

# Amiodaron a funkcja tarczycy

## Amiodarone and thyroid function

Katarzyna Siuda<sup>1, 2\*</sup>, Zofia Kolesińska<sup>1, 3\*</sup>, Marek Niedziela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>2</sup>Student *Pediatrics Society*

<sup>3</sup>Studenckie Koło Endokrynologii Dziecięcej

### WSTĘP

Amiodaron to lek powszechnie stosowany w kardiologii. Mimo wielu działań niepożądanych jego skuteczność w niemiarowościach różnego pochodzenia, także w migotaniu komór, gwarantuje powszechność zastosowania [1, 2]. Obecnie, uwzględniając wprowadzenie na rynek nowego odpowiednika — dronedaronu, dyskusje na temat objawów ubocznych, które zdają się niekiedy przewyższać pożądane efekty terapeutyczne, nabierają nowego znaczenia. Usunięcie atomu jodu z cząsteczki dronedaronu zdecydowanie zmniejszyło częstość powikłań ze strony tarczycy — jednych z najczęściej obserwowanych objawów ubocznych farmakoterapii [3]. Wobec wielu artykułów naukowych opisujących powikłania po terapii amiodaronem na uwagę zasługuje niemalże brak informacji na temat tej terapii u dzieci. Prawidłowy stan hormonalny tarczycy nie tylko gwarantuje prawidłowy rozwój umysłowy, dojrzewania, ale również zapewnia osiągnięcie prognozowanego wzrostu.

Amiodaron to lek antyarytmiczny z grupy III według podziału Vaughana-Williamsa, choć wykazuje on również działanie typowe dla pozostałych grup leków przeciwarrytmicznych [4, 5]. Cząsteczka amiodaronu, jako pochodna benzofuranu, strukturalnie przypomina tyroksynę i trijodotyroninę. Lek ten jest stosowany nie tylko w zaburzeniach rytmu przedsionkowo-komorowego, ale również w niewydolności serca czy w ostrych zespołach wieńcowych, choć to ostatnie działanie jest podważane [6–8]. Charakterystyczne jest to, że jod stanowi aż 37% masy cząsteczkowej. Każdego dnia dejodynacji ulega ok. 10% leku. Przyjmując, że średnia dawka amiodaronu wynosi 200–300 mg/d., uzyskujemy aż 7–21 mg jodu dziennie. Skoro dobowe zapotrzebowanie na jod wynosi ok. 150–200 µg, to z powyższych do-

niesień jednoznacznie wynika, że u pacjenta leczonego amiodaronem próg ten jest wielokrotnie (50–100-krotnie) przekroczony [6, 7]. Amiodaron jest lekiem lipofilnym, o dużej objętości dystrybucji (współczynnik dystrybucji wynosi 66 l/kg) [5], co bezpośrednio przyczynia się do jego kumulacji w organizmie (w płucach, wątrobie, tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym, tarczycy). W związku z tym początek działania leku występuje z opóźnieniem — obserwuje się go po okresie od 2 dni do 3 tygodni, gdy jest podawany *p.o.*, podczas gdy okres biologicznego półtrwania leku jest długi i wynosi ok. 40 dni [7, 9]. Amiodaron jest metabolizowany w wątrobie do aktywnego desetyloamiodaronu (DEA), którego okres półtrwania jest dłuższy od amiodaronu (57 dni) [3, 6]. Powyższe zjawiska tłumaczą możliwość pojawienia się objawów lub ich utrzymywania mimo zaprzestania podaży leku. Lek ten cechuje duża skuteczność, a ponadto wykazuje on mniejsze działanie proarytmogenne w porównaniu z innymi lekami z tej grupy. Z tego właśnie powodu, mimo wielu działań niepożądanych, jest chętnie stosowany przez kardiologów. Jednym z najczęstszych powikłań terapii amiodaronem są zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego — od subklinicznych zmian w stężeniach poszczególnych hormonów do jawnych klinicznie zaburzeń przebiegających zarówno pod postacią nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy. Działania niepożądane i ich częstość występowania przedstawiono w tabeli 1 [6].

