroxine treatment induced left ventricular hypertrophy in men

Table VIII

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na masę mięśnia lewej komory u mężczyzn

Table VIII

Effect of suppressive thyroxine treatment of left ventricular mass in men

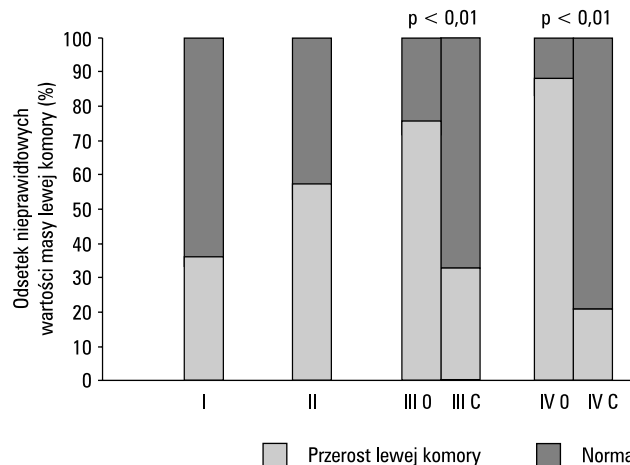
| Masa mięśnia lewej komory (g) (n = 6) | | Badanie I | Badanie II | Badanie III | Badanie IV |
|---------------------------------------|---------|-----------|------------|-------------|------------|
| | | Średnia | 230 | 236 | 267 |
| Bez bisoprololu (n = 2) (O) | SD | 65 | 61 | 53 | 21 |
| | Mediana | 225 | 243 | 265 | 320 |
| Z bisoprololem (n = 4) (C) | Średnia | 205 | 214 | 178 | 190 |
| | SD | 60 | 51 | 38 | 54 |
| | Mediana | 205 | 214 | 178 | 190 |
| Razem (n = 6) | Średnia | 222 | 233 | 181 | 198 |
| | SD | 71 | 58 | 89 | 104 |
| | Mediana | 225 | 243 | 209 | 221 |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; bisoprolol redukuje do wartości wyjściowych masę mięśnia lewej komory u mężczyzn chorych na raka tarczycy leczonych tyroksyną

a różnica między wartościami indeksu lewej komory w obu grupach po 12 i 24 miesiącach leczenia była statystycznie i wynosiła odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

Dyskusja

Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy wymaga całkowitego usunięcia tarczycy, uzupełniającego leczenia



Rycina 9. Wpływ bisoprololu na przerost mięśnia sercowego indukowanego leczeniem supresyjnym — odsetek nieprawidłowych wartości masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Figure 9. Effect of bisoprolol on left ventricular hypertrophy induced with suppressive thyroxine treatment — percentage of abnormal values of left ventricular mass in all patients treated with thyroxine

Tabela IX

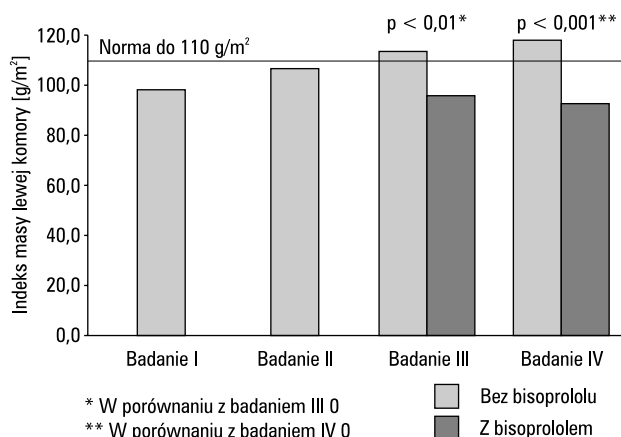
Odsetek nieprawidłowych wartości masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Table IX

