

Tyreoidální hormony a kardiovaskulární systém

Zdeňka Límanová, Jan Jiskra

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hormony štítné žlázy významně ovlivňují činnost kardiovaskulárního systému prostřednictvím genomických i nengenomických účinků. Neléčená rozvinutá hypotyreóza i hypertyreóza jsou nepochybně spojeny s významnými kardiovaskulárními riziky. U subklinických poruch jsou však výsledky studií mnohem kontroverznější, byť je této problematice věnována pozornost už déle než 30 let. Z metaanalýz a velkých klinických studií v posledních 10 letech vyplývá, že subklinická hypertyreóza (včetně předávkování tyreoidálními hormony) přináší nemocným závažnější kardiovaskulární rizika než subklinická hypotyreóza, což se týká zejména starších pacientů. U osob > 85 let byla subklinická hypotyreóza naopak spojena s nižší mortalitou. Z toho plyne, že subklinická hypertyreóza by měla být častěji léčena i u starších osob, zatímco subklinickou hypotyreózu léčíme především u mladších pacientů (< 65 let), zatímco u starších osob po zvážení řady okolností často stačí jen sledování. Významnou problematikou na pomezí kardiologie a endokrinologie jsou tyreoidální dysfunkce po amiodaronu, který je v kardiologii stále hojně využíván. Podmínkou účinné a bezpečné terapie je správné rozlišení hypertyreózy 1. a 2. typu. Hypertyreóza 1. typu se léčí metimazolem, přičemž odpověď na terapii bývá dlouhá. Podle nových poznatků se nedoporučuje okamžité vysazení amiodaronu a pacienta je většinou nutno připravit k totální tyroidektomii nebo eventuálně plánovat léčbu radiojodem, je-li dostatečná akumulace. Hypertyreóza 2. typu se léčí glukokortikoidy, reakce na terapii je poměrně rychlá (1–2 týdny), častěji však přechází do trvalé remise nebo do hypotyreózy a amiodaron (pokud není jasná kardiologická indikace) lze vysadit už po několika týdnech. Hypotyreóza indukovaná amiodaronem se léčí substitucí levotyroxinem a podávání amiodaronu se nepřerušuje.

Klíčová slova: fibrilace síní – hypertyreóza – hypotyreóza – kardiovaskulární riziko – srdeční selhání – tyreoidální dysfunkce indukovaná amiodaronem – tyreoidální stimulační hormon

Thyroid hormones and cardiovascular system

Summary

Cardiovascular system is essentially affected by thyroid hormones by way of their genomic and non-genomic effects. Untreated overt thyroid dysfunction is associated with higher cardiovascular risk. Although it has been studied more than 3 decades, in subclinical thyroid dysfunction the negative effect on cardiovascular system is much more controversial. Large meta-analyses within last 10 years have shown that subclinical hyperthyroidism is associated with higher cardiovascular risk than subclinical hypothyroidism. Conversely, in patients of age > 85 years subclinical hypothyroidism was linked with lower mortality. Therefore, subclinical hyperthyroidism should be rather treated in the elderly while subclinical hypothyroidism in the younger patients and the older may be just followed. An important problem on the border of endocrinology and cardiology is amiodarone thyroid dysfunction. Effective and safe treatment is preconditioned by distinguishing of type 1 and type 2 amiodarone induced hyperthyroidism. The type 1 should be treated with methimazol, therapeutic response is prolonged, according to recent knowledge immediate discontinuation of amiodarone is not routinely recommended and patient should be usually prepared to total thyroidectomy, or rather rarely ¹³¹I radioiodine ablation may be used if there is appropriate accumulation. In the type 2 there is a prompt therapeutic response on glucocorticoids (within 1–2 weeks) with permanent remission or development of hypothyroidism. If it is not used for life-threatening arrhythmias, amiodarone may be discontinued earlier (after several weeks). Amiodarone induced hypothyroidism is treated with levothyroxine without amiodarone interruption.

Key words: amiodarone induced thyroid dysfunction – atrial fibrillation – cardiovascular risk – heart failure – hyperthyroidism – hypothyroidism – thyroid stimulating hormone

Úvod

Když v roce 1921 vyšlo 4. vydání monografie Josefa Thomayera [1] Patologie a terapie nemocí vnitřních, bylo na

celkem 1 059 stranách nemocem žláz s vnitřní sekrecí věnováno pouhých 19 stran. Zhruba po 100 letech před sebou máme obor, který dnes dokazuje, že žlázy s vnitřní

sekreci jsou propojeny s činností řady orgánů, a dopady hormonů jsou známy i na molekulární úrovni. Klasické srdeční změny při dlouhodobém a výrazném nedostatku nebo nadbytku tyreoidálních hormonů (TH) označované jako „myxedémové srdce“, resp. „cor thyreotoxicum“, s jasným popisem patologických změn jsou dnes vzácné. Tyreoidální choroby jsou totiž výborně léčitelné. Mnohem častější jsou dnes subklinické tyreoidální poruchy a dopadu těchto forem na kardiovaskulární (KV) systém se věnuje řada studií z oboru kardiologie i endokrinologie. Důvodem je fakt, že KV choroby jsou nejčastější příčinou úmrtí (např. v USA v roce 2000 představovaly 39 % úmrtí) a neléčené poruchy funkce štítné žlázy (subklinické i manifestní) se na jejich manifestaci, včetně srdečního selhání, které je i příčinou nejčastějších hospitalizací, podílí nezanedbatelnou měrou [2]. Vztahu subklinických funkčních tyreopatií a KV chorob je stále věnována pozornost. Spolu s věkem, pohlavím a dědičností mohou být rizikovými faktory vzniku a manifestace srdečního selhání [3,4].

Mechanismus působení tyreoidálních hormonů na kardiovaskulární systém

Tyreoidální hormony (TH) ovlivňují srdeční výkon působením na srdeční sval a na cévní systém nejen u plně rozvinutých forem funkčních tyreopatií, ale i u forem subklinických. Trijodtyronin (T_3) je nezbytný k ochraně morfologie a výkonnosti srdce, a to je citlivé jak na nedostatek lokálního T_3 , tak na jeho nadbytek. Má vliv na metabolismus řady důležitých strukturálních i funkčních srdečních proteinů, a to mechanismem genomickým (jaderné účinky prostřednictvím exprese nových proteinů) i negenomickým (mimojaderné účinky). Do buněk vstupují TH nikoliv pasivní difuzí, jak se dříve předpokládalo, nýbrž aktivním energeticky závislým transportem prostřednictvím jodtyroninových transportérů (např. MCT8 – monocarboxylate transporter 8) [5]. Mechanismus účinku TH může být genomický (prostřednictvím jaderných receptorů) a negenomický (prostřednictvím membránových receptorů). Biologicky účinným hormonem je T_3 . Při hypertyreóze je celková produkce T_3 zvýšená, dochází ke zrychlení srdeční frekvence, síly srdečního stavu a minutového srdečního výdeje. Za fyziologických okolností jen malá část T_3 (asi 20 %) vzniká ