

Amiodarónom indukované tyreopatie

Marianna Bystrianska¹, Adrian Bystriansky², Iveta Wildová¹

¹II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. R. Banská Bystrica

²II. klinika kardiológie SZU, Oddelenie arytmií SÚSCCH Banská Bystrica

Amiodarón je jedno z najefektívnejších a najpoužívanějších antiarytmík. Má nezastupiteľné postavenie v liečbe komorových tachykardií, avšak vysoký obsah jódu v jeho molekule ho predikuje k možnému vzniku tyreopatií. Amiodarónom indukované tyreopatie predstavujú jednu zo závažných komplikácií liečby amiodarónom. Cieľom článku je poskytnúť ucelený a komplexný pohľad na diagnostiku, manažment a liečbu pacientov s amiodarónom indukovanými tyreopatiami. Manažment pacienta s amiodarónom indukovanou tyreotoxikózou si vyžaduje interdisciplinárny prístup a správne zvolenú stratégiu liečby. Mnohokrát ide o pacienta so závažným kardiálnym postihnutím a ďalšími komorbiditami, ktoré komplikujú priebeh tyreopatie a obmedzujú terapeutický postup. Preto je nutné venovať dostatočnú pozornosť ich včasnej diagnostike, klinickému priebehu a správne zvolenej terapii.

Kľúčové slová: amiodarón, tyreopatie, tyreotoxikóza.

Amiodarone-induced thyropathies

Amiodaron is one of the most effective and widely used antiarrhythmics drug. It has an irreplaceable position in the treatment of ventricular tachycardia, the high content of iodine in its molecule predisposes it to the possible development of thyropathies. Amiodarone induced thyropathies, represent one of the serious complications of amiodarone treatment. The aim of the article is to provide a comprehensive review of the diagnosis, management and treatment of patients with amiodarone – induced thyropathies. The management of patient with amiodarone – induced thyrotoxicosis requires an interdisciplinary approach and a properly chosen treatment strategy. Patients with severe cardiac impairment and other comorbidities are often treated with amiodarone, which complicate the course of thyropathy and limit the therapeutic procedure. Therefore it is necessary to pay sufficient attention to their early diagnosis, clinical course and correctly selected therapy.

Key words: amiodarone, thyropathies, thyrotoxicosis.

Úvod

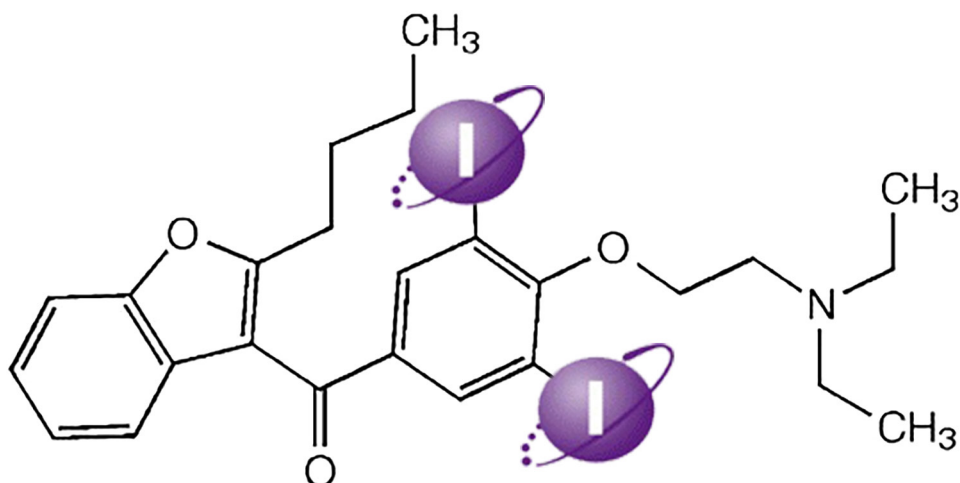
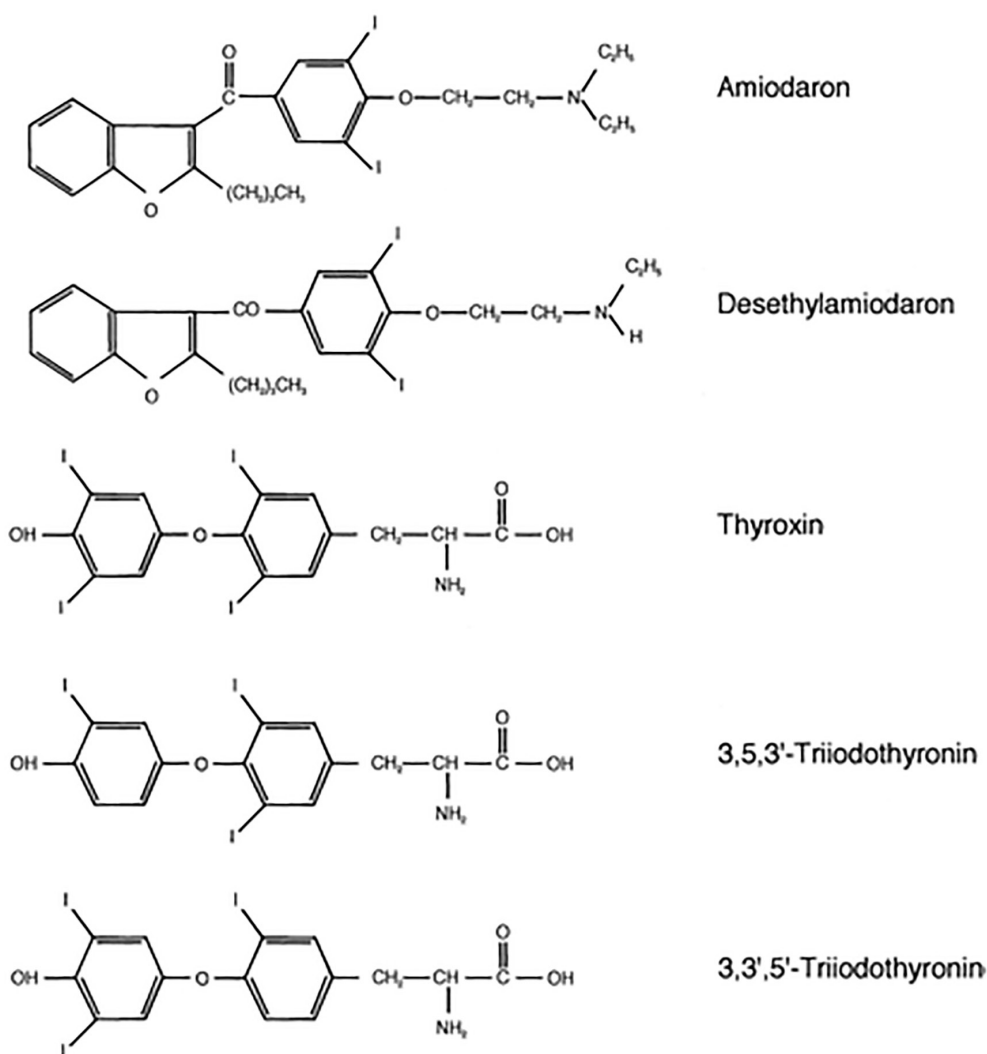
Napriek intenzívnemu výskumu v ostatných dekádach nebol zaznamenaný významný klinický pokrok v oblasti farmakoterapie arytmií (1). Očakávania nových molekúl, vrátane „náhrad“ amiodarónu, ako dro-nedarón, celivarón alebo budiodarón, neboli v klinickej praxi naplnené. Popri sofistikovaných nefarmakologických postupoch tak amiodarón ostáva aj v súčasnosti jedným z najpoužívanějších antiarytmík (1).