### AMIODARON A POWIKŁANIA TARCZYCOWE

Według najnowszych publikacji częstość powikłań ze strony tarczycy może sięgać nawet 20% [9]. Wpływ amiodaronu na tarczycę odbywa się poprzez kilka mechanizmów, których

---

#### Adres do korespondencji:

prof. UM, dr hab. n. med. Marek Niedziela, Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań, tel: +48 61 849 14 81, tel/faks: +48 61 848 02 91, e-mail: mniedzie@ump.edu.pl

\*Wkład autorów w przygotowanie niniejszego opracowania był jednakowy.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Częstość powikłań po leczeniu amiodaronem [1, 6]

|  |           |
|--|-----------|
| Odkładanie się mikrozłogów w rogówce                                       | 100%      |
| Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, nudności)          | 80%       |
| Nadwrażliwość skóry na promienie słoneczne i zmiana zabarwienia skóry      | 55–75%    |
| Objawy neurologiczne (ataksja, drżenie, neuropatia obwodowa)               | 48%       |
| Zaburzenia parametrów funkcji wątroby (rzadko toksyczne zapalenie wątroby) | 25%       |
| Dysfunkcja gruczołu tarczowego   | 14–18%    |
| Dysfunkcja płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc                              | 10–13%    |
| Zapalenie najądrzy   | 11%       |
| Zaburzenia kardiologiczne (blok serca, bradykardia zatokowa)               | 2–3%      |
| Ginekomastia   | Wyjątkowo |

działania niejednokrotnie się nakładają, co skutkuje szerokim spektrum wręcz przeciwstawnych obrazów klinicznych.

### Zahamowanie konwersji T4 do T3, rT3 do T2 oraz wzrost TSH

Choć zdecydowana większość pacjentów leczonych amiodaronem pozostaje w stanie klinicznej eutyreozы, to jednak lek ten wpływa na równowagę hormonalną osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, prowadząc do subklinicznych zmian w stężeniach poszczególnych hormonów. Dzieje się tak, ponieważ amiodaron wraz ze swoim metabolitem hamują działanie obwodowego enzymu 5'-dejojodazy typu 1. Enzym ten, znajdujący się głównie w wątrobie, jest odpowiedzialny za odłączenie atomu jodu z zewnętrznego pierścienia cząsteczki T4 i przekształcenie jej w T3 oraz za analogiczną przemianę T3 do T2. Dlatego u pacjentów leczonych amiodaronem dochodzi do wzrostu T4 do górnej granicy normy, spadku T3 do dolnej granicy normy oraz zwiększenia stężenia rT3, które sukcesywnie powstaje z nagromadzonej tyroksyny [6, 7]. Efekt ten można zaobserwować już po 2 tygodniach od włączenia amiodaronu [1]. Z kolei na poziomie przysadki amiodaron może blokować 5'-dejojodazę typu 2, która jest odpowiedzialna za przekształcenie T4 do T3. W związku ze zmniejszeniem stężenia T3 stężenie TSH zwykle rośnie [6, 7], ale czasem dochodzi do spadku TSH. Obniżenie stężenia TSH prawdopodobnie wynika z tego, że amiodaron i DEA naśladują hormony tarczycy i na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego blokują wydzielanie TSH. Stężenia hormonów tarczycy pozostają w normie lub są wręcz obniżone. Podobne wahania w zakresie stężeń TSH obserwuje się jednak przy wyższych dziennych dawkach amiodaronu niż te zwyczajowo zapisywane pacjentom [6].

W związku z powyższymi zmianami na różnych poziomach osi podwzgórze–przysadka–tarczyca wprowadzono nowe wartości referencyjne, które zestawiono z tradycyjnymi normami dla osób nieleczonych amiodaronem (tab. 2) [10]. Należy podkreślić, że wobec powyższych faktów parametrem najlepiej odzwierciedlającym stan równowagi hormonalnej tarczycy jest stężenie wolnej frakcji trijodotyroniny.

