

Stany nagłe w tyreologii — część I

Thyroid emergencies. Part one

Izabela Karwacka,
Piotr Wiśniewski,
Krzysztof Sworczak,

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

W pracy omówiono stany wielonarządowej dekompensacji wynikające z nadmiaru lub niedoboru hormonów tarczycowych, czyli przełom tarczycowy hiper- i hipometaboliczny. Scharakteryzowano też nagłe stany, będące konsekwencją przewlekłego nadmiaru i niedoboru hormonów tarczycy, powiększenia się gruczołu tarczowego i miejscowych relacji anatomicznych. Bardzo często postępowanie w powyższych sytuacjach może wymagać specjalistycznej terapii, nie tylko przez endokrynologa, ale także chirurga, kardiologa, pulmonologa czy specjalistę intensywnej terapii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 5, 375–389

słowa kluczowe: tyreotoksykoza, przełom tarczycowy hipermetaboliczny, przełom hipometaboliczny, wole, niewydolność oddechowa, stan nagły

ABSTRACT

In the following review the multiorgan failure resulting from thyroid hormones' excess or deficiency, including thyroid crisis, are being discussed. The paper also deals with consequences of chronic thyroid conditions, thyroid enlargement and anatomical dislocations. In treatment, a multi-disciplinary approach is necessary, requiring cooperation of not only an endocrinologist, but also a surgeon, cardiologist, pulmonologist and an intensive care specialist.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol 5, no 5, 375–389

key words: thyrotoxicosis, hypermetabolic thyroid crisis, hypometabolic thyroid crisis, goitre, respiratory failure, emergency state

WSTĘP

Diagnostykę i leczenie schorzeń tarczycy w większości przypadków prowadzi się ambulatoryjnie. Dostęp do poradni specjalistycznych oraz możliwość wykonania najważniejszych dla rozpoznania badań dodat-

kowych w systemie leczenia otwartego pozwalają ograniczyć konieczność hospitalizacji w wysokospecjalistycznych ośrodkach do rzeczywiście trudnych lub nietypowych przypadków. Prawidłowe rozpoznanie zaburzeń hormonalnych i ich właściwe leczenie gwa-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Izabela Karwacka
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Debinki 7, 80–211 Gdańsk

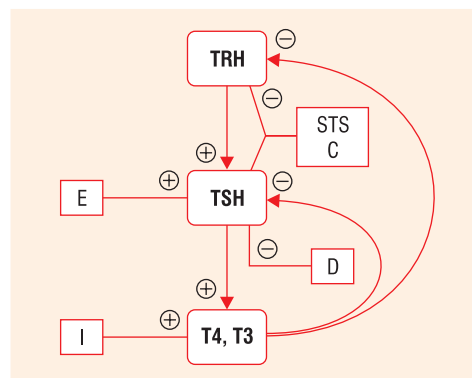
**”
Prawidłowe rozpoznanie
zaburzeń hormonalnych
i ich właściwe leczenie
gwarantują, że chory
może bez problemów
prowadzić życie osobiste
i zawodowe**

**”
W niewielu przypadkach
mogą jednak wystąpić
poważne powikłania,
wymagające
natychmiastowej
hospitalizacji
i intensywnego leczenia**

rantują, że chory może bez problemów prowadzić życie osobiste i zawodowe. W przypadku wskazań do leczenia operacyjnego, zabieg przeprowadza się planowo, po uprzednim doprowadzeniu do stanu eutyreozy. W wielu przypadkach mogą jednak wystąpić poważne powikłania, wymagające natychmiastowej hospitalizacji i intensywnego leczenia. Dotyczy to skrajnie zdekompensovanej nadczynności i niedoczynności tarczycy, grożącej rozwinięciem się przełomu hiper- lub hipometabolicznego. Pilnej interwencji medycznej wymagają również chorzy z objawami istotnego ucisku woła na sąsiednie struktury, przede wszystkim tchawicę i duże naczynia dosercowe, w tym przypadku z pogranicza tyreologii i onkologii, ponieważ nowotwory złośliwe tarczycy w krótkim czasie mogą doprowadzić do ostrego stanu zagrożenia życia (np. tzw. „zaduszająca” postać raka anaplastycznego). Ponadto, źle kontrolowana hipertyreoz lub hipotyreoza predysponują do zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nerwowego, które mogą, szczególnie przy współistnieniu schorzeń dotyczących tych układów, doprowadzić do stanu wymagającego pilnej interwencji. Leczenie w tych przypadkach, ze względu na zaburzenia metaboliczne oraz zmienioną farmakodynamikę, często różni się od leczenia analogicznych stanów przebiegających bez zaburzeń tarczycowych.

FIZJOLOGIA TARCZYCY

Gruczoł tarczowy produkuje i wydziela do krwiobiegu tyroksynę (T4) oraz trijodotyroninę (T3), w proporcji ilościowej odpowiednio 4:1. Wydzielanie to jest regulowane głównie przez oś podwzgórze–przysadka–tarczyca. Czynnikiem bezpośrednio stymulującym komórki tarczycy do produkcji i wydzielania hormonów jest tyreotropina (TSH, *thyroid stimulating hormone*), wydzielana przez przedni płat przysadki mózgowej. Synteza TSH jest pobudzana przez pod-



Rycina 1. Fizjologiczna regulacja osi podwzgórzowo–przysadkowo–tarczycowej; TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) — podwzgórzowa tyreoliberyna; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina; T3 — trijodotyronina; T4 — tyroksyna; STS — somatostatyna; C — kortyzol; D — dopamina; E — estrogeny; I — jodki

wzgórzową tyreoliberynę (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), a także estrogeny. Hamowanie syntezy TSH odbywa się w ramach ujemnego sprzężenia zwrotnego z hormonami tarczycy, bezpośrednio oraz pośrednio, poprzez hamujący wpływ hormonów tarczycy na uwalnianie TRH. Supresję TSH powodują również somatostatyna, kortyzol i dopamina. Na wydzielanie hormonów tarczycy ma wpływ także czynność enzymów biorących udział w ich syntezie oraz stężenie jodków nieorganicznych w surowicy (ryc. 1).

Uwolnione do krążenia T4 i T3 wiążą się w większości z białkami nośnikowymi: globuliną wiążącą tyroksynę (TBG, *thyroxine binding globulin*), prealbuminą wiążącą tyroksynę (TBPA, *thyroxine binding prealbumin*) oraz albuminą, i związane pozostają nieaktywne biologicznie. Efekty biologiczne wywołują wolne frakcje hormonów tarczycy w surowicy krwi, które stanowią tylko niewielki odsetek ich stężeń — 0,025% całkowitej T4 i 0,35% całkowitej T3. Zmiany w stężeniach białek nośnikowych i w ich powinowactwie do T3 i T4 mogą powodować wzrost lub obniżenie ich stężeń całkowitych w surowicy, jednak w prawidłowych warunkach stężenie frakcji wolnej hormonów tarczycy pozostaje stałe. W komórkach docelo-

wych T3, stanowiąca 20% hormonów tarczycy wydzielanych do krwiobiegu, wiąże się bezpośrednio z receptorami w jądrze komórkowym, natomiast T4, stanowiąca 80%, musi zostać odjodowana przy udziale specyficznych enzymów (dejodynaz) do T3 w cytoplazmie komórki i dopiero wówczas wiąże się z receptorami w chromatinie jądrowej.