Amiodarón je vysoko potentné antiarytmikum so širokým indikačným spektrom od fibrilácie predsiení až po malígne komorové arytmie. Jeho terapeutická efektivita je sprevádzaná vysokým výskytom nežiaducich účinkov. Cieľom článku je poukázať na vplyv amiodarónu na funkciu štítnej žľazy a amiodarónom indukované tyreopatie.

Amiodarón: základná charakteristika a elektrofyzikálne vlastnosti

Amiodarón bol objavený v roku 1962 z extraktu rastliny *Ammi visnaga*, ľudovo nazývanej parasca špáradlová, inde známa ako Khella (2). Za svoju existenciu vďačí systematickému výskumu benzofuránových štruktúr, ktorý bol roky vykonávaný v laboratóriách firmy Labaz v Belgicku (2). Používať sa začal od roku 1967 na liečbu angíny pectoris. Až v roku 1969, teda 7 rokov po jeho objavení, sa zistil jeho antiarytmický účinok.

Amiodarón je benzofuránový derivát: 2-butyl-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino)-ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketón hydrochlorid (Obr. 1) (3).

Obr. 1. Chemická štruktúra amiodaronu (upravené podľa 3)**Obr. 2.** Chemická podobnosť amiodaronu a tyreoidálnych hormónov (upravené podľa 3)

Svojou štruktúrou predstavuje akýsi štrukturálny analóg tyreoidálnych hormónov (Obr. 2). Špecifickou vlastnosťou molekuly amiodaronu je vysoký obsah jódu. Až 37,5 % jeho molekulovej hmotnosti tvorí jód. Znamená to teda, že v každej 200 mg tablete amiodaronu je 75 mg organicky viazaného jódu. Pri bežnej

dennej terapeutickej dávke amiodaronu 200 – 600 mg predstavuje nadmerný príjem jódu 75 – 225 mg/deň (4, 5). Hlavným metabolitom amiodaronu je desethylamiodaron, ktorého vlastnosti sú preukázateľne podobné pôvodnej molekule. Metabolizuje sa hepatálne s následnou biliárnou sekréciou. Vzhľadom na výraznú lipofilitu je

jeho distribučný objem extrémne veľký, preto má dlhý biologický polčas 15 – 142 dní (6).

Amiodarón sa zaraďuje do III. triedy antiarytmík (podľa klasifikácie Vaughan Williamsa). Jeho základnou črtou je predĺženie tretej fázy akčného potenciálu inhibíciou draslíkového kanála. Zároveň však zasahuje aj do sodíkového a vápnikového prúdu a tým nadobúda črty ďalších tried antiarytmík (7, 8). Má α aj β antiadrenergický efekt, ktorý sa líši od bežných betablokátorov, s ktorými nemá kompetitívny ale aditívny efekt. Navodzuje vazodilatáciu a potláča automáciu sinoatriálneho uzla, čím znižuje frekvenciu srdca o 15 – 20 %. Spomaľuje vodivosť a zvyšuje refraktérnosť v prevodovom systéme i samotnom myokarde predsieni a komôr (7, 8).