Percentage of abnormal values of left ventricular mass in all patients treated with thyroxine

| Badanie | Podwyższona masa lewej komory | Prawidłowa masa lewej komory | Liczba chorych |
|---------|-------------------------------|------------------------------|----------------|
| I | 36% | 64% | 50 |
| II | 56% | 44% | 50 |
| III O | 74% | 26% | 23 |
| III C | 33% | 67% | 27 |
| IV O | 86% | 14% | 23 |
| IV C | 22% | 78% | 27 |

jodem radioaktywnym ^{131}I oraz prowadzenia terapii supresyjnej. Stosowanie supresyjnych dawek tyroksyny jest konieczne i musi być prowadzone przez całe życie chorego, ponieważ hamuje wznowę raka, a nie tylko uzupełnia niedobór hormonów tarczycy po operacji [6]. Leczenie to wymaga odpowiedniego dawkowania tyroksyny, aby zahamować wydzielanie hormonu tyreotropowego [2, 5, 9]. W prospektywnym badaniu przedstawionym w niniejszej pracy wszyscy chorzy po operacji raka tarczycy otrzymywali dobraną indywidualnie dawkę tyroksyny, aby uzyskać supresję TSH. Po 6 miesiącach leczenia, niezależnie od stopnia



Rycina 10. Wpływ bisoprololu na indeks masy lewej komory u kobiet leczonych tyroksyną

Figure 10. Effect of bisoprolol on left ventricular mass index in women treated with thyroxine

Tabela X

Wpływ leczenia supresyjnego tyroksyną na indeks masy lewej komory u kobiet

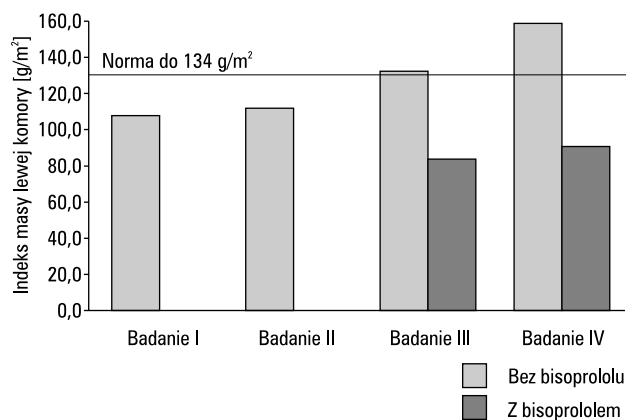
Table X

Effect of suppressive thyroxine treatment on left ventricular mass in women

| Indeks masy lewej komory [g/m ²] (n = 44) | | Badanie I | Badanie II | Badanie III | Badanie IV |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| | | Bez bisoprololu (n = 21) (O) | Średnia 88 SD 27 Mediana 88 | Średnia 95 SD 32 Mediana 91 | Średnia 111 SD 24 Mediana 102 |
| Z bisoprololem (n = 23) (C) | Średnia 97 SD 17 Mediana 97 | Średnia 101 SD 27 Mediana 104 | Średnia 94 SD 12 Mediana 92 | Średnia 91 SD 12 Mediana 89 | |
| Razem (n = 44) | Średnia 96 SD 18 Mediana 93 | Średnia 104 SD 21 Mediana 103 | Średnia 98 SD 25 Mediana 98 | Średnia 98 SD 26 Mediana 99 | |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; bisoprolol redukuje do wartości wyjściowych indeks masy lewej komory u kobiet chorych na raka tarczycy leczonych supresyjnie

supresji TSH, obserwowano u tych chorych pewien wzrost LVM. W toku obserwacji przerost ten postępował nadal i te zmiany morfologiczne w sercu rejestrowano w obrazie echokardiograficznym. Po 12 miesiącach leczenia LVM był wyraźnie widoczny i osiągnął poziom istotności statystycznej. W tym czasie już 35% chorych wykazywało nieprawidłowy LVMI. Również po 24 miesiącach leczenia supresyjnego znamienność ta utrzymywała się na poziomie $p < 0,001$ i nieprawidłowość indeks masy lewej komory dotyczył 52% chorych.



Rycina 11. Wpływ bisoprololu na indeks masy lewej komory u mężczyzn leczonych tyroksyną

Figure 11. Effect of bisoprolol on left ventricular mass index in men treated with thyroxine

Tabela XI

Wpływ bisoprololu na obniżenie indeksu masy lewej komory indukowany terapią supresyjną u mężczyzn