Istnieją 3 różne dejodynazy. Dejodynaza typu I — dostarcza odpowiednią ilość T3 tkankom obwodowym. Hamowana jest między innymi przez propylotiouracyl (PTU). Odjodowuje zewnętrzny pierścień fenolowy T4. Dejodynaza typu II — podtrzymuje odpowiednie stężenie T3 w niektórych tkankach, głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zabezpieczając przez pewien czas zapotrzebowanie tkanki nerwowej na T3, nawet w stanach niedoczynności tarczycy lub niedoboru jodu. Jest hamowana przez kwas iopanowy. Podobnie jak dejodynaza I, odjodowuje pierścień fenolowy. Dejodynaza typu III, odpowiedzialna za unieczynnienie hormonów tarczycy, powoduje przekształcenie T4 w „odwróconą” T3 (rT3, *reverse* T3) oraz rT3 w 3'5' dwójodotyroninę. Receptory jądrowe dla T3, wykazują także pewne zróżnicowanie. Do tej pory zidentyfikowano dwa ich typy: α i β , z których każdy ma dwa podtypy α_1 , α_2 , β_1 i β_2 . Ich lokalizacja wykazuje zróżnicowanie tkankowe. Związanie się T3 z poszczególnymi podtypami receptorów może wywoływać efekt agonistyczny i wywierać typowe zmiany metaboliczne lub efekt antagonistyczny, znosząc swoje własne działanie.

Opisane współzależności pozwalają zrozumieć, jak dochodzi do wystąpienia objawów nadczynności lub niedoczynności tarczycy przy prawidłowym działaniu osi podwzgórze–prysadka–tarczyca, i wyjaśnić przyczyny wystąpienia hipertyroksynemii z eutyreozą (tzw. *euthyroid sick syndrome*). Ich znajomość przyczynia się do prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników badań hormonalnych w chorobach tarczycy współ-

istniejących ze schorzeniami pozatarczycowymi.

PATOMECHANIZM POWSTAWANIA ZMIAN NARZĄDOWYCH W CHOROBYCH TARCZYCY

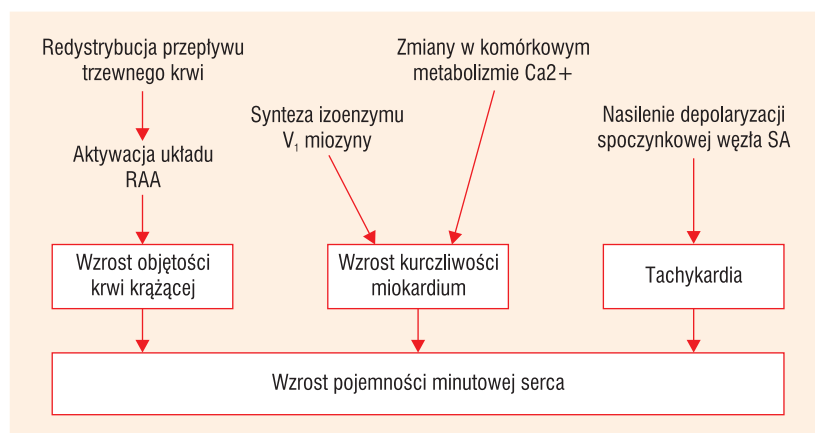
■ Układ krążenia

Hormony tarczycy powodują w układzie sercowo-naczyniowym zmiany, zarówno czynnościowe, jak i strukturalne. Do niedawna uważano, że wpływ hormonów tarczycy na serce odbywa się poprzez stymulację autonomicznego układu współczulnego. Przemawiało za tym duże podobieństwo symptomatologii w stanach pobudzenia adrenergicznego i w tyreotoksykozie. Jednak po zastosowaniu leków blokujących receptory β -adrenergiczne, znoszących wpływ katecholamin na serce, obserwuje się tylko częściowe ustąpienie sercowo-naczyniowych objawów tyreotoksycznych. Ponadto, mierząc w surowicy stężenie katecholamin, udowodniono, że w zaburzeniach czynności tarczycy nie dochodzi do zmian w czynności autonomicznego układu współczulnego [1, 2]. Wpływ hormonów tarczycy na serce w kontekście układu współczulnego odbywa się najpewniej poprzez wzmoczenie reaktywności miokardium na prawidłową stymulację współczulną poprzez zjawisko *up-regulation* receptorów β_1 -adrenergicznych oraz poprzez nasilenie transdukcji sygnałów sympatykomimetycznych. Zwiększona wrażliwość mięśnia sercowego na bodźce współczulne w stanie hipertyreozы wynika głównie z dodatniego ino- i chronotropowego działania T3 [3].

Bezpośredni wpływ T3 na serce polega na łączeniu się jej ze swoimi receptorami w jądrze kardiomiocyta, co powoduje aktywację obszaru DNA odpowiedzialnego za syntezę ciężkich łańcuchów α -miozyny, troponiny I, Ca^{2+} ATP-azy, Na^+/K^+ ATP-azy, części napięciocależnych kanałów potasowych, receptorów β_1 -adrenergicznych pochodzenia kardiomiocytarnego (liczba receptorów β_2 , zlokalizowanych głównie w naczy-



Zwiększona wrażliwość mięśnia sercowego na bodźce współczulne w stanie hipertyreozы wynika głównie z dodatniego ino- i chronotropowego działania T3



Rycina 2. Wpływ hormonów tarczycy na wzrost pojemności minutowej serca. SA — węzeł zatokowo-przedsionkowy; RAA (*renin-angiotensyn-aldosteron*) — renina-angiotensyna-aldosteron

niach krwionośnych, praktycznie nie ulega zmianie) oraz transporterów glukozy Glut-4 [3]. Prowadzi to między innymi do zmian w metabolizmie jonów wapnia oraz przesunięcia proporcji łańcuchów ciężkich miozyny z β na korzyść α . Wzrost łańcuchów typu alfa powoduje ilościową przewagę bardziej aktywnego izoenzymu V_1 miozyny nad izoenzymem V_3 . Zmiany te powodują wzrost kurczliwości mięśnia sercowego (działanie inotropowe), czego wynikiem jest wzrost ciśnienia skurczowego oraz zwiększenie objętości wyrzutowej. Towarzyszy temu skrócenie czasu relaksacji rozkurczowej miokardium (działanie lusitropowe) ze skróceniem czasu napełniania komór.

W nadczynności tarczycy obserwuje się wzrost tempa depolaryzacji spoczynkowej oraz skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego w komórkach węzła zatokowo-przedsionkowego. Klinicznie przejawia się to tachykardią zatokową. Skrócenie okresu repolaryzacji komórek przedsionka sprzyja powstawaniu migotania przedsionków. Występuje również skrócenie czasu przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym (w zakresie odcinka A–H w hisogramie) oraz skrócenie okresu refrakcji względnej. W miokardiocytach dochodzi do skrócenia czasu potencjału czynnościowego i okresu refrakcji, najprawdopodobniej na skutek zwiększenia liczby błonowych kana-

łów potasowych. Odwrotne zmiany obserwuje się w hypotyreozie, gdzie następuje wydłużenie potencjału czynnościowego i czasu refrakcji, co stwarza ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Działając bezpośrednio na naczyniową mięśniówkę gładką lub pośrednio, stymulując uwalnianie śródbłonkowych wazodylatorów (m. in. tlenku azotu), hormony tarczycy obniżają opór obwodowy o 50% do 70% oraz powodują obniżenie ciśnienia rozkurczowego, co powoduje odruchowe zwiększenie rzutu i wzrost ciśnienia skurczowego [3, 4]. Z powodu zwiększonej produkcji ciepła, więcej krwi przepływa przez naczynia skóry i mięśni szkieletowych. Bez zmian pozostają przepływy: mózgowy i wątrobowy (ryc. 2).