Chronická liečba amiodarónom prináša so sebou mnoho nežiaducich účinkov, ktorých výskyt je zhrnutý v tabuľke 1. Niektoré sú reverzibilné a skôr znižujú kvalitu života pacienta, bez priameho ohrozenia jeho zdravia: napríklad korneálne depozity, ktorých identifikácia sa v minulosti používala ako marker dostatočnej saturácie liečivom. K najobávanejším komplikáciám liečby amiodarónom patrí: amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza, amiodarónová alveolitída – tzv. amiodarónové pľúca, neuropatia n. opticus a proarytmia (10).

Hormonálne zmeny v štítnej žľaze indukované amiodarónom

Nadmerné množstvo jódu uvoľnené pri metabolizme amiodarónu vedie k blokade ďalšieho vychytávania jódu tyroidálnym tkanivom a zároveň k útlmu syntézy a sekrécie hormónov. Tento regulačný mechanizmus sa nazýva Wolffov-Chaikoffov efekt a spočíva v blokovaní jodidovej pumpy. Trvá však len obmedzene, rádovo 10 – 14 dní. Ďalší prívod jódu spôsobí jeho hypersaturáciu v ŠŽ na 4 – 5-násobok. Následkom toho je opätovne akcelerovaná tvorba tyroidálnych hormónov (11). Vzhľadom na štrukturálnu podobnosť amiodarónu s tyroxínom, dochádza k inhibícii aktivity tkanivovej 5'-dejodázy typu I. Tým sa znižuje konverzia tyroxínu (T4) na trijódtyronín (T3). Alternatívne sa však zvyšuje dejodácia v polohe 5 a stúpa biologický neúčinný reverzný T3 (rT3) v sére a tkanivách. Výsledok týchto zmien je pokles vlastného hormónu T3 v sére o 20 – 25 %. Pokles intracelulárneho T3 priamo v hypotalame a hypofýze inhibíciou 5'-dejodázy II. typu je hlavným spätnoväzbovým stimulom nadprodukcie tyreostimulačného hormónu (TSH) (4,12,13). Kompenzačný vzostup TSH na hodnoty do 10 – 15 mIU/l počas prvých mesiacov terapie preto nie je ukazovateľom subklinickej ani skutočnej hypotyreózy, ako sa často môže mylne predpokladať. Práve naopak, zvýšenie tvorby TSH stimuluje produkciu tyroxínu a normalizuje v úvode znížený T3. Výsledkom týchto procesov je, že pacienti napriek laboratorným odchýlkam sú eutyreózní a nevyžadujú substitučnú liečbu (4, 12).

V tabuľke 2 sú uvedené odporúčané referenčné hodnoty tyreoidálnych hormónov a TSH u pacientov dlhodobo liečených amiodarónom, ktorí sú v eutyreóze.

Amiodarónom indukované poruchy funkcie štítnej žľazy

Amiodarónom indukované poruchy funkcie štítnej žľazy sa môžu prejavíť u veľkého percenta pacientov, ktorí ho užívajú, no rozsah po-

škodenia ŠŽ a klinické prejavy sa odlišujú v závislosti od množstva jódu prijatého do organizmu. Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) sa častejšie vyskytuje v oblastiach s nedostatočným príjmom jódu, zatiaľ čo amiodarónom indukovaná hypotyreóza (AIH) je častejšia v krajinách s dostatočným príjmom jódu. Slovensko patrí medzi krajiny s dostatočným príjmom jódu, čo vytvára predpoklad nižšieho výskytu AIT.

V publikovaných štúdiách z euroatlantických oblastí je incidencia AIT so širokou variáciou od 0,003 % po 11,5 %, resp. až do 23 % (5). Incidencia AIH je od 1 do 32 %. Bez ohľadu na príjem jódu, výskyt amiodarónom indukovaných tyreoidálnych dysfunkcií je od 2 do 24 %, väčšinou je to medzi 14 – 18 % (3, 5). Incidencia tyreotoxikózy je udávaná od 3 – 9 % (13).

Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza

Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) je jednou z najobávanejších komplikácií liečby amiodarónom. Môže vzniknúť včasne, ale aj po dlhodobom užívaní lieku, raritne aj po jeho vysadení. Podľa literárnych údajov je maximum výskytu tyreotoxikózy medzi 2. a 3. rokom užívania (14). Trip a kol. dokumentujú výskyt AIT u 2,5 % pacientov po 18 mesiacoch užívania lieku a až u 33,5 % pacientov po 48 mesiacoch. Vznik AIT je pritom nezávislý od dennej a aj od kumulatívnej dávky amiodarónu. Relatívna dominancia výskytu AIT v populácii je v prospech mužov v pomere 3 : 1 (14).

Patogenéza vzniku AIT

Detailná patogenéza amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy nie je doteraz komplexne objasnená. Predpokladá sa niekoľko patofyziologických mechanizmov. Za najdôležitejšiu príčinu sa považuje zvýšený

Tab. 1. Prehľad nežiaducich účinkov amiodarónu a ich výskyt (upravené podľa 9, 10)

Nežiaduce účinky amiodarónu		Incidenca
GIT	nauzea, vracanie, obštipácia	33 %
Oči	korneálne mikrodepozity	až 100 %
Pečeň	amiodarónom indukovaná hepatitída	5 – 20 %
Koža	fotosenzitivita	25 – 75 %
	modrosivá koža	< 10 %
	alopécia	< 10 %
Nervový systém	tremor, ataxia, perif. neuropatia	20 %
Pľúca	alveolitída, pľúcne infiltráty	1 – 17 %
Srdce	bradykardia, predĺženie QT intervalu, Torsade de Pointes	< 2 %
Štítna žľaza	hypotyreóza	1 – 32 %
	hypertyreóza	1 – 23 %