**Tabela 2.** Wartości referencyjne dla stężenia hormonów tarczycy i TSH u osób w stanie eutyreozы nieleczonych i przewlekle leczonych amiodaronem [10]

| Hormon       | Nieleczeni | Leczeni |
|--------------|------------|---------|
| TSH [mU/l]   | 0,35–4,3   |         |
| T4 [nmol/l]  | 71–166     |         |
| ft4 [pmol/l] | 11–22      | 12–24,7 |
| T3 [nmol/l]  | 1,3–3,0    | 1,0–2,3 |
| ft3 [pmol/l] | 3,0–5,6    | 2,5–5,1 |

### Bezpośredni wpływ nadmiaru jodu

**Mechanizm obronny organizmu — efekt Wolffa-Chaikoffa i przeciwny mechanizm ucieczki efektu Wolffa-Chaikoffa tzw. escape phenomenon.** Niedoczynność tarczycy wywołana amiodaronem (AIH, *amiodarone induced hypothyroidism*) jest spowodowana zahamowaniem utleniania jodków z powodu nadmiernego nagromadzenia jodu w tarczycy. Zjawisko to stanowiące niejako mechanizm obronny jest znane pod nazwą efektu Wolffa-Chaikoffa. U zdrowych osób mechanizm ten ustępuje po ok. 48 godzinach, natomiast u osób predysponowanych do zaburzeń autoimmunologicznych częściej dochodzi do przetrwania powyższego stanu i rozwoju niedoczynności tarczycy ze wzrostem TSH [3, 6].

**Efekt Jod-Basedow.** Ten mechanizm leży u podłoża nadczynności tarczycy wywołanej amiodaronem typu 1 (AIT 1, *amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1*). Nadmiar jodu oddziałujący na rozwijające się wole guzkowe czy utajoną chorobę Gravesa-Basedowa powoduje rozwój tyreotoksyzmy. Autonomiczna tkanka gruczołu tarczowego, która wymyka się spod kontroli osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, nie potrafi dostosować się do nadmiaru jodu, zachowując wychwyt jodu z surowicy oraz wzmożoną syntezę tyroksyny i trijodotyroniny [6, 7].

### Efekt cytotoksyczny

Amiodaron wraz ze swoim metabolitem wywierają cytotoksyczny wpływ na komórki tarczycy. Natomiast DEA wykazuje się

większą cytotoxycznością w porównaniu z samym amiodaronem. Ze względu na to, że liza komórek tarczycy nie zawsze zachodzi przy użyciu równych ilości jodu, wydaje się, iż jod wyłącznie potęguje ich cytotoxyczne działanie [6, 7]. Klinicznie efekt ten można obserwować w AIT typu 2, w którym dochodzi do destrukcji gruczołu tarczowego, stanu zapalnego i wyrzutu już zsynchronizowanych hormonów tarczycy do krwiobiegu.

### **Efekt podobny do niedoczynności tarczycy na poziomie tkanek**

Amiodaron na poziomie tkanek może wywołać stan podobny do obserwowanego w niedoczynności tarczycy. Spowodowane jest to m.in. zmniejszeniem liczby receptorów beta-adrenergicznych i obniżeniem oddziaływania T3 na te receptory. Powyższy efekt nie jest obserwowany w niedoczynności tarczycy, dlatego hormony tarczycy zdają się niejako pośredniczyć między amiodaronem a receptorami beta-adrenergicznymi. Dlatego też odstawienie amiodaronu z powodu nadczynności tarczycy wywołanej tym lekiem może pogorszyć stan kliniczny pacjenta i wywołać tzw. *heart thyrotoxicosis* poprzez zniesienie blokowania receptorów beta-adrenergicznych w sercu [3, 6, 7].

### **Efekt immunologiczny**

Wpływ jodu na procesy autoimmunologiczne w tarczycy pozostaje dość sporną kwestią. Jednak wg większości autorów amiodaron nie indukuje produkcji przeciwciał u osób, u których ich nie stwierdzano przed włączeniem leczenia. Natomiast u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przed rozpoczęciem terapii oraz u tych, którzy są genetycznie predysponowani do wystąpienia chorób autoimmunologicznych, częściej dochodzi do ujawnienia się schorzeń autoimmuno-

logicznych [6]. Ryzyko rozwoju AIH dla kobiety z dodatnim mianem przeciwciał przed leczeniem jest ponad 10-krotnie wyższe niż dla mężczyzny bez stwierdzonych przeciwciał [3]. Ten patomechanizm tłumaczy rozwój niedoczynności tarczycy wywołanej amiodaronem, w której dochodzi do produkcji przeciwciał anty-TPO i/lub anty-Tg u osób z rodzinnym występowaniem przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Jod niejako zaostrza ukrytą, subkliniczną autoimmunogenność tarczycy [7].