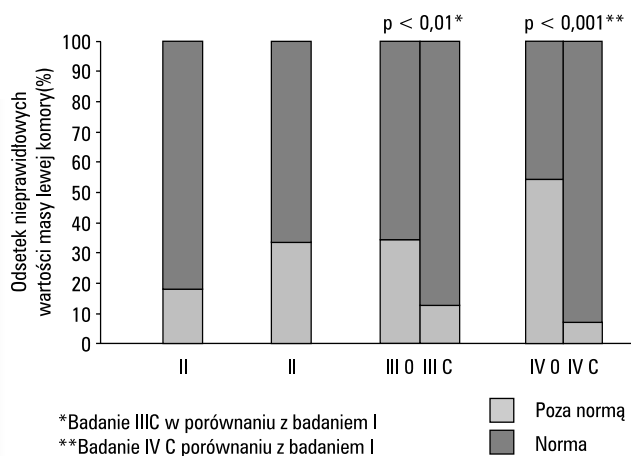
Table XI

Effect of bisoprolol on lowering left ventricular mass induced with suppressive therapy in men

| Indeks masy lewej komory [g/m ²] (n = 6) | | Badanie I | Badanie II | Badanie III | Badanie IV |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | Bez bisoprololu (n = 2) (O) | Średnia 83 SD 60 Mediana 80 | Średnia 117 SD 32 Mediana 106 | Średnia 132 SD 32 Mediana 121 |
| Z bisoprololem (n = 4) (C) | Średnia 84 SD 23 Mediana 84 | Średnia 87 SD 22 Mediana 87 | Średnia 83 SD 22 Mediana 83 | Średnia 90 SD 12 Mediana 90 | |
| Razem (n = 6) | Średnia 107 SD 37 Mediana 98 | Średnia 111 SD 31 Mediana 99 | Średnia 96 SD 53 Mediana 95 | Średnia 109 SD 55 Mediana 119 | |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; bisoprolol redukuje do wartości prawidłowych podwyższony indeks masy lewej komory u mężczyzn chorych na raka tarczycy leczonych tyroksyną

Wiele danych z piśmiennictwa, opierając się na analizie chorych długotrwale leczonych tyroksyną po operacji zróżnicowanego raka tarczycy, pokazuje uboczne skutki tej terapii w aspekcie układu krążenia [26, 32, 44, 50–53]. Większość ocen miało charakter retrospektywny i niejednokrotnie obejmowały one także tych chorych, których leczono również z powodu innych schorzeń układu krążenia. W badaniach tych jednakże udowodniono, że długotrwała terapia supresyjna nie jest obojętna dla układu krążenia.



Rycina 12. Wpływ bisoprololu na przerost mięśnia sercowego indukowanego leczeniem supresyjnym — odsetek nieprawidłowych wartości masy lewej komory u wszystkich chorych leczonych tyroksyną

Figure 12. Effect of bisoprolol on left ventricular hypertrophy induced with suppressive thyroxine treatment — percentage of abnormal values of left ventricular mass in all patients treated with thyroxine

Tabela XII

Odsetek podwyższonego indeksu masy lewej komory wszystkich chorych leczonych supresyjnie

Table XII

Percentage of increased left ventricular mass index in all patients treated with suppressive therapy

| Badanie | Podwyższony indeks masy lewej komory | Prawidłowy indeks masy lewej komory | Liczba chorych |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| I | 18% | 82% | 50 |
| II | 34% | 66% | 50 |
| III O | 35% | 65% | 23 |
| III C | 11% | 89% | 27 |
| IV O | 52% | 48% | 23 |
| IV C | 7% | 93% | 27 |

U chorych operowanych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, ustalając dawkę tyroksyny, z jednej strony należy przez cały czas pamiętać o ryzyku wznowy tego schorzenia [6], a z drugiej mieć na uwadze możliwość wywołania objawowej hipertyreozy i niekorzystny wpływ tej terapii na układ krążenia. Przerost serca w obrazie echokardiograficznym u chorych na raka tarczycy obserwowała Jastrzębska po 5 latach leczenia supresyjnego [52]. W Instytucie Onkologii w Gliwicach przeprowadzono wcześniej badania retrospektywne grupy chorych leczonych supresyjnymi dawkami tyroksyny, w których potwierdzono obecność zmian

w układzie krążenia, a czas trwania terapii supresyjnej korelował z nasileniem zmian w mięśniu sercowym [26]. Te badania stanowiły punkt wyjścia dla niniejszej pracy, która została już przeprowadzona prospektywnie i rozszerzona o badania znaczenia antagonistów receptora β -adrenergicznego w sercu w zapobieganiu LVM.