Tab. 2. Referenčné hodnoty tyroidálnych hormónov a TSH u eutyreózných pacientov pri dlhodobej liečbe amiodarónom v porovnaní s bežnou populáciou (upravené podľa 12)

hormón	bežná populácia	eutyreózní pacienti liečení amiodarónom
Voľný T4 (pmol/l)	11 – 20	12 – 24,7
Celkový T3 (pmol/l)	1,3 – 3,0	1,0 – 2,3
Voľný T3 (pmol/l)	3 – 5,6	2,5 – 5,1
TSH (mIU/l)	0,35 – 4,3	0,35 – 5,3

Skratky: TSH – tyreotropný hormón, T3 – trijódtyronín, T4 – tyroxín

příjem jódu. Vysoký obsah jódu v liečive a jeho excesívna kumulácia v ŠŽ spôsobí dočasnú alebo reaktívnu inhibíciu Na/I symportéra (Wolf-Chaikoffov efekt). Tento regulačný mechanizmus sa pri pokračujúcej nadmernej náloži jódu rýchlo vyčerpáva a stráca svoj účinok. Výsledkom je masívna tvorba a sekrécia tyreoidálnych hormónov s rozvojom AIT. Uvedený patofyziologický dej sa dominantne uplatňuje u pacientov s preexistujúcou tyreopatiou (struma s autonómnou funkciou) (7, 14).

Nemenej podstatnou skutočnosťou je priamy cytotoxický efekt amiodarónu na folikulárne bunky ŠŽ. Takto vyvolané štrukturálne zmeny tkaniva ŠŽ, rozpad architektúry a lýza buniek vedie k nekontrolovateľnému vyplaveniu tyreoidálnych hormónov z poólového priestoru do cirkulácie. O prítomnosti zápalu svedčí aj signifikantne zvýšená koncentrácia interleukínu 6 (IL-6) pri tomto type AIT (15).

V poradí tretím predpokladaným mechanizmom, ktorý sa spolupodieľa na AIT, je indukcia autoimunitných procesov. Známe sú 2 možnosti pozitívneho titra protilátok:

- 1) u časti pacientov je prítomné latentné preexistujúce autoimunitné postihnutie ŠŽ s progresiou, ktorá je podmienená amiodarónom navodenými zmenami (často sa zistia elevované titry protilátok proti TSH receptoru),
- 2) ďalšou možnosťou je de novo tvorba známych a aj doteraz neznámych protilátok. Predpokladá sa, že subcelulárne a celulárne zmeny navodené amiodarónom vytvárajú dostatočné podmienky na antigénovú prezentáciu dovtedy „skrytých“ antigénov (16).

Protilátky proti štítnej žľaze, ako napríklad autoprotilátky proti tyreoperoxidáze, môžu byť pozitívne pri AIT typ 1 a negatívne pri AIT typ 2 (pozri ďalej), avšak ich prítomnosť nie je nevyhnutná na potvrdenie diagnózy AIT typ 1 (17).

Už bolo spomenuté, že AIT môže vzniknúť v teréne už preexistujúcej tyreopatie. Preto pri fyzikálnom a následne aj pri USG vyšetrení je potrebné aktívne pátrať po morfológických zmenách ŠŽ, hlavne nodóznej strume. Najrizikovejšia je prítomnosť autonómnych uzlov ŠŽ, ktoré sú klinicky nemé a pacient môže byť v eutyreóze. Patologická hyperfunkcia ŠŽ sa spustí liečbou amiodarónom (18).

Na základe patofyziologického mechanizmu, výsledkov pomocných a laboratórnych vyšetrení sú dnes všeobecne akceptované dva resp. tri typy amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy: AIT typ I a AIT typ II. V mnohých prípadoch sa spomínané 2 typy kombinujú do tretieho tzv. zmiešaného typu (19).

AIT typ I najčastejšie vzniká v teréne preexistujúcej tyreopatie. Tyreotoxikóza sa dominantne spúšťa jódom indukovaným mechanizmom. Často sa vyskytuje u pacientov s dosiaľ neodhaleným tyreoidálnym ochorením, latentnou Graves-Basedowovou tyreotoxikózou alebo nodóznou strumou. U pacientov je prítomná nodózna alebo difúzna struma, ktorej veľkosť je viac ako 15 g alebo majú pozitívne protilátky proti TSH receptoru. Ultrazvukovým (USG) vyšetrením sa u väčšiny zistia morfológické zmeny ŠŽ so zvýšenou vaskularitou parenchýmu ŠŽ (prietok št. II – III) (17, 20, 21). Akumulácia rádioaktívneho jódu za 24 hodín je normálna alebo môže byť dokonca zvýšená (v oblastiach s dostatočným príjmom jódu je znížená) (20). Pri rozlíšení I a II typu je možné použiť aj scintigrafické vyšetrenie ŠŽ pomocou ^{99m}Tc-MIBI, ktoré je pozitívne pri I type (22), ale prediktívna hodnota vyšetrenia je relatívne nízka, vzhľadom na nízky počet pacientov v realizovaných štúdiách (20).