### **AIT ORAZ AIH**

U pacjentów leczonych amiodaronem może się rozwinąć zarówno nadczynność gruczołu tarczowego (AIT), jak i jego niedoczynność (AIH). Zauważono, że te przeciwstawne obrazy kliniczne zależą m.in. od podaży jodu na obszarze, w którym przebywa pacjent. Osoby z regionów bogatych w jod częściej zapadają na niedoczynność tarczycy. Natomiast ci, którzy pochodzą z obszarów o niskiej podaży jodu, częściej chorują z powodu AIT. Wiąże się to z tym, że zbyt mała podaż jodu generuje tworzenie się autonomicznej tkanki w obrębie tarczycy, a więc predysponuje do rozwoju wola guzowatego czy choroby Gravesa-Basedowa [6, 7]. Ponadto zaobserwowano, że AIT występuje 3-krotnie częściej u mężczyzn, natomiast AIH — 1,5-krotnie częściej u kobiet [6].

### **AIT — TYPY, OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE**

Wyróżnia się dwa typy AIT (tab. 3). Pierwszy z nich (AIT 1) wiąże się ze wzmożoną syntezą hormonów w związku z nadmierną podażą jodu i występuje częściej u pacjentów z wcześniejszą dysfunkcją tego gruczołu (choroba Gravesa-Basedowa, guzek autonomiczny, wole guzowate lub mięszsowe) [6].

**Tabela 3.** Cechy pozwalające różnicować typy AIT [3, 9]

|  | AIT 1                              | AIT 2  |
|--|------------------------------------|--|
| Istniejąca choroba tarczycy            | Tak                                | Nie  |
| Podaż jodu                             | Niedostateczna                     | Dostateczna  |
| Stężenie IL-6 i CRP                    | W normie                           | Podwyższone  |
| Przeciwciała przeciw-tarczycowe (TRAb) | Dodatnie,                          | Ujemne   |
| Ultrasonografia                        | Wole rozlane lub guzkowe           | Obraz prawidłowy lub mały i hipoechogeniczny gruczoł |
| Doppler — przepływ naczyniowy          | Wzmożony                           | Prawidłowy   |
| Jodochwytność                          | Najczęściej prawidłowa             | Obniżona, niemal brak                                |
| MIBI                                   | Wzmożony wychwyty                  | Brak wychwyty w tarczycy                             |
| Patogeneza                             | Nadczynność związana z podażą jodu | Nadczynność efektem destrukcji gruczołu              |
| Leczenie                               | Tionamidy, nadchloran potasu       | Glikokortykosteroidy                                 |
| Ryzyko następnej niedoczynności        | Wątpliwe                           | Możliwe  |
| Leczenie istniejącej choroby tarczycy  | Tak                                | Nie  |
| Spontaniczna remisja                   | Nie występuje                      | Możliwa  |

AIT — nadczynność gruczołu tarczowego wywołana amiodaronem; IL-6 — interleukina 6; CRP — białko C-reaktywne; TRAb — przeciwciała przeciwko receptorowi TSH

U podłoża tego zaburzenia leży tzw. efekt Jod-Basedow, w którym nadmiar jodu powoduje wzmożoną syntezę hormonów tarczycy. Dowodem jest zwiększony wychwyty jodu w teście jodochwytności. W tyreotoksykozie typu 2 (AIT 2) dochodzi do destrukcyjnego zapalenia tarczycy, zniszczenia miąższu gruczołu i wyrzutu nadmiaru hormonów do krwiobiegu. Pośrednim wykładnikiem stanu zapalnego jest podwyższone stężenie markerów stanu zapalnego: IL-6 czy CRP. Natomiast AIT 2 jest częściej spotykany u pacjentów bez wcześniejszej patologii tarczycy. Ten typ obecnie dominuje. Prawdopodobnie jest to związane z coraz częstszą diagnostyką chorób tarczycy przed włączeniem amiodaronu i wysoką skutecznością innych leków antyarytmicznych [7, 11]. Istnieje również typ mieszany, w którym współlistnieją oba patomechanizmy nadczynności tarczycy.

W związku z odmiennym postępowaniem terapeutycznym i niekiedy poważnym stanem klinicznym wynikającym z nasilających się objawów kardiologicznych u obciążonych pacjentów wielu autorów podkreśla istotność różnicowania obu typów, co ma przede wszystkim dalsze skutki w doborze najodpowiedniejszego leczenia. Właściwy wybór terapii umożliwi najszybszy powrót do eutyreozy [7]. W literaturze można także znaleźć doniesienia, w których na sukces terapeutyczny nie wpływał ani typ AIT, ani to, czy leczenie amiodaronem było kontynuowane, czy też nie [12]. W tabeli 3 zebrano cechy umożliwiające identyfikację typu AIT. Objawy kliniczne AIT są podobne dla wszystkich trzech typów. Typowe objawy kardiologiczne w postaci tachykardii czy kołatania serca mogą nie być wyrażone w związku z działaniem antyadrenergicznym amiodaronu na serce. Często jednak dochodzi do zaostrzenia choroby podstawowej serca, która była powodem rozpoczęcia terapii amiodaronem. U dzieci dochodzi przede wszystkim do spadku masy ciała mimo zwiększonego apetytu, chwiejności emocjonalnej i zmniejszenia tolerancji ciepła. Czas od rozpoczęcia leczenia amiodaronem do pojawienia się objawów tyreotoksykozy jest różny i wynosi średnio 3 lata. Z powodu kumulacji tego leku w organizmie objawy tyreotoksykozy mogą się ujawnić nawet do 2 lat po zaprzestaniu terapii amiodaronem [6]. Dlatego należy podkreślić konieczność stałej kontroli funkcji gruczołu tarczowego podczas leczenia amiodaronem oraz po jego zakończeniu.

Obecnie uważa się, że najlepszymi testami służącymi do różnicowania obu podtypów są: test jodochwytności i badanie USG metodą Dopplera [6, 7]. Natomiast stężenie CRP, IL-6 i stężenie przeciwciał anti-Tg zdają się odgrywać niewielką rolę w postępowaniu diagnostycznym ze względu na małą specyficzność w przeciwieństwie do przeciwciał przeciw receptorowi TSH (TRAb). Te ostatnie, znamienne dla choroby Gravesa-Basedowa, stymulują tyreocyty do nadmiernej syntezy i wydzielania hormonów tarczycy, zwłaszcza w sytuacji nadmiernej podaży jodu. Najnowsze doniesienia potwierdzają istotną przydatność scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI. Ba-

danie obejmujące grupę 20 pacjentów wykazało wzmożony wychwyty znacznika w AIT 1, brak jego wychwyty w AIT 2 oraz wychwyty przejściowy, który utożsamiono z formą mieszaną AIT [11, 13].

## LECZENIE

Wielu autorów zgodnie proponuje niezwłoczne odstawienie amiodaronu. Niestety oczywiste jest, że zakończenie terapii amiodaronem nie zawsze prowadzi do ustąpienia nadczynności tarczycy (długi czas półtrwania leku i kumulacja w organizmie, zwłaszcza w tkance tłuszczowej i wolne jego uwalnianie). Z kolei należy pamiętać, że nagłe odstawienie leku antyarytmicznego może wywołać tzw. *heart thyrotoxicosis* [7].