Przerost lewej komory serca jest zjawiskiem niepożądanym, niezależnie od jego przyczyny, ponieważ zwiększa ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

Planowanie terapii chorego po operacji zróżnicowanego raka tarczycy stawia lekarza prowadzącego wobec dylematu: jak znaleźć kompromis między odpowiednio wysokimi dawkami tyroksyny, które mają zahamować wydzielanie TSH, a tym samym wznowę raka, a z drugiej strony uniknąć niekorzystnych efektów tej terapii w układzie krążenia? Poza tym powstaje pytanie, czy rzeczywiście terapia supresyjna doprowadza do LVH znacząco klinicznie.

Shapiro [54] uważa, że LVI obserwowany w czasie leczenia tyroksyną nie ma znaczenia klinicznego. Innego zdania są: Biondi i wsp., Jastrzębska, Marcisz, Kowalczyk, Mercurio i wsp., Ching [22, 26, 33, 51, 52] i wielu innych autorów. W retrospektywnych badaniach tych autorów LVH obserwowano nawet przy prawidłowych stężeniach fT_3 . Podobnie w niniejszej pracy LVH obserwowano u pacjentów, których stężenie fT_3 nie odbiegało od normy. Ponieważ jednak obserwowano korelację między LVM i fT_3 , dlatego wiązanie wzrostu LVM ze stosowaną terapią supresyjną wydaje się uzasadnione. W tym kontekście warto zwrócić uwagę, że już w badaniach wyjściowych u niektórych chorych obserwowano nieprawidłowy LVM. Przerost lewej komory serca można było na tej podstawie rozpoznać u 18% chorych, w tym u 16% kobiet i 2% mężczyzn. Ponieważ z badania wykluczono pacjentów z chorobami mogącymi powodować LVH, można przyjąć, że u pewnego odsetka badanych chorych doszło już wcześniej do zwiększenia masy lewej komory w związku z leczeniem tyroksyną, prowadzonym przed operacją. Stwierdzenie przerostu serca u ponad połowy chorych w ciągu 2 lat leczenia nie może być lekceważone i ze strony zespołu leczącego wymaga podjęcia działań zapobiegawczych. Dlatego w pracy przeanalizowano prospektywnie działanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

W grupie chorych, którym dołączono do tyroksyny lek β_1 -adrenergiczny (bisoprolol), obserwowano po przejściowym wzroście LVM jej powrót do wartości wyjściowych. Można zatem powiedzieć, że bisoprolol zapobiega przerostowi lewej komory indukowanemu leczeniem tyroksyną.

Oczywiście, można też zadać pytanie, dlaczego w profilaktyce LVH włączono lek z grupy blokerów re-

ceptora β_1 -adrenergicznego w sercu, a nie na przykład lek hamujący konwertazę angiotensyny czy blokujący kanały wapniowe w miocytach. Za włączeniem bisoprololu przemawiają wcześniejsze badania retrospektywne, w których wskazano na efektywny udział antagonistów β_1 -adrenergicznych w zmniejszeniu masy przerośniętej lewej komory [20, 44–46, 55–57]. Poza tym wiadomo, że duże dawki tyroksyny w leczeniu supresyjnym powodują wzrost napięcia w układzie współczulnym, pośrednio prowadząc do LVH. To napięcie jest skutecznie hamowane antagonistą receptora β -adrenergicznego. Korzystny wpływ bisoprololu na masę mięśnia sercowego u chorych leczonych supresyjnie, obserwowany w badaniach retrospektywnych [26, 44, 45, 52], potwierdzono w niniejszej pracy za pomocą badania prospektywnego. Dzięki dołączeniu do leczenia tyroksyną bisoprololu w dawce 5 mg/dobę z możliwością jej modyfikacji do 2,5 mg/dobę, uzyskano regresję przerostu lewej komory, do którego doszło już w pierwszym roku terapii supresyjnej. Co więcej, dzięki redukcji objawów ubocznych wywołanych wysokimi dawkami tyroksyny, łatwiej było uzyskać u chorych supresję TSH, czyli osiągnąć główny cel leczenia — zahamowanie wznowy raka tarczycy.