W związku z obniżeniem oporu naczyniowego maleje ciśnienie filtracji kłębuszkowej, a to uruchamia mechanizmy autoregulacji przepływu nerkowego. Zwiększa się aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensyn-aldosterone*), prowadząc do retencji sodu i wody, oraz wzmacnia się uwalnianie erytropoetyny, co prowadzi ostatecznie do wzrostu objętości krwi krążącej, zwiększając przy tym obciążenie wstępne serca (*preload*) [4, 5]. Ponadto, T3 bezpośrednio stymuluje syntezę substratu reniny w wątrobie i wzmacnia ekspresję matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) dla reniny w mięśniu sercowym, prowadząc do wzrostu reniny i angiotensyny II niezależnie od RAA. Wzrasta ekspresja receptora dla angiotensyny II w miokardium [6]. Dochodzi również do stymulacji wydzielania erytropoetyny przez hormony tarczycy, co powoduje wzrost stężenia erytrocytów [7]. Zwiększa się również przepływ przez naczynia wieńcowe, jednak znaczna tyreotoksykoza może prowadzić do ich skurczu. Konsekwencją działania hormonów tarczycy za pośrednictwem tych mechanizmów jest obniżenie ciśnienia rozkurczowego, wzrost ciśnienia tętna, zwiększenie rzutu serca, 2–3-



Konsekwencją działania hormonów tarczycy jest obniżenie ciśnienia rozkurczowego, wzrost ciśnienia tętna, zwiększenie rzutu serca, 2–3-krotny wzrost pojemności minutowej, skrócenie czasu krążenia krwi i przerost lewej komory serca

-krotny wzrost pojemności minutowej, skrócenie czasu krążenia krwi i przerost lewej komory serca.

■ Układ oddechowy

Pomimo że tkanka płucna nie stanowi typowego narządu efektorowego dla hormonów tarczycy, T4 oraz T3 wywierają wpływ na czynność układu oddechowego, modyfikując strukturę tkanki łącznej. Hormony tarczycy obniżają między innymi stężenie glikozaminoglikanów w substancji pozakomórkowej oraz powodują degradację włókien kolagenowych i rozkład mukopolisacharydów tkanki łącznej poprzez indukcję aktywności kolagenazy i hialuronidazy. Ponadto w stanach niedoboru T3 i/lub T4 stwierdza się spadek elastyczności płuc oraz wzrost ciśnienia w kapilarach płucnych [8].

Zaburzenia czynności układu oddechowego w nadczynności tarczycy mają charakter restrykcyjnej niedomogi oddechowej z osłabieniem mięśni wdechowych i wydechowych. Prowadzi to do obniżenia pojemności życiowej, czynnościowej objętości zalegającej oraz spadku podatności płuc. Skutkiem tych zaburzeń jest hipowentylacja pęcherzykowa. Dusznność, zwłaszcza wysiłkowa, jest klinicznym wyrazem osłabienia mięśni oddechowych. Istnieją ponadto doniesienia o częstszym współlistnieniu nadczynności tarczycy i nadciśnienia płucnego. Hipermetabolizm tkanek powoduje nadprodukcję dwutlenku węgla (CO₂), co w warunkach hipowentylacji prowadzi do retencji tego gazu w pęcherzykach płucnych. W niedoczynności tarczycy, zwłaszcza nasilonej, zaburzenia czynności układu oddechowego są bardziej złożone. Obserwuje się obniżenie wrażliwości ośrodka oddechowego na hipoksję i hiperkapnię. Współwystępują zaburzenia obturacyjne, czyli śluzakowaty obrzęk górnych dróg oddechowych, powiększony język, napady bezdechów nocnych, oraz restrykcyjne wynikające z osłabienia mięśni oddechowych. Podobnie jak w nadczynno-

ści tarczycy, dochodzi do hipowentylacji pęcherzykowej i retencji CO₂.

W chorobach tarczycy przebiegających z dużym wolem, zwłaszcza zamostkowym, dochodzi do obturacji dróg oddechowych poprzez ich bezpośredni ucisk.

■ Układ nerwowy

Hormony tarczycy są niezbędne do utrzymania prawidłowej funkcji układu nerwowego. Wpływają na metabolizm neuronów i komórek gleju, regulują mózgowy przepływ krwi. Zarówno nadmiar, jak i niedobór hormonów tarczycy, prowadzi do zaburzeń czynności OUN. Z punktu widzenia tyreologii, zaburzenia funkcji OUN mogą pojawić się również w wyniku zaburzeń regulacji gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, hipoksemii oraz hipotermii, które mogą towarzyszyć chorobom tarczycy. Jednym z głównych pośrednich skutków nadmiaru hormonów tarczycy jest zwiększone napięcie układu współczulnego, co prowadzi do charakterystycznych dla nadczynności tarczycy objawów ocznych. Należą do nich: rzadkie mruganie (objaw Stellwaga), opóźniony ruch powiek w górę i w dół w stosunku do ruchów gałek ocznych (objaw Graefego i Kochera), objaw wpatrywania się w jeden punkt z rozszerzonymi szparami powiekowymi (*stare eyes*) oraz niemożność zmarszczenia brwi przy patrzeniu ku górze, drżenie powiek przy zamkniętych oczach (objaw Rosenbacha) [9, 10].

U 25–50% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa występuje oftalmopatia naciekowa wynikająca z procesów immunologicznych oraz zapalnych, która powoduje przemiany w obrębie tkanek oczodołu prowadzące do ich obrzęku (m.in. mięśni zewnętrznych oka, w których obserwuje się zwyrodnienie i zanik prążkowania ze zwłóknieniem) i przekrwienia. Podwójne widzenie, które obok uczucia wysadzania i bólu gałki ocznej jest najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów, wynika z porażenia



Podwójne widzenie, które obok uczucia wysadzania i bólu gałki ocznej jest najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów, wynika z porażenia mięśni gałkoruchowych i zaburzeń ruchomości gałek ocznych

Tachykardia zatokowa jest najczęściej spotykanym skutkiem wpływu hormonów tarczycy na serce

mięśni gałkoruchowych i zaburzeń ruchomości gałek ocznych. Ponadto można zaobserwować wytrzeszcz gałek ocznych, obrzęk i przekrwienie spojówek, łzawienie oraz retrakcję powiek. Rzadkim powikłaniem oftalmopatii jest uszkodzenie nerwu wzrokowego wskutek ucisku zwiększonej objętości tkanek oczodołu, które może prowadzić nawet do całkowitej utraty wzroku [9, 10]. Ciężką postać oftalmopatii obserwuje się u 5% chorych. Większość objawów ustępuje po osiągnięciu eutyreozy.

STANY WYNIKAJĄCE Z NADMIARU HORMONÓW TARCZYCY

Należy odróżnić pojęcia tyreotoksykoza i hipertyreoza. Tyreotoksykoza oznacza zespół chorobowy wywołany zwiększonym stężeniem hormonów tarczycy w surowicy krwi, pochodzenia endogennego lub egzogennego. Nadczynność tarczycy (hipertyreoza) natomiast jest pojęciem węższym i odnosi się do sytuacji, w której to tarczyca, z powodu nadmiernego wydzielania, jest źródłem zwiększonej ilości T4 i T3.

Subkliniczna nadczynność tarczycy to stan, w którym pacjent nie odczuwa żadnych objawów; w surowicy stężenia całkowite i wolnych frakcji hormonów tarczycy są prawidłowe, natomiast stężenie TSH jest obniżone. W ostatnim czasie opublikowano wiele badań, których wyniki udowodniły, że subkliniczna nadczynność tarczycy nie jest dla organizmu obojętna i powoduje zmiany w układzie sercowo-naczyniowym oraz wyższą śmiertelność z przyczyn kardiologicznych [11].