### AIT 1

Pamiętając, że typ ten jest wywołany przez tzw. efekt Jod-Basedow, leczeniem pierwszego rzutu są tyreostatyki — tiamidyny w wyższych niż zwyczajowo dawkach (np. 40–60 mg thiamazolu na dobę) ze względu na oporność tarczycy z powodu kumulacji jodu w organizmie [6, 9]. Gdy leczenie to okazuje się mało skuteczne, zaleca się obecnie dołączenie nadchloranu potasu, który hamuje transport jodu do tyreocytów, co zapobiega dalszemu gromadzeniu się jodu w gruczole i uwalnianiu zapasów jodu. Proponowana dawka to 1 g/d. Należy pamiętać, że nadchloran potasu może spowodować niedokrwistość aplastyczną, trombocytopenię lub pancytopenię, dlatego konieczne jest monitorowanie obrazu krwi. Wymagany czas terapii to 2–6 tygodni. Skrócenie tego czasu zwiększa ryzyko nawrotu tyreotoksykozy, a jego wydłużenie — prawdopodobieństwo pojawienia się objawów ubocznych [7, 9]. Z obserwacji własnych autorów wynika, że u dzieci skuteczna i bezpieczna może być początkowa średnia dawka tyreostatyku (0,5 mg/kg/d.), a eutyreoza może mieć charakter trwały.

### AIT 2

Łagodna postać destrukcyjnego zapalenia tarczycy (AIT 2) może ustępować bez leczenia i/lub bez odstawienia amiodaronu. W terapii bardziej nasilonych postaci AIT 2 stosuje się glikokortykosteroidy ze względu na ich wielokierunkowe działanie: przeciwzapalne, stabilizujące błony komórkowe i hamowanie 5'-dejojodazy typu 1. Najczęściej stosowany jest prednizon w dawce początkowej 0,5–0,7 mg/kg mc./d. (30–40 mg/d. u osób dorosłych). Powyższą dawkę należy utrzymać przez 2 tygodnie, a następnie stopniowo ją redukować w okresie 3 miesięcy. Mimo szybkiego powrotu większości pacjentów do eutyreozy zbyt szybkie zaprzestanie leczenia może spowodować nawrót dolegliwości [9]. W tym typie obserwuje się również samoistne remisje.

### AIT mieszany (AIT 1 i AIT 2)

Typ ten, który jest kombinacją cech zarówno AIT 1, jak i AIT 2, najlepiej odpowiada na leczenie skojarzone: tyreostatyk

(z nadchlorem potasu lub bez) w połączeniu z glikokortykosteroidami.

Gdy powyższe metody leczenia AIT zawodzą, występuje lekooporność, kolejnym etapem jest terapia radykalna: tyreoidektomia lub leczenie jodem promieniotwórczym. Tyreoidektomię można rozważyć w każdym typie nadczynności, zwłaszcza AIT 2 i typie mieszanym. Przygotowanie do tyreoidektomii, w przypadku oporności na leczenie tyreostatykiem bądź glikokortykosteroidami, polega na zastosowaniu kwasu jopanowego w dawce 1 g/d. [7, 9]. Pozwala to uzyskać normalizację stężenia T3 w ciągu 1–3 tygodni, nie wpływając na T4. Niektórzy uważają, że w przypadku wysokich stężeń T3 przed operacją, należałoby kontynuować podawanie kwasu jopanowego jeszcze tydzień po operacji, co pozwoliłoby na uniknięcie wzrostu stężenia T3 po odstawieniu kwasu jopanowego [9].

Nadal wielu autorów uważa, że leczenie jodem promieniotwórczym należy ograniczyć wyłącznie do przypadków, w których wykazano prawidłowy lub zwiększony wychwyty jodu w teście jodochwytności (AIT 1), po osiągnięciu wcześniej eutyreozy. Jednak wyniki najnowszych doniesień udowadniają skuteczność leczenia radiojodem bez względu na wynik testu jodochwytności tarczycy [14, 15].

Zastosowanie plazmaferezy w celu szybkiego wyrównania tyreotoksykozy opornej na leczenie przed zabiegiem chi-