Można przypuszczać, że redukcja objawów ubocznych ze strony układu krążenia (obniżenie częstości tętna i ciśnienia tętniczego, zapobieganie napadowym zaburzeniom rytmu) przez włączenie bisoprololu ułatwia osiągnięcie supresji TSH. W grupie nieleczonej bisoprololem byli chorzy, którzy z powodu działań ubocznych wywołanych wysokimi dawkami tyroksyny odstawiali ją, utrudniając tym samym osiągnięcie supresji. Chociaż autorzy niniejszej pracy nie prowadzi już szczegółowych analiz, to wielokrotnie obserwowała, że podanie bisoprololu nie tylko zmniejszyło podwyższoną LVM, ale również w wyraźny sposób poprawiło samopoczucie chorych. Wszystkie wyniki wskazują, że u chorych leczonych supresyjnie po operacji zróżnicowanego raka tarczycy można polecać włączenie bisoprololu równoległe do terapii supresyjnej, nawet przy braku dysfunkcji ze strony układu krążenia. Stosowanie bisoprololu nie ingeruje w działanie terapii supresyjnej tyroksyną, to znaczy nie osłabia działania hamującego wydzielanie TSH. Nie należy tego leku stosować tylko u chorych, u których już wystąpiły dolegliwości ze strony układu krążenia wskutek wieloletniej terapii supresyjnej.

Wnioski

1. U chorych na raka tarczycy leczonych pooperacyjnie supresyjnymi dawkami L-tyroksyny dochodzi do przerostu mięśnia lewej komory już w czasie pierwszego roku terapii supresyjnej i postępuje on w ciągu kolejnego roku leczenia.
2. Dołączenie do supresyjnych dawek tyroksyny leku blokującego receptor β_1 -adrenergiczny (bisoprolol) w sercu pozwala uzyskać regresję przerośniętego mięśnia lewej komory. Jest zatem uzasadnione prowadzenie leczenia supresyjnego łącznie z lekiem blokującym receptory β_1 -adrenergiczne w sercu w celu profilaktyki przerostu mięśnia lewej komory.

Piśmiennictwo

1. Bellatone R, Lombardi CP, Boscherini M i wsp. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients. *J Surg Oncol* 1998; 68: 237–241.
2. Francia G, Davi MV, Petroziello A, Sussi PL. Hormonal therapy in differentiated carcinoma of thyroid gland. *Chir Ital* 1994; 46: 56–58.
3. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Włoch J i wsp. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 883–941.
4. Caddy B, Cohn K, Rossi RL i wsp. The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1983; 94: 978–983.
5. Kowalczyk P, Roskosz J, Jurecka-Tuleja B, Gubała E, Czernik E, Jarzab B. L thyroxin therapy in differentiated thyroid carcinoma: criteria for evaluation of TSH suppression. *Wiad Lek* 2002; 54: 268–276.
6. Bohm J, Kosma VM, Eskelinen M i wsp. Non suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 460–467.
7. Łącka K. Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Wiad Lek* 2001; 54 (supl. 1): 368–372.
8. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 315–332.
9. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 344–350.
10. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S i wsp. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-age patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701–4705.
11. Breisch EA, White FC, Hammond HK, Flynn S, Bloor CM. Myocardial characteristics of thyroxine stimulated hypertrophy. A structural and functional study. *Basic Res Cardiol* 1989; 84: 345–358.
12. Cohen J, Aroest JM, Rosenfeld MG. Determinants of thyroxine — induced cardiac hypertrophy in mice. *Circ Res* 1966; 18: 388–397.
13. Dilmann WH. Cellular action of thyroid hormone on heart. *Thyroid* 2002; 12: 447–452.
14. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am Med* 1990; 88: 631–637.
15. Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77: 1694–1698.
16. Klein I, Ojama K. Thyroid hormone-targeting the heart. *Endocrinology* 2000; 142: 11–12.
17. Burmeister LA, Flores A. Subclinical thyrotoxicosis and the heart. *Thyroid* 2002; 12: 495–499.
18. Forfar J, Caldwell G. Hyperthyroid heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 491–508.
19. Földes J, Istvanffy M, Halmagyi M, Varadi A., Lakatos P, Partos O. Hyperthyroidism and the heart: study of left ventricular function in preclinical hyperthyroidism. *Acta Med Hung* 1986; 43: 23–29.
20. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA i wsp. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 1999; 44: 443–449.