AIT typ II sa vyskytuje u pacientov bez štrukturálnych alebo funkčných zmien ŠŽ v predchorobí. Pri USG vyšetrení zistíme normálnu ŠŽ alebo malú difúznou strumu do veľkosti 15 g, pričom protilátky proti TSH receptoru sú negatívne. Ďalším typickým znakom tohto typu je absencia vaskularizácie tkaniva ŠŽ (prietok št. 0.) a akumulácia rádioaktívneho jódu je znížená alebo neprítomná (20). Patofyziologicky je tento typ asociovaný s priamym cytotoxickým efektom amiodarónu na tkanivo ŠŽ. Čas vzniku AIT II od začiatku užívania amiodarónu je dlhší oproti AIT I, medián je 30 mesiacov. Jedným z markerov sterilného reaktívneho zápalu môže byť zvýšená koncentrácia sérového interleukínu 6 (23).

O zmiešanom type AIT hovoríme vtedy, keď je u pacienta prítomná nodózna alebo veľká difúzna struma väčšia ako 15 g alebo pozitívne protilátky proti TSH receptoru. A zároveň pri sonografickom vyšetrení ŠŽ zistíme zníženú vaskularitu tkaniva (20). Diferenciálna diagnostika typov AIT je v tabuľke 3.

Klinická manifestácia AIT

Klinická manifestácia AIT môže byť v širokom spektre príznakov: od oligosymptomatickej formy až po plne rozvinutú tyreotoxickú krízu. Pacienti s kardiálnym ochorením, ktorí užívajú komplexnú medikáciu vrátane betablokátoru a ostatnej podpornej terapie, majú často maskované klasické prejavy tyreotoxikózy. Na druhej strane, pri presiahnutí limitovaných adaptačných mechanizmov týchto pacientov môže byť AIT rozhodujúcim faktorom celkovej morbidita a rizika mortality (5, 17).

AIT môže vzplanúť hocikedy počas užívania amiodarónu a taktiež aj niekoľko mesiacov po jeho vysadení, vzhľadom na jeho významnú lipofilitu a dlhý biologický polčas (5, 14, 17).

Liečba AIT

Liečba AIT je komplexná a vychádza z klinického stavu pacienta a rizík, ktoré ho bezprostredne ohrozujú. Spontánna remisia ochorenia je zriedkavá a vyskytuje sa len v prípadoch mierneho priebehu AIT typ II.

Tab. 3. Diferenciálna diagnostika typov AIT (upravené podľa 17, 21)

Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza	Typ I AIT	Typ II AIT
Preexistujúca tyreopatia	časté	absentuje
Patofyziologický mechanizmus	↑ príjem jódu	cytotoxický efekt
Vychytávanie I131	znížené/normálne/zvýšené	znížené
Čas vzniku od začiatku liečby amiodarónom	krátky/medián 3 mesiace	dlhý/medián 30 mesiacov
Protilátky (aTSHr)	prítomné	negatívne
Vaskularita pri Duplex USG	zvýšená: II – III	absencia: 0
Spontánna remisia	nie	možná
Th. efekt thionamidov	áno	nie
Th. efekt kortikoidov	výnimočne	áno

aTSHr – protilátky proti TSH receptoru, USG – ultrasonografia, Th – terapeutický

V súlade s platnými odporúčaniami Európskej tyreologickej spoločnosti (European Thyroid Association – ETA) je primárne kladený dôraz na včasné odlíšenie typu AIT u pacienta, čo vytvára predpoklad adekvátnej terapie (20).

Diskutovanou je podstatná otázka o pokračovaní alebo ukončení liečby amiodarónom. Po diagnostikovaní AIT je logické liečbu amiodarónom ukončiť, lebo sa priamo podieľa na patogenéze ochorenia. V určitých prípadoch však ukončenie liečby amiodarónom predstavuje zložité a závažné rozhodnutie, ktorému by malo predchádzať medziodborové konzílium s individualizovaným zvážením rizika a benefitu. Sú to hlavne prípady so závažnými komorovými, život ohrozujúcimi tachykardiami a polymorbídni pacienti so závažným srdcovým zlyháváním a vysokým KV rizikom (5, 12, 21). Konkrétny terapeutický postup u pacienta je podmienený typom AIT.

Liečba AIT typu I

Pri AIT typ I je podstatou vzniku ochorenia zvýšená syntéza tyreoidálnych hormónov, preto sú liekom voľby tionamidy. Odporúčané sú vyššie úvodné dávky tyreostatík ako sa podávajú pri inom type tyreotoxikózy napr. pri morbus Grawes-Basedow (5, 17). Terapia tionamidmi je odporúčaná v nasledujúcich dávkach: tiamazol 30 – 40 mg denne alebo propylthiouracilom 300 – 600 mg denne. Dávka a dĺžka liečby je daná klinickým priebehom, poklesom tyreoidálnych hormónov a dosiahnutím remisie ochorenia (17, 20, 21).

Do kombinácie je možné pridať kálium perchlorát (chloristan draselný) v dávke 250 mg – 4x denne, ktorý sa na liečbu tyreotoxikózy používa už od roku 1950. Kompetitívne inhibuje vstup jódu do štítnej žľazy, spôsobuje vyplavovanie jódu zo ŠŽ a minimalizuje jeho obsah v ŠŽ. Hlavnou limitáciou liečby perchlorátom je jeho toxicita, s možným vznikom agranulocytózy a aplastickej anémie, ktorá môže skončiť až fatálne. Maximálna denná dávka je do 1 g a trvanie liečby by nemalo presiahnuť 30 dní podávania (23, 24). Remisia ochorenia u pacientov liečených chloristanom draselným a tionamidmi nastáva skôr, ako u pacientov len s tionamidovou terapiou.