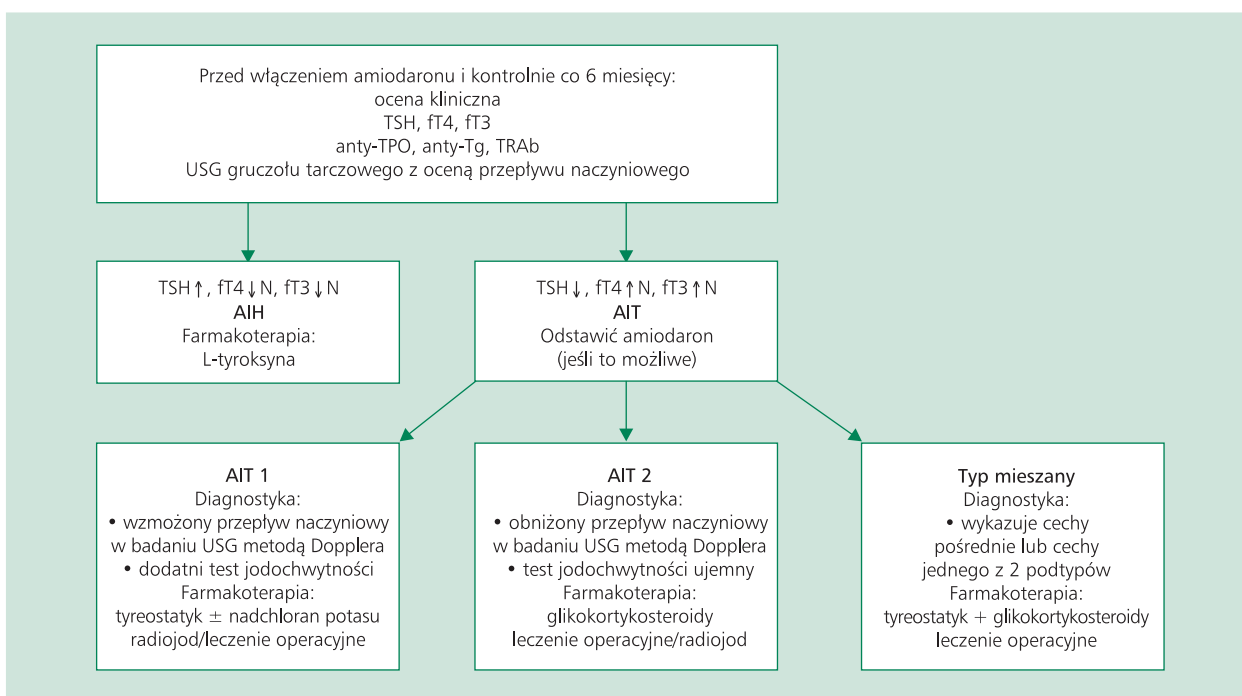
rurgicznym jest również możliwe. Jednak wysoki koszt, mała dostępność i krótkotrwały efekt znacznie ograniczają jej zastosowanie w praktyce.

### AIH

Większość autorów jest zgodna, że o ile AIT stanowi wyzwanie dla klinicystów, to niedoczynność tarczycy wywołana amiodaronem jest powikłaniem łagodnym. Na obraz kliniczny składają się objawy typowe dla pierwotnej niedoczynności tarczycy (sucha skóra, uczucie zmęczenia, spowolnienie umysłowe, nietolerancja ciepła). Jednak należy pamiętać, że ciężka niedoczynność tarczycy może pogłębić istniejące zaburzenia rytmu, wywołując np. *torsades de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy). Diagnostyka opiera się na pomiarze stężeń hormonów tarczycy w surowicy. Leczeniem z wyboru jest suplementacja L-tyroksyną. Należy systematycznie dostosowywać zalecaną dawkę na podstawie stężenia TSH i fT4 co 6–12 tygodni [3].

### DRONEDARON — ALTERNATYWA

Obecnie lekarze stoją przed nową alternatywą dla leczenia amiodaronem, którą jest dronedaron. W listopadzie 2009 r. lek ten został zarejestrowany w Europie. Tak jak amiodaron wykazuje działanie przeciwarytmiczne wszystkich czterech klas leków wg podziału Vaughana-Williamsa. Część