Wpływ przewlekłej tyreotoksykozy na serce, *thyreocardiac*

Nawet względnie dobrze wyrównane zaburzenia czynności tarczycy mogą, poprzez przewlekłe działanie hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy, powodować dekompensację istniejącej choroby serca, która może bezpośrednio zagrażać życiu pacjenta. Często nadczynność tarczycy po-

woduje progresję istniejącej choroby niedokrwiennej serca, jest czynnikiem wywołującym lub nasilającym zaburzenia rytmu [12]. Należy mieć na uwadze fakt, że u pacjentów z nadczynnością tarczycy dekompensacja występuje w znacznie wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby serca niż u pacjentów bez choroby tarczycy.

Tachykardia zatokowa

Tachykardia zatokowa jest najczęściej spotykanym skutkiem wpływu hormonów tarczycy na serce. Pomimo że kołatania serca wtórne do tachykardii często wzbudza lęk pacjenta, stan ten sam w sobie nie stanowi bezpośredniego zagrożenia życia. Jeśli jednak nadczynność tarczycy nie będzie dobrze kontrolowana, po latach może rozwinąć się niewydolność serca, nawet jeśli pacjent nie ma żadnych innych czynników do niej predysponujących. Doprowadzenie pacjenta do stanu eutyreozy eliminuje tachykardię, natomiast do czasu jej osiągnięcia zaleca się stosowanie β -adrenalityków (szczególnie polecany jest propranolol) lub antagonistów wapnia.

W sytuacjach nagłych, w których trzeba opanować objawy *cor thyreotoxicum* stosuje się β -adrenolityki. Szybko zmniejszają one uczucie kołatania serca, drżenia, podniecenia i nadmiernego pocenia się. Propranolol dodatkowo hamuje tkankową konwersję T4 do T3. W takich przypadkach należy wybierać preparaty dożylnie, krótkodziałające, stale monitorując pracę serca. Zaleca się stosowanie esmololu. Podawanie rozpoczyna się od dawki początkowej 250–500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w dożylnym bolusie, następnie wlew z prędkością 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Prędkość tę można zwiększać zależnie od odpowiedzi, nawet do 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [13].

Należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania β -adrenolityków podczas choroby oskrzeli (astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc), zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz ciężkich chorób naczyń obwodo-

wych. Przy bezwzględnych przeciwwskazaniach do podawania β -adrenolityków, można zastosować antagonistów wapnia, unikając jednak preparatów parenteralnych i pamiętając, że efektem ich działania będzie tylko zwolnienie akcji serca.

■ Migotanie przedsionków

U pacjentów z nadczynnością tarczycy mogą pojawić się nawrotowe epizody migotania przedsionków, natomiast po dłuższym czasie dochodzi do utrwalenia się tego zaburzenia. Wzbudzenie automatyzmu ognisk arytmogennych jest odpowiedzialne za wyzwołanie incydentu tej arytmii [3].

Migotanie przedsionków spotyka się u 15–25% pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy, jego częstość rośnie wraz z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet [3]. Obserwuje się u 25% pacjentów w wieku powyżej 65 lat obciążonych hipertyreozą [14]. Szansa na powrót i utrzymanie rytmu zatokowego po osiągnięciu eutyreozy jest tym mniejsza im starszy wiek i dłuższy czas trwania migotania przedsionków [15]. Może wystąpić również w subklinicznej nadczynności tarczycy. U pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy obserwuje się tachykardię zatokową oraz większą skłonność do nadkomorowych zaburzeń rytmu. Ponadto subkliniczna nadczynność tarczycy predysponuje do migotania przedsionków wraz z jego ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Istnieją dane wskazujące, że pacjenci ze zwiększoną spoczynkową częstością akcji serca mogą być w większym stopniu zagrożeni zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych [6]. Auer i wsp. przedstawili wyniki swoich badań, które mogą sugerować, że częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy jest nawet taka sama, jak u pacjentów z jej jawną postacią [16].

Prawie u 75% pacjentów obserwuje się powrót rytmu zatokowego wraz z remisją nadczynności tarczycy. Szansa na samoistny

powrót rytmu zatokowego maleje wraz z wiekiem, czasem trwania migotania oraz obecnością innych chorób serca [17]. Czynność serca w migotaniu z szybką akcją komór można kontrolować β -adrenolitykami oraz antagonistami wapnia. W przypadku współistnienia niewydolności serca stosuje się glikozydy naporstnicy. Ewentualne wykonanie kardiowersji powinno być odroczone do czasu uzyskania eutyreozy.

Przy długotrwałym migotaniu przedsionków, szczególnie przy obecności innych obciążeń, często istnieje konieczność stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. W przebiegu tyreotoksykozy leczenie przeciwzakrzepowe w migotaniu przedsionków zasadniczo nie różni się od zalecanego przez towarzystwa kardiologiczne. Pewien fakt wymaga jednak przypomnienia. Tyroksyna potęguje działanie pochodnych kumaryny, prawdopodobnie zwiększając powinowactwo kumaryn do ich receptorów oraz zwiększając katabolizm czynników krzepnięcia. Podczas leczenia tyreostatycznego, w sytuacji zmieniających się stężeń T3 i T4, zmienna jest również aktywność przeciwkrzepliwa doustnych antykoagulantów. W konsekwencji utrzymanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) na stałym terapeutycznym poziomie jest trudne. Wydaje się, że heparyny drobnocząsteczkowe są bezpieczniejszą i wygodniejszą formą terapii przeciwkrzepliwej u chorych z nadczynnością tarczycy, ponieważ ich stosowanie nie wymaga monitorowania wskaźników układu krzepnięcia i nie grozi przedawkowaniem. **Należy jednak pamiętać, że heparyna (w tym również heparyny drobnocząsteczkowe) może być źródłem fałszywie wysokich wartości FT4** spowodowanych zwiększeniem aktywności lipazy przez heparynę i uwolnieniem większej ilości wolnych kwasów tłuszczowych w warunkach *in vitro*. Zjawisko to obserwuje się nawet przy niewielkich dawkach heparyny (już od 10 j.).



Należy jednak pamiętać, że heparyna (w tym również heparyny drobnocząsteczkowe) może być źródłem fałszywie wysokich wartości FT4

”
W populacji starszych
osób dominuje
symptomatologia
kardiologiczna
nadczynności tarczycy

■ Komorowe zaburzenia rytmu

Ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z nadczynnością tarczycy jest porównywalne z ryzykiem w populacji ogólnej [18]. U osób w starszym wieku, ze współistniejącą chorobą wieńcową lub przebytym zawałem serca, może dochodzić do migotania komór. Typowo jest ono poprzedzone migotaniem przedsionków z szybką akcją komór.

■ Zaburzenia przewodnictwa

Zaburzenia przewodzenia niemal w 100% dotyczą chorych z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, choroby o podłożu autoimmunologicznym. Prawdopodobnie za ich występowanie odpowiedzialne są nacieki limfocytarne, powstające w układzie przewodzącym serca. Ponadto istotną rolę w patomechanizmie zaburzeń przewodzenia mogą odgrywać dodatkowe czynniki, takie jak: infekcja, zaburzenia elektrolitowe (np. hiperkalcemia) czy stosowane leki [7].

Pacjentom z chorobą Gravesa-Basedowa należy rutynowo wykonywać EKG i w razie rozpoznania bloku przedsionkowo-komorowego, nawet I stopnia, uważnie monitorować, ponieważ są oni zagrożeni wystąpieniem bloku wyższego stopnia, z możliwością zespołu Morgagniego-Adamsa-Stokesa. Należy też z dużą ostrożnością stosować u nich leki o działaniu zwalniającym przewodnictwo w łączy przedsionkowo-komorowym (tj. propranolol, werapamil, diltiazem i preparaty naparstnicy).

Najczęściej spotykany jest blok przedsionkowo-komorowy I stopnia. Dość często obserwuje się bloki odnóg pęczka Hisa, zwłaszcza prawej (RBBB, *right bundle branch block*) (15%). Bloki II i III stopnia występują dużo rzadziej. Zaburzenia przewodnictwa, podobnie jak zaburzenia rytmu, cofają się samoistnie w trakcie leczenia tyreostatykami. Niektórzy chorzy mogą jed-

nak wymagać czasowej elektrostymulacji serca do czasu osiągnięcia eutyreozy [7].

■ Niewydolność serca

Niekorzystne warunki hemodynamiczne w długotrwałej nadczynności tarczycy sprzyjają szybszemu postępowi niewydolności serca oraz mogą być przyczyną jej zaostrzeń. Uważa się że nadmiar hormony tarczycy oraz długotrwała, izolowana tachykardia, mogą powodować uszkodzenie mięśnia serca i jego niewydolność nawet u pacjentów bez choroby serca [19]. Upośledzona kurczliwość, obniżona podatność rozkurczowa serca, zastój płucny prowadzą do niewydolności lewokomorowej. Opisywany jest również niekorzystny wpływ hipertyreozy na wydolność prawej komory, zwiększenie oraz wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego [3]. W takiej sytuacji przywrócenie eutyreozy powoduje zazwyczaj istotną poprawę wydolności serca [19].

U znaczącej większości pacjentów z hipertyreozą obserwuje się podwyższenie objętości wyrzutowej serca bez jakichkolwiek objawów jego niewydolności. Pomimo wielokrotnienia objętości wyrzutowej serca w hipertyreozie oraz zwiększonej kurczliwości, wzrost zarówno obciążenia wstępnego, jak i objętości krwi prowadzi do wzrostu ciśnienia wypełnienia komór. W konsekwencji dochodzi do niewielkiego stopnia przeciążenia płucnego i obwodowego. Niewydolność serca z podwyższoną objętością wyrzutową serca (HOHF, *high output heart failure*) występuje głównie u młodych pacjentów z wieloletnim przebiegiem hipertyreozy, nieobciążonych chorobą serca. Leczenie diuretykami przynosi pożądaną efekt terapeutyczny [14].

W populacji starszych osób dominuje symptomatologia kardiologiczna nadczynności tarczycy. W tej grupie wiekowej, z istniejącymi już zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi naczyń wieńcowych, znacznie częściej dochodzi do uszkodzenia mięs-

nia sercowego i objawów niewydolności serca. Zastoinową niewydolność serca i jej zaostření występujące w przebiegu nadczynności tarczycy należy leczyć według obowiązujących standardów, jednak jest ona dość oporna na terapię. Wynika to ze zmian strukturalnych w układzie krążenia oraz ze zmian w farmakodynamice leków nasercowych. Digoksyna u pacjentów nadczynnych jest metabolizowana szybciej. Na skutek większej objętości dystrybucji jej stężenie w surowicy jest niższe; mniejszy jest również jej efekt inotropowy. Preparaty naparstnicy mogą nie zwalniać rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków. Wymagane są więc większe dawki, zarówno nasycające i podtrzymujące, w porównaniu z leczeniem standardowym, co stwarza ryzyko wystąpienia objawów ubocznych. W niewydolności serca może być korzystne stosowanie β -adrenolityków [20].

■ **Bóle wieńcowe**

W nadczynności tarczycy nadmierna czynność skurczowa, skrócony czas rozkurczu miokardium oraz zwiększone zużycie tlenu pogarszają warunki metaboliczne w kardiomiocytach i sprzyjają zaostrzeniom istniejącej choroby wieńcowej. Leczyc je należy zgodnie ze standardami kardiologicznymi. Rzadko w nadczynności tarczycy mogą pojawić się objawy choroby wieńcowej, którym nie towarzyszą zmiany w obrazie koronograficznym. Klinicznie stan ten manifestuje się jako stabilna dławica piersiowa, spoczynkowa, niestabilna, a nawet zawał serca. U ich podłoża leży kurcz naczyń wieńcowych wywołany tyreotoksykozą. Tendencja do kurczu mija wraz z przywróceniem eutyreozy.

POWIKŁANIA ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

Zdecydowana większość chorych z nadczynnością tarczycy skarży się na osłabienie siły mięśni szkieletowych, z czego u połowy stwierdza się przewlekłą tyreotoksyczną

miopatię. Dominującymi objawami tyreotoksycznej miopatii są osłabienia siły mięśniowej, ich zwiększona męczliwość i spowolnienie ruchów. Ponadto dochodzi do zajęcia mięśni oddechowych, zarówno wdechowych, jak i wydechowych. Manifestacja kliniczna uszkodzenia mięśni, głównie przepony i mięśni międzyżebrowych, to spłylenie i wzrost częstości oddechów. Dochodzi także do przyspieszenia częstości oddechów dla utrzymania prawidłowej prężności gazów oddechowych we krwi przy obniżonej efektywności pojedynczych oddechów oraz w związku ze wzrostem podstawowej przemiany materii (wzrost zużycia tlenu i produkcji CO₂). Objawia się to dusznością, a znaczne upośledzenie czynności mięśni oddechowych może prowadzić do jawnej niewydolności oddechowej.

Grupą szczególnie narażoną na wystąpienie tego powikłania są pacjenci z tyreotoksykozą i/lub w trakcie terapii jodem radioaktywnym ze współistniejącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Jednocześnie jest to grupa, która czerpie największe korzyści z leczenia jodem radioaktywnym oraz metizolem, gdyż obserwuje się u nich po zakończeniu leczenia zwiększoną tolerancję wysiłku ze zmniejszeniem duszności, wzrostem apetytu i poprawą samopoczucia [8].

POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE

W nadczynności tarczycy, oprócz częstej nietolerancji wysiłku (wywołanej osłabieniem siły mięśni szkieletowych), nadmiernej nerwowości, drzeń mogą wystąpić drgawki, pływawica, objawy uszkodzenia drogi korowo-rdzeniowej. Nadmiar hormonów tarczycy zwiększa ryzyko udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków. Udar na podłożu tyreotoksykozy występuje najczęściej w mechanizmie zatorowo-zakrzepowym. Do uwolnienia skrzeplin, tworzących się najczęściej w uszku lewego przedsionka, może dojść zarówno w momencie przywrócenia czynności



Nadmiar hormonów tarczycy zwiększa ryzyko udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków

ci skurczowej przedsionków, jak i w przypadku utrwalonego migotania przedsionków.