Vo väčšine prípadov nastane zlepšenie klinického obrazu po 2 až 3 mesiacoch liečby. Liečba AIT typu I trvá v priemere 6 – 18 mesiacov, následne sa postupne detrahuje (21). V prípade, že po tyreostatickej liečbe v trvaní 4 – 6 týždňov nenastalo zlepšenie, je potrebné do liečby pridať glukokortikoidy a prehodnotiť klasifikáciu typu na zmiešaný typ AIT (20).

Liečba AIT typu II

AIT typ 2 sa môže prezentovať len miernym klinickým priebehom so spontánnou remisou, ale s rizikom zhoršenia základného kardiálneho ochorenia. Na základe patofyziológie sú liekom voľby glukokortikoidy pre ich antiinflamačný a membrány stabilizujúci efekt: prednizón v dávke 0,5 – 0,7 mg/kg na deň v priemere od 40 – 60 mg denne. Vo vysokých dávkach kortikoidov sa pokračuje cca 4 – 6 týždňov s postupne sa znižujúcou dávkou (20). Pri včasnej iniciácii liečby je terapeutická odpoveď na liečbu glukokortikoidmi relatívne rýchla a veľmi dobrá, ale odporúča sa pokračovať v podávaní až do nástupu úplnej remisie ochorenia. Celkové trvanie liečby kortikoidmi je v priemere 2 až 3 mesiace. Tionamidy nie sú liekom prvej voľby pri AIT typ II (5, 20).

Liečba AIT zmiešaný typ

Pri zmiešanom type AIT alebo, keď nie je jednoznačne stanovená diagnóza, o ktorý typ AIT ide, sa odporúča podávanie kombinovanej liečby: tyreostatík a kortikoidov. Tionamidy v dávke 40 – 60 mg/deň a prednizón v dávke 40 – 50 mg/deň perorálne. Väčšina pacientov má klinickú podobnosť s AIT typ II, preto je podávanie kortikoidov nevyhnutné (20).

Ďalšia liečba

Pri všetkých typoch AIT sa podáva beta-blokátor (BB), s preferenciou neselektívneho BB pre jeho komplexnejší účinok, vrátane aditívneho blokovania konverzie tyroxínu na trijódtyronín.

Lítium zvyšuje intratyreoidálny obsah jódu a zároveň inhibuje tvorbu aj uvoľnenie tyreoidálnych hormónov, ale má tiež významné nežiaduce účinky ako je diabetes insipidus a poruchy srdcového rytmu (20).

Plazmaferéza je zameraná na zníženie vysokých hodnôt tyreoidálnych hormónov z cirkulácie. Avšak efekt tejto metódy je len prechodný. Preto vykonanie plazmaferézy u pacientov s AIT je kontroverzné. K samotnému výkonu sa pristupuje, až keď boli všetky medikamentózne metódy vyčerpané a pacient je indikovaný na urgentnú tyreoidéktómiu (5, 17).

Ak sa ani napriek potencionálnej medikamentóznej liečbe nepodarí navodiť začiatok remisie ochorenia, je namieste zvážiť totálnu tyreoidéktómiu, obzvlášť v prípadoch, keď je nevyhnutné opätovné podávanie amiodarónu. Ďalšou indikáciou na TTE je veľká struma (nodózna alebo difúzna) s obštrukciou dýchacích ciest (25, 26, 27, 28). Samotný chirurgický výkon prináša rýchlu úpravu hormónov a navodenie euthyreoidného stavu, ktorý zásadne ovplyvní prognózu a hlavne kardiálny stav pacienta. Môže byť indikovaná elektívne alebo akútne, resp. urgentne v rámci manažmentu tyreotoxikkej krízy.

Podľa platných európskych odporúčaní Európskej tyreologickej spoločnosti (ETA) z roku 2018 sú indikácie na elektívnu tyreoidéktómiu u pacientov s AIT nasledovné:

- a) definitívna terapia tyreotoxikózy,
- b) nutnosť pokračovania v liečbe amiodarónom pre závažné tachyarytmie,
- c) prítomnosť nežiaducich účinkov liečby AIT (17, 20).

Akútna, resp. urgentná tyreoidéktómia by sa mala zvážiť v prípadoch:

- progredujúceho srdcového zlyhávania napriek štandardnej liečbe, hlavne u pacientov so závažnou systolickou dysfunkciou, ktorí majú zvýšené mortalitné riziko o 30 – 50 %,
- rytmologicky nestabilných pacientov s recidivujúcimi tachyarytmiami a
- u všetkých pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na komplexnú medikamentóznú liečbu, po zhodnotení rizík a benefitu v rámci multiodborového konzília špecialistov: endokrinológa, kardiológa, anesteziológa a chirurga (17,20).