**Rycina 1.** Schemat postępowania przed włączeniem amiodaronu, w trakcie leczenia oraz w przypadku wystąpienia choroby tarczycy wywołanej amiodaronem; TSH — hormon tyreotropowy; fT3, fT4 — hormony tarczycy; anty-TPO — przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej; antyTG — przeciwciała przeciw tyreoglobulinie; TRAb — przeciwciała przeciw receptowi TSH; AIH — niedoczynność gruczołu tarczowego wywołana amiodaronem; AIT — nadczynność gruczołu tarczowego wywołana amiodaronem; AIT 1, AIT 2 — nadczynność tarczycy wywołana amiodaronem typu 1 lub typu 2

strukturalnie przypomina amiodaron, natomiast nie zawiera jodu, co pozwala uniknąć niektórych działań niepożądanych. Dzięki zdecydowanie krótszemu okresowi półtrwania, w porównaniu z amiodaronem, wynoszącym 20–30 godzin wg różnych autorów (T1/2 dla amiodaronu to 40 dni) oraz zmniejszeniu lipofilności cząsteczki poprzez dodanie grupy sulfonamidowej lek ten nie ulega długotrwałej kumulacji w organizmie [3, 4, 16]. Z wielu badań klinicznych (m.in. badania ATHENA) wynika, że najczęstszymi objawami ubocznymi terapii dronedaronem, w porównaniu z grupą kontrolną z placebo, są: bradykardia, wydłużenie odcinka QT, biegunka, nudności, wysypka i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, który jednak nie wynika z obniżenia współczynnika przesączania kłębuszkowego, a ze zmniejszonego wydzielania cewkowego kreatyniny [4, 17]. Natomiast, co istotne, nie zauważono zwiększenia zaburzeń ze strony gruczołu tarczowego czy płuc w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy podkreślają jednak, że średni czas obserwacji wynosił 21 miesięcy, więc okres ten może być zbyt krótki, aby mogły ujawnić się objawy uboczne [4]. Ponieważ nie ma danych na temat wpływu leku na organizm dziecka, dronedaron jest zarejestrowany wyłącznie dla osób powyżej 18. rż.

## PODSUMOWANIE

W związku z powszechnością stosowania amiodaronu i częstością występowania działań niepożądanych ze strony tarczycy przed rozpoczęciem terapii należy ocenić stan przedmiotowy (obecność lub brak wola) i funkcję gruczołu (ryc. 1). Na badanie przesiewowe powinno się składać oznaczenie stężenia poszczególnych hormonów (fT3, fT4, TSH), panel przeciwciał (anty-TPO, anty-Tg, TRAb) i badanie USG tarczycy z oceną przepływu naczyniowego. Obecność przeciwciał anty-TPO przed rozpoczęciem leczenia amiodaronem zwiększa ryzyko indukcji niedoczynności tarczycy [6, 8]. Podobne badania powinny być wykonywane co 6 miesięcy podczas leczenia amiodaronem [6–8]. W związku z możliwością pojawienia się nadczynności tarczycy, nawet do 2 lat od zaprzestania terapii amiodaronem, należy rozważyć kontynuację badań kontrolnych przez ten okres po odstawieniu leku.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Bednarek-Tupikowska G, Filus A, Kuliczowska J, Bugajski J. Amiodaron a tarczyca. *Post Hig Med Dosw*, 2004; 58: 216–225.
2. Kucharczyk P, Michałkiewicz D, Kucharczyk A. Wpływ amiodaronu na czynność tarczycy. *Pol Merk Lek*, 2006; 21: 86.
3. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol Metab*, 2010; 6: 34–41.
4. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Effect of dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 2007; 357: 987–999.
5. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*, 2007; 298: 1312–1322.
6. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*, 2001; 22: 240–254.
7. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol*, 2008; 33: 213–228.
8. Pazin-Filho A, de Jesus AMX, Magalhaes PKR et al. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Brazil J Med Biol Res*, 2009; 42: 744–749.
9. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 2529–2535.
10. Newman CM, Price A, Davies D. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart*, 1998; 79: 121–127.
11. Tanda M-L, Bogazzi F, Martino E, Bartalena L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something new to refine the initial diagnosis? *Eur J Endocrinol*, 2008; 159: 359–361.
12. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation*, 2002; 105: 1275–1277.
13. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMibi thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*, 2008; 159: 423–429.
14. Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Neuroendocrinol Lett*, 2009; 30: 209–214.
15. Iskandar SB, Jordan RM, Peiris AN. Treating amiodarone-induced thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Tenn Med*, 2004; 97: 408–410.
16. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 668–678.
17. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 64: 785–791.