Jednak najbardziej dramatycznie przebiegającym powikłaniem neurologicznym jest tyreotoksyczne porażenie okresowe. Zespół ten występuje u około 8% chorych, leczonych z powodu tyreotoksykozy. Najczęściej dotyczy mężczyzn w wieku 20–40 lat, przede wszystkim rasy żółtej, rzadziej białej. Najwięcej przypadków opisano w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, ale tyreotoksyczne porażenie okresowe również zdarza się w toksycznym wolu guzkowym, limfocytarnym zapaleniu tarczycy i *thyreotoxicosis factitia* (wynikającej z nadmiernej podaży egzogennych hormonów tarczycy). Objawy są podobne do występującego w rodzinnej postaci porażenia okresowego. Nagle, zwykle wcześniej rano po przebudzeniu, pojawia się symetryczne osłabienie siły całych grup mięśniowych, nawet w stopniu uniemożliwiającym choremu poruszanie się i samoobsługę. Objawy te często poprzedzają zwiększone napięcie i bóle mięśni. Paraliż nie obejmuje nigdy mięśni twarzy i mięśni oddechowych. Napad trwa kilka, kilkanaście godzin. W jego trakcie stwierdza się obniżenie napięcia mięśni, nie udaje się wywołać odruchów ścięgnistych lub są one bardzo słabe. Nie obserwuje się zaburzeń czucia. W badaniach dodatkowych zwraca uwagę niskie stężenie potasu w surowicy i często podwyższone stężenie mioglobiny [21, 22]. Odpoczynek i podanie soli potasu powodują szybkie, całkowite ustąpienie objawów tyreotoksycznego porażenia okresowego. Patofizjologia tyreotoksycznego porażenia okresowego jest nadal niejasna. Istnieje kilka hipotez, między innymi uważa się, że przyczynami tego zespołu są:

- niedostateczna odporność błony komórkowej miocytów;
- zaburzona aktywność ATP-azy uwarunkowana genetycznie, mająca związek z obecnością antygenów HLA A2Bw22 i Aw19B17 na chromosomie 6;

- hiperinsulinemia powodująca przemieszczenie potasu do wnętrza komórek i w efekcie hipopotasemię w surowicy;
- zaburzenia czynności pompy wapniowej, z nadmierną koncentracją wapnia w siateczce sarkoplazmatycznej [22].

Mimo tych niejasności, powszechnie przyjmuje się, że okres pierwszych 2–3 tygodni leczenia tyreostatycznego, cechuje szczególna podatność na zaburzenia gospodarki potasowej. Powyższe obserwacje, dotyczą szczególnie młodych mężczyzn. Wydaje się uzasadnione, by w tej grupie chorych zalecać unikanie nadmiernych wysiłków fizycznych i dietę bogatą w węglowodany, przynajmniej w początkowym okresie leczenia nadczynności tarczycy. W celu zapobiegania powikłaniom sercowym w czasie napadu tyreotoksycznego porażenia okresowego stosuje się szybkie podanie chlorku potasu (KCl), które również przyspiesza poprawę siły mięśniowej. Skuteczne są również preparaty niespecyficznych α -adrenolityków [10]. Istnieją doniesienia o profilaktycznym działaniu propranololu, który znamienne zmniejsza częstość występowania tyreotoksycznego porażenia okresowego [23]. Wymagają one jednak potwierdzenia w dalszych badaniach. Najskuteczniejszą profilaktyką tyreotoksycznego porażenia okresowego jest utrzymanie eutyreozy u pacjentów.

Wpływ hormonów tarczycy na OUN powoduje także objawy w sferze psychicznej: nerwowość, niepokój ruchowy, chwiejność emocjonalną, zaburzenia koncentracji, bezsenność. Rzadko występują objawy depresyjne czy psychoza z pobudzeniem, objawami maniakalnymi i halucynacjami [9].

Stan tyreotoksykozy wpływa niekorzystnie na funkcje poznawcze. Ostra tyreotoksyczna encefalopatia dotyka głównie osoby starsze z wolem, wytrzeszczem, u których występują przełomy tarczycowe. Choroba przebiega z wymiotami, biegunką, spadkiem masy ciała, gorączką, migotaniem przedsionków, niskim ciśnieniem rozkurczowym,

zaburzeniami oddechu, porażeniem nerwów czaszkowych: VI, VII, XII oraz nerwów opuszkowych. Nieleczona ostra tyreotoksyczna encefalopatia prowadzi do zgonu [10]. Patologia gruczołu tarczowego może też powodować objawy związane z kompresją struktur sąsiadujących. Objawem neurologicznym wynikającym z ucisku jest chrypka związana z uciśnięciem nerwu krtaniowego wstecznego [9].

PRZEŁOM TARCZYCOWY NADCZYNNY

Przełom tarczycowy nadczynny jest zagrażającym życiu stanem dekompensacji metabolicznej organizmu spowodowanym nadmiarem hormonów tarczycy.

■ Epidemiologia

Roczna zapadalność w populacji europejskiej i amerykańskiej wynosi około 4 przypadki/1000 chorych wśród kobiet i 0,8/1000 wśród mężczyzn. Nieleczony przełom tarczycowy kończy się zgonem w ponad 20% przypadków [24]. Występuje przede wszystkim w przebiegu źle kontrolowanej lub nielezionej choroby Gravesa-Basedowa. Rzadziej u podłoża przełomu hipermetabolicznego leżą wole guzowate toksyczne lub autonomiczny gruczolak tarczycy. Sporadycznie przełom może wystąpić w pierwszej fazie podostrego zapalenia tarczycy i w *thyreotoxicosis factitia*.

■ Czynniki wyzwalające

Zazwyczaj przełom hipermetaboliczny ma nagły początek i jest poprzedzony czynnikiem wyzwalającym, zewnętrznym lub wewnętrznym (tab. 1). W przeszłości był to najczęściej zabieg chirurgiczny na tarczycy lub inny, bez uprzedniego uzyskania eutyreozy.

Zapobieganie przełomowi w okresie okołoperacyjnym polega na właściwym przygotowaniu pacjenta przed zabiegiem oraz specjalnej opiece anestezjologicznej. Zabiegi planowe można wykonywać bezpiecznie po doprowadzeniu pacjenta do

Tabela 1

Czynniki wyzwalające przełom tarczycowy

Wewnętrzne	Zewnętrzne
Infekcja	Niedelikatna palpacja tarczycy
Ostre schorzenie internistyczne	Uraz
Ciężki stres psychologiczny	Zabieg operacyjny
Ostra psychoza	Przedawkowanie tyroksyny
Poród	Terapia jodem radioaktywnym
	Zaprzestanie leczenia tyreostatykami
	Zbyt duża podaż jodu (m.in. amiodaron)
	Jodowe środki kontrastujące

eutyreozy i gdy stabilny jest układ naczyniowo-sercowy. W sytuacji zabiegu w trybie nagłym postępowanie polega na blokowaniu układu współczulnego oraz hamowaniu syntezy i wydzielania hormonów tarczycy. Stosuje się β -adrenolityki, które oprócz działania sympatykolitycznego hamują konwersję T4 do znacznie aktywniejszej T3. Tyreostatyki zmniejszają syntezę hormonów tarczycy, natomiast jod, podawany po tyreostatykach, hamuje uwalnianie T4. Zwykle stosuje się również kortykosteroidy, które przyczyniają się do hamowania syntezy i uwalniania hormonów tarczycy, a przede wszystkim zapobiegają względnej niewydolności kory nadnerczy. Do indukcji znieczulenia zaleca się tiopental, który działa słabo tyreostaticznie, natomiast do podtrzymania — izofluran, który hamuje odruchy z układu współczulnego i nie uwrażliwia miokardium na katecholaminy. Tak zwany przełom „chirurgiczny” należy różnicować z gorączką złośliwą i złośliwym zespołem neuroleptycznym.

Współcześnie, częściej niż przełom „chirurgiczny” zdarza się tak zwany przełom „internistyczny”, który może być wywołany infekcją, podaniem radioaktywnego jodu, jodowych środków cieniujących, amiodaronu, redukcją dawek leków przeciw-tarczycowych. Zaostrzenie lub powikłanie choroby współistniejącej z nadczynnością tarczycy może także sprowokować przełom tarczycowy, na przykład kwasicę ketonową lub hipo-



**Na rozpoznanie przełomu
gorączka, wymioty
i nasilona biegunka, które
nie są typowymi
objawami niepowikłanej
nadczynności tarczycy**

glikemię w przebiegu cukrzycy, dekompenzację zastoinową niewydolności serca, zatorowość płucną, zawał jelita czy udar mózgu. Podobnie dzieje się w sytuacji porodu, urazu, ekstrakcji zęba, silnego stresu psychicznego, a nawet zbyt agresywnego badania palpacyjnego gruczołu tarczowego [24]. Rozpoznanie przełomu tarczycowego jest oparte przede wszystkim na wywiadzie i badaniu przedmiotowym. Badania laboratoryjne spełniają funkcję badań dodatkowych i nie należy zwlekać z rozpoczęciem terapii do uzyskania oznaczeń hormonów tarczycy we krwi, pomimo że trudno czasem jest postawić jednoznaczną granicę pomiędzy tyreotoksykozą a przełomem.