Amiodarónom indukovaná hypotyreóza

Podobne, ako môže amiodarón navodiť zvýšenú funkciu štítnej žľazy, môže v dôsledku jeho dlhodobého užívania nastať hypofunkcia ŠŽ. Prevalencia amiodarónom indukovanej hypotyreózy (AIH) je od

5 – 26 % u pacientov liečených amiodarónom a častejšie sa vyskytuje v oblastiach s dostatočným príjmom jódu (5, 13, 17, 21). Častejší je výskyt u žien ako u mužov a frekventovanejšie sa vyskytuje vo vyššom veku. AIH môže vzniknúť u pacientov so strumou alebo bez primárneho poškodenia ŠŽ. Ženské pohlavie zvyšuje relatívne riziko rozvoja AIH 7,3-násobne, pozitívne protilátky proti tyreoperoxidáze 7,9-násobne. Súčasný výskyt oboch faktorov zvyšuje riziko vzniku AIH 13,5-násobne. Nie je jednoznačne preukázaná asociácia medzi dennou alebo kumulatívnou dávkou amiodarónu a výskytom AIH (27). Preexistujúca Hashimotova tyreoiditída je jeden z hlavných rizikových faktorov vzniku AIH. AIH môže byť prechodná alebo trvalá (27).

Patogenéza vzniku AIH

Najpravdepodobnejším vysvetlením vzniku AIH je súčasné pôsobenie priameho efektu nadbytku jódu, ktorý inhibuje syntetickú aktivitu štítnej žľazy a zároveň mechanizmus neschopnosti úniku z Wolffovho-Chaikoffovho efektu (4, 5, 12). Wolff-Chaikoffov efekt je regulačný patofyziologický mechanizmus vyvolaný nadmerným príjmom jódu. Jeho podstatou je inhibícia nátrium-jodidového symportéru, a tým je navodená znížená syntéza a sekrécia tyreoidálnych hormónov. Tento jav sa manifestuje 6 – 24 hodín po zvýšení príjmu jódu. Zlyhanie úniku z akútneho Wolffovho-Chaikoffovho efektu je jedným z možných faktorov vzniku AIH (4, 5, 12). Významnú úlohu zohrávajú aj autoimunitné procesy. A to u pacientov s preexistujúcou pozitivitou anti-tyreoidálnych protilátok, resp. Hashimotovou tyreoiditídou a pri de novo indukcii tvorby reaktívnych protilátok (3, 4, 5, 29).

Klinická manifestácia AIH

Klinické príznaky AIH sú identické ako pri inej etiológii hypotyreózy. Vzhľadom na relatívne skorú a dostupnú laboratórnu diagnostiku sú v súčasnosti pokročilé formy hypotyreózy skôr zriedkavé. Ani amiodarónom indukovaná hypotyreóza so sebou neprináša rozmanitý klinický obraz, často je diagnostikovaná len na základe laboratórnych parametrov. Najčastejšie sa zisťuje v oligosymptomatickej forme. Závažný stupeň hypotyreózy môže zhoršiť srdcové zlyhávajúce a indukovať klinicky významné formy bradyarytmie (5, 30).

Liečba AIH

Základom liečby AIH je substitúcia tyroxínom. Začína sa nízkou dávkou 25 µg denne. Postupné navyšovanie dávky závisí od laboratórnej odpovede a klinického stavu pacienta. Efekt terapie sa overuje pravidelným laboratórnym vyšetrením fT4 a TSH v sére v 3 – 6-mesačných intervaloch. Terapia subklinickej hypotyreózy indukovanej amiodarónom nie je nevyhnutná pre možné zvýšené riziko zhoršenia kardiálneho stavu u starších pacientov. Tu je na mieste pravidelné kontrolovanie tyreoidálneho statusu (30, 31).

Počas liečby amiodarónom indukovanej hypotyreózy má byť TSH a fT4 na hornej hranici normy, čo je odlišné oproti pacientom s inou periférnou hypotyreózou, u ktorých substitučnou liečbou očakávame normalizáciu TSH a fT4 tiež v referenčnom rozmedzí. Vysoké dávky tyreoidálnych hormónov normalizujúce TSH u pacientov s AIH by mohli spôsobiť iatrogénnu tyreotoxikózu. Preto je preferované navodenie podobného stavu, ako u pacientov v začiatkovej fáze užívania

amiodarónu a to hranične zvýšené TSH a tiež fT4 na hornej hranici normy. Vynechanie amiodarónu z celkovej terapie nie je potrebné (16). U 50 % pacientov, ktorí nemajú prítomné abnormality ŠŽ a ani pozitívne autoprotilátky po vynechaní amiodarónu z liečby, môže nastať spontánna úprava tyreoidálneho stavu (16, 31).

Tyreologický manažment pacientov liečených amiodarónom

Pred začatím liečby amiodarónom je potrebné vyšetriť štítnu žľazu morfológicky a funkčne. Morfológické vyšetrenie predstavuje fyzikálne, ultrasonografické a pri náleze uzla ŠŽ aj scintigrafické vyšetrenie, eventuálne následnú tenkoihlovú biopsiu.

Funkciu štítnej žľazy zistíme vyšetrením tyreoidálnych hormónov (ich voľných frakcií) fT4, fT3 a taktiež TSH. Pri tomto odbere je potrebné vyšetriť aj antityreoidálne protilátky, ktoré v prípade positivity predikujú výskyt AIH a alebo AIT typ I (5, 17, 31).

Pri parenterálnom podaní amiodarónu, ak to urgencia riešenia tachykardie dovoľuje, sa odporúča odber fT4, fT3, TSH, protilátky proti TSHr, a-TPO, a-TG ešte pred podaním lieku. Sonografické vyšetrenie štítnej žľazy sa vykoná čo najskôr po stabilizácii stavu pacienta.

Amiodarón by nemal byť podávaný pacientom:

- s florídnou tyreotoxikózou alebo tým, ktorí sú na začiatku remisie tyreotoxikózy,
- s nodóznou strumou, obzvlášť ak majú latentnú autonómiu funkcie štítnej žľazy (subklinická hypertyreóza).