21. Lorell B, Grossman W. Cardiac hypertrophy: the consequences for diastole. *JACC* 1987; 9: 1189.
22. Marcisz C. Wpływ nadczynności i niedoczynności tarczycy na niektóre mechanizmy hemodynamiki, z uwzględnieniem aktywności reninowej osocza, stężenia aldosteronu, hormonu antydiuretycznego i przedsionkowego peptydu natriuretycznego w surowicy krwi. Rozprawa habilitacyjna, Śląska Akademia Medyczna 1993; 202–211.
23. Bedotto JB, Gay RG, Graham SD, Morkin E, Goldman S. Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and beta-adrenoreceptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 632–636.
24. De Grot WJ, Leonard JJ. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am Heart J* 1970; 79: 265–275.
25. Klein I, Levey GS. New perspectives on thyroid hormone catecholamines and the heart. *Am J Med* 1984; 76: 167–172.
26. Kowalczyk P, Sielańczyk A, Nowak J i wsp. Effect of l-thyroxine suppressive — therapy on cardiac mass in patients with differentiated thyroid cancer. *Pol Arch Med Wew* 2002; 105: 123–130.
27. Hammond HK, White FC, Buxton IL, Salzstein P, Brunton LL, Longhurst JC. Increased myocardial beta-receptor and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am J Physiol* 1987; 252: H283–H290.
28. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J Jr, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 2000; 23: 402–408.
29. Kahaly GJ, Kampmann C, Mohr-Kahaly S. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease. *Thyroid* 2002; 12: 473–481.
30. Grimm D, Jabusch HC, Kossmehl P i wsp. Experimental diabetes and left ventricular hypertrophy. Effects of beta receptor blockade. *Cardiovasc Pathol* 2002; 11: 229–237.
31. Gerdes AM, Onodera T, Wang X, Mc Cune SA. Myocyte remodeling during the progression to failure in rats with hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 609–614.
32. Esier M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens* 1990; 8 (supl.): S53–S57.
33. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, Daykin J, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 1996; 75: 363–368.
34. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813–822.
35. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470–479.
36. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 831–836.
37. Kreger B, Cupples LA, Kannel WB. The electrocardiogram in prediction of sudden death: Framingham Study experience. *Am Heart J* 1987; 113: 377–382.
38. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560–565.
39. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
40. Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy; comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
41. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
42. Devereux RB, Lutas EM, Casale RN i wsp. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222–1230.
43. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 641–647.
44. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A i wsp. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4224–4228.
45. Fazio S, Biondi B, Carella C i wsp. Diastolic dysfunction in patients on thyroi — stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effects of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2222–2226.
46. Gosse P, Roudant R, Herrero G, Dallochio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (supl. 5): 145–150.
47. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Buguward F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies CIBIS and CIBIS II Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J* 2002; 143: 301–307.
48. Coleman PS, Parmacek MS, Lesch M, Samarel AM. Protein synthesis and degradation during regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 911–925.
49. Kohli R, Lariri A, Raftery E. Management of chronic stable angina with once daily bisoprolol or atenolol and long term efficacy of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (supl. 11): 148–156.
50. Biondi B, Fazio S, Carella C i wsp. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1028–1033.
51. Biondi B, Fazio S, Carella C i wsp. Cardiac effects of long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 334–338.
52. Jastrzębska H. Ocena wpływu supresyjnej terapii tyroksyną u chorych na raka tarczycy na układ krążenia i kości. *Enokrynol Pol* 1995; 45 (supl. 2): 283.
53. Khanna CM, Duby YS, Shankar R, Kaur G. Effect of long term thyroid hormone suppressive treatment on the cardiac functions. *Indian Heart J* 1997; 49: 289–292.
54. Shapiro LE, Sievert R, Ong L i wsp. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin suppressive doses of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2592–2595.
55. Dubach P, Myers J, Bonetti P i wsp. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function and exercise capacity in patients with heart failure analysis with magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002; 143: 676–683.
56. Gosse P, Gressin V, Clerson P, Lametayer P, Clementy J. Comparison of bisoprolol and verapamil in hypertension influence on left ventricular mass and function—a pilot study. *Therapie* 1999; 54: 217–222.
57. Klein I. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy; time course of development and inhibition by propranolol. *Endocrinology* 1998; 123: 203–210.