Na rozpoznanie przełomu mogą naprowadzić gorączka, wymioty i nasilona biegunka, które nie są typowymi objawami niepowikłanej nadczynności tarczycy. Natomiast objawy dekompensacji, między innymi układu nerwowego czy sercowo-naczyniowego, potwierdzają rozpoznanie przełomu. Ze strony układu nerwowego dekompensacja taka może się manifestować jako zaburzenie ilościowe lub jakościowe świadomości o typie somnolencji, pobudzenia, stanów majaczeniowych lub śpiączki. Może dojść do niewydolności serca z obrzękami, hepatomegalią oraz dusznością. Prawie zawsze obserwuje się tachykardię zatokową, często migotanie przedsionków. Jako wyraz zaburzeń czynności wątroby, obserwuje się wzrost aktywności w surowicy aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej oraz hiperbilirubinemię. Wyniki oznaczeń hormonów tarczycy we krwi mogą sprawiać trudności interpretacyjne. Stężenia T3 i TSH mogą nie różnić się od stwierdzanych w tyreotoksykozie, jedynie stężenie wolnej T4 jest znacząco wyższy. Stężenie fT4 nie rozstrzyga jednak, czy u pacjenta rozwinął się przełom nadczynny. W rozpoznaniu przełomu tarczycowego mogą być pomocne wyniki innych badań laboratoryjnych. Obserwuje się między innymi hiperglikemię, leukocytozę z przesunię-

ciem w lewo w rozmazie, hiperkalcemię, podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz fosfokinazy kreatynowej. Na podstawie obserwacji klinicznej, Burch i Wartofsky zaproponowali punktową ocenę poszczególnych objawów przełomu tarczycowego. Po zsumowaniu wszystkich punktów wynik określa stopień ryzyka przełomu tarczycowego (tab. 2.) [25].

W ujęciu patofizjologicznym wystąpienie przełomu wiąże się raczej z dynamiką wzrostu stężenia niezwiązanych hormonów tarczycy (fT4, fT3) we krwi niż z ich bezwzględnymi stężeniami. Do nagłego wzrostu stężenia wolnych hormonów tarczycy może dojść w wyniku zmian stężeń wiążących je białek, co obserwowano u chorych po operacji lub z poważnymi schorzeniami internistycznymi. Inną przyczyną może być produkcja substancji upośledzających wiązanie hormonów tarczycy z białkami (ostatnie badania pozwalają domniemywać, że mogą to być wolne kwasy tłuszczowe) lub nagłe uwolnienie dużych ilości hormonów z tarczycy, na przykład po leczeniu jodem radioaktywnym.

Nieleczony przełom tarczycowy kończy się zgonem w ponad 20% przypadkach [4]. Jego terapia powinna być więc intensywna i natychmiastowa, a jej celem jest zahamowanie produkcji hormonów tarczycy i zniesienie ich tkankowego działania. Należy również eliminować czynnik wyzwalający (np. leczyć infekcje). Na postępowanie w przełomie tarczycowym, składają się:

- zwalczanie gorączki, która nasila wydatek metaboliczny, ale również podnosi stężenie wolnej T4 w surowicy. Preferowany jest paracetamol. Salicylany są przeciwwskazane, ponieważ zaburzają wiązanie T4 i T3 z białkami nośnikowymi oraz rozprzęgają procesy oksydacyjnej fosforylacji w mitochondriach, co zwiększa termogenezę. Podaje się również małe dawki chlorpromazyny (25–50 mg dożylnie co 6 godz.) lub petydyny (25–50 mg), by zapobiec występowaniu

Tabela 2

Kryteria wg Burch i Wartofsky [25]

Temperatura (°C)	Punkty	Tachykardia (min ⁻¹)	Punkty
37,2–37,7	5	99–109	5
37,8–38,2	10	110–119	10
38,3–38,8	15	120–129	15
38,9–39,3	20	130–139	20
39,4–39,9	25	> 140	25
> 40	30		
Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego		Objawy niewydolności serca	
Brak	0	Brak	0
Łagodne (pobudzenie)	10	Łagodne (obrzęk stóp)	5
Umiarkowane (majączenie, psychoza, skrajne wyczerpanie)	20	Umiarkowane (trzeszczenia przypodstawne)	10
Ciężkie (drgawki, śpiączka)	30	Znaczne (obrzęk płuc)	15
Dysfunkcja układu trawiennego i wątroby		Migotanie przedsionków	
Brak	0	Nie ma	0
Umiarkowana (biegunka, nudności/ wymioty, ból brzucha)	10	Obecne	10
Ciężka (żółtaczka)	20		
Czynnik wyzwalający			
Brak	0		
Obecny	10		

Suma punktów > 45 — przełom tarczycowy wysoce prawdopodobny; 25–44 — zagrażający przełom tarczycowy; < 25 — przełom tarczycowy mało prawdopodobny

niu napadów dreszczy oraz stosuje się zimne okłady;

- antybiotykoterapia, która powinna być włączona tylko w sytuacji, gdy przełom tarczycowy wyzwała infekcja. Wówczas antybiotyk o szerokim spektrum działania podaje się od początku leczenia. W każdym innym przypadku należy poszukiwać potencjalnego ogniska zakażenia;
- wyrównywanie strat płynów i elektrolitów wywołanych biegunką, wymiotami oraz zwiększonym *perspiratio insensibilis*. Należy podawać również glukozę i witaminy, szczególnie z grupy B, w celu zapobiegania encefalopatii Wernickego (może ona wystąpić po podaniu glukozy w stanie niedoboru tiaminy);
- podawanie β -adrenolityków zmniejszających objawy pobudzenia adrenergiczne-

go, w tym objawów ze strony układu krążenia. Są one lekami z wyboru u chorych z migotaniem przedsionków, kiedy konieczne jest zwolnienie rytmu komór [26]. Najczęściej stosuje się propranolol, jako lek dodatkowo hamujący obwodową konwersję T4 do T3. Początkowo podaje się 20–40 mg doustnie co 6 godzin, w razie braku efektu terapeutycznego można zwiększać dawki maksymalnie do 240–480 mg na dobę. Gdy chory jest nieprzytomny lub gdy konieczne jest szybkie zwolnienie akcji serca, można podawać propranolol dożylnie, 1 mg co 5 minut, aż do osiągnięcia pożądanego efektu. Dawki podtrzymujące wynoszą wówczas 2–5 mg co godzinę. Esmolol, kardioselektywny β -adrenolityk o bardzo krótkim czasie półtrwania, jest stosowany u pa-

cientów z chorobą płuc w wywiadzie w dawkach 50–100 $\mu\text{g}/\text{minutę}$ [18]. Antagonistów wapnia można zastosować jako alternatywę β -adrenolityków [26];

- terapia swoista — w przełomie tarczycowym polega na całkowitym zahamowaniu syntezy T4 w tarczycy i jej wydzielania do krwiobiegu oraz tkankowej konwersji T4 do T3. Rozpoczyna się ją od podawania dużych dawek tyreostatyków. Propylotiouracyl jest stosowany w dawkach 200–300 mg co 6 godzin lub najpierw podaje się dawkę nasycającą leku, czyli 600–1000 mg, a następnie dawki podtrzymujące 200–250 mg co 4 godziny (do maksymalnej dawki dobowej 1200–1500 mg) [18]. Z powodu niewielkiego przenikania przez barierę łożyskową oraz do mleka matki bywa stosowany, częściej niż inne tyreostatyki, u kobiet ciężarnych i karmiących [27, 28]. Jego dodatkową zaletą jest zdolność do hamowania obwodowej konwersji T4 do T3. Zamiast PTU można stosować thiamazol, w dawkach 10–15 mg co 6–8 godzin lub, prowadząc bardziej agresywne leczenie, 20 mg co 4 godziny (do maksymalnej dawki dobowej 120 mg). Nie ma jednak klinicznych danych na to, że któryś z tych dwóch leków jest skuteczniejszy w leczeniu przełomu tarczycowego [18]. Oba preparaty podaje się doustnie, w formie dożylniej występuje jedynie thiamazol. Przeciwwskazaniami do stosowania tyreostatyków są agranulocytoza lub ich hepatotoksyczne działanie podczas wcześniejszego leczenia. Po około godzinie od włączenia tyreostatyków można rozpocząć podawanie jodków. Wykorzystuje się ich złożone działanie tyreostatyczne, czyli zdolność do zmniejszenia transportu i utleniania jodu oraz zmniejszenia uwalniania hormonów tarczycy z tyreocytów. Stosuje się nasycony roztwór jodku potasu (SSKI, *saturated solution of potassium iodide*)

w dawce 5 kropli co 6–8 godzin lub roztwór Lugola, w dawce dobowej 30 kropli, rozłożonej w 3–4 porcjach. Alternatywą są jodowe środki kontrastowe, na przykład ipodat sodu. Mają one także zdolność hamowania obwodowej konwersji T4 do T3. Są szczególnie polecane do leczenia przełomu w przebiegu zapalenia tarczycy lub wywołanego przedawkowaniem preparatów L-T4 (*thyrotoxicosis factitia*). Stosuje się je doustnie w dawkach od 0,5–3 g dziennie, zwykle 1 g w jednej lub dwóch porcjach. U chorych z alergią na jodki w wywiadzie lekiem z wyboru jest węglan litu podawany w dawce 300 mg co 6 godzin przy monitorowaniu jego stężenia w surowicy. Również glikokortykosteroidy hamują obwodową konwersję T4 do T3. Z tego powodu są one rutynowo włączane w przełomie, w tak zwanych „dawkach stresowych” (100 mg hydrokortyzonu co 8 godz. lub 2 mg deksametazonu co 6 godz.). Wprowadzenie ich do leczenia przełomu przyczyniło się do znacznego obniżenia śmiertelności. Szczególnie skuteczne okazało się łączne podawanie propylotiouracylu, SSKI i deksametazonu, wykazujących działanie synergistyczne. Przy takiej terapii stężenie T3 w surowicy obniżyło się do wartości prawidłowych w ciągu 1–2 dni.

W szczególnych sytuacjach, chcąc szybko usunąć nadmiar krążącej we krwi T4, stosowano: plazmaferezę, dializę otrzewnową, transfuzje wymiennej krwi. Obecnie jedynym wskazaniem do tych zabiegów jest *thyrotoxicosis factitia*, w której po zażyciu dużej ilości hormonów tarczycy (w próbach samobójczych przez dzieci lub chorych psychicznie) osoczowe stężenie T4 może być bardzo wysokie. Leczenie tej postaci przełomu obejmuje również prowokację wymiotów lub płukanie żołądka, podawanie β -adrenolityków oraz barbituranów.

PIŚMIENNICTWO

1. Nishizawa Y., Hamada N., Fujii S. I wsp. Serum dopamine beta-hydroxylase activity in thyroid disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974; 39: 599.
2. Nababout L.A., Robbins R.J. The cardiovascular effects of hyperthyroidism. *Cardiovasc. J.* 2010; 6 (2): 3–8.
3. Fater-Dębska A., Gworys P., Brzeziński J. i wsp. Zaburzenia tyreometaboliczne a niewydolność serca. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58 (3): 228–234.
4. Klein I., Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 1998; 1: 51–61.
5. Gatnar A., Marek B., Pakuła D. i wsp. Hormony tarczycy a mięsień sercowy. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57 (2): 144–148.
6. Babińska A., Wiśniewski P., Sworczak K. Contemporary view on subclinical hyperthyroidism. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 2: 781–786.
7. Sworczak K., Raczak G., Juzwa A. Całkowity blok przedsionkowo-komorowy serca wymagający czasowej elektrostymulacji w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa z nadczynnością tarczycy. *Wiad. Lek.* 1991; 1: 53–56.
8. Sworczak K., Podlaska M., Chełmińska M. Zaburzenia układu oddechowego w chorobach tarczycy. *Wiad. Lek.* 2003; 44: 53–56.
9. Stępniański I., Dolińska E., Kochanowski J. Zaburzenia neurologiczne w przebiegu wybranych schorzeń układu endokrynnego. *Terapia* 2008; 217: 34–38.
10. Ejma M. Powikłania neurologiczne w schorzeniach gruczołu tarczowego. *Pol. Przegląd. Neurol.* 2009; 5: 24–31.
11. Parle J., Maisonneuve P., Sheppard M. i wsp. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861–865.
12. Roffi M., Cattaneo F., Brandle M. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30 (2): 47–58.
13. Fraser T., Green D. Weathering the storm: Beta-blockade and the potential for disaster in severe hyperthyroidism. *Emergency Med.* 2001; 13: 376–380.
14. Panagoulis C., Halapas A., Chariatis E. i wsp. Hyperthyroidism and the Heart. *Hellenic. J. Cardiol.* 2008; 49: 169–175.
15. Błachowicz A., Kryszalowicz B., Franek E. Tarczycza a serce. *Terapia* 2007; 192: 69–76.
16. Auer J., Scheibner P., Mische T. i wsp. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2001; 142: 838–842.
17. Nakazawa H., Sakuri K., Hamada N. i wsp. Management of atrial fibrillation in post-thyrotoxic state. *Am. J. Med.* 1982; 72: 903–906.
18. Osman F., Daykin J., Sheppard M.C. i wsp. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis — the explanation for excess vascular mortality. *J. Endocrinol.* 2000; 164 (supl.): 321.
19. Riaz K., Forker A.D., Isley W.L. i wsp. Hyperthyroidism: a "curable" cause of congestive heart failure — three case reports and a review of the literature. *Congest Heart Fail* 2003; 9: 40–46.
20. Geffner D.L., Hershman J.M. Beta-Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am. J. Med.* 1992; 93: 61.
21. Pierzchała K., Becelewski J., Marek B. Tyreotoksyczne porażenie okresowe (TPO). *Neurol. Neurochir. Pol.* 1994; 28: 111–114.
22. Tamai H., Tanaka K., Komaki G. HLA and thyrotoxic periodic paralysis in Japanese patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1075–1078.
23. Shayne P., Hart A. Thyrotoxic periodic paralysis terminated with intravenous propranolol. *Ann. Emerg. Med.* 1994; 24: 736–740.
24. Dabon-Almirante C., Surks M. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 1998; 1: 25–35.
25. Burch H., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 1993; 22: 25–35.
26. Levy E.G. Treatment of Grave's disease: the American way. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 1998; 1: 585–595.
27. Cooper D.S. Antithyroid drugs for the treatment of the hyperthyroidism caused by Grave's disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 1998; 1: 225–247.
28. Yamamoto T., Fukuyama J., Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid.* 1999; 12: 1167–1172.