Po začatí terapie amiodarónom sa prvá klinická a laboratórna kontrola tyreoidálnych parametrov má vykonať po 3 mesiacoch. Ďalšie monitorovanie tyreoidálnych funkcií by malo nasledovať v 4 – 6-mesačných intervaloch (5, 12, 25, 31).

Záver

Amiodarón je jedno z najefektívnejších a najpoužívanějších antiarytmík, má nesporné dôkazy o účinnosti v liečbe a prevencii širokého spektra tachykardických porúch srdcového rytmu. Najčastejšou preskripciou indikáciou je fibrilácia predsiení. Najdôležitejšou indikáciou amiodarónu sú život ohrozujúce, maligne komorové tachyarytmie. Očakávaná z objavu „nových“ benzofuránových molekúl, „náhrad“ amiodarónu, neboli naplnené. Amiodarón v niektorých indikáciách stále zastáva až nezastupiteľné postavenie. Zároveň je to však liek dvoch tvárí, keď jedna je pozitívna: pomáha a lieči, druhá je negatívna a škodí organizmu. Pri jeho preskripcii je potrebné poznať nielen jeho indikačné kritériá, ale aj jeho nežiaduce účinky. Pri správne zvolenej liečbe a postupe lege artis, nemôže obava z potenciálne toxického efektu amiodarónu zatieniť jeho priaznivý vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

V závere možno konštatovať, že amiodarónom indukované tyreopatie sú klinicky významnou komplikáciou liečby amiodarónom. Komplexnosť a závažnosť klinického problému amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy si často vyžaduje racionálnu spoluprácu v rámci diagnostického a hlavne terapeutického manažmentu pacientov. Kooperácia medzi endokrinológom a kardiológom dáva predpoklad na efektívnu a správne zvolenú liečebnú stratégiu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Dan G, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Hear. *Europace*. 2018;20(5):738. doi:10.1093/europace/euy119
2. Petr P, Verener M, Koeleman A. Amiodaron. Prvních čtyřicet let. *Journal of Applied Bio-medicine*. 2003;1-20.
3. Júkič T, Punda M, Franceschi M, et al. Amiodarone and the thyroid function. *Lieči Vjesn*. 2015;137:181-188
4. Hrnčiar J. Osobitosti funkčných porúch štítnej žľazy (tyreotoxikóza a hypotyreóza), navodených jódom a jódomými preparátmi, hlavne amiodaronom. V: HRNČIAR, J. a kol.: Endokrinné a hormonálnometabolické choroby ich racionálna diagnostika a komplexná liečba. Centro Median 2000:119-125. ISBN: 80-968358-2-3
5. Robertson RP, Giudice LC, Grossman AB, et al. DeGroot's Endocrinology: Basic Science and Clinical Practice. Press: Elsevier 2023:1389-1406. ISBN 978-0-323-69412-4.
6. Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6(1): 465-472. Available from: doi:10.2147/VHRM.S6611
7. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 12 edition, Press: Elsevier 2021: 2034 p. ISBN 978-0-323-72219-3.
8. Camm AJ, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719-2747.
9. Cahoon W, Flattery MP, Hess ML. Amiodarone: Development, Clinical Indications and Safety. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2007;173-176.
10. Rao U, Agarwal A. Amiodarone-induced acute hepatotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;68(4):449-450. Dostupné na: doi:10.1007/s00228-011-1126-0.
11. Sloan RW. Cytochrome P-450. New Nomenclature and Clinical Implications. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;61:201
12. Medić F, Bakula M, Alfirević M, et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat*. 2022;61(2):327-341. doi: 10.20471/acc.2022. 61. 02. 20.
13. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(5):812-818. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x
14. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced Thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171:363-368.
15. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Interleukin-6: A marker of thyroid-destructive processes? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994; 79(5):1424-1427.
16. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(5):285-295. Dostupné z DOI: 10.1016/j.tcm.2018. 09. 005.
17. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
18. Podoba J. Eufunkčná struma V: Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Academic Electronic Press s.r.o., Bratislava, 2004; s. 219-228.
19. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003;26(7):635-640.
20. Shifrin AL, et al. *Endocrine Emergencies*. Edition 1st. Press: Elsevier 2022. 1-350. ISBN 987-0-323-76097-3.
21. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. *Internal and Emergency Medicine*. 2014;9(8):829-839. Dostupné na: doi:10.1007/s11739-014-1140-1.
22. Wan J, Thang, Zhang R. Evaluation of 99mTc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol* 2017 Mar;90(1071):20160836
23. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*. 2009;25(7):421-4. Available from: DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4.
24. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):533-6. doi: 10.1530/eje.1.02122. PMID: 16556715.
25. Podoba J, Zajacová H. Amiodaron a poruchy funkcie štítnej žľazy. *Cardiology*. 2000;9:20-24.
26. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*. 2009;25(7):421-4. Dostupné z DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4.
27. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):176-86. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
28. Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(12):650-1. Available from: DOI: 10.1038/nrendo.2009.218. PMID: 19924150.
29. Zhong B, Wnag Y, Zhang G, et al. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-71. doi: 10.1159/000444578. Epub 2016 Apr 22.
30. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Trust Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-2544. Available from: DOI : 10.1056/NEJMoa1603825.
31. Benjamins S, Dullaartr RPF, Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):9-14. doi: 10.1530/EJE-17-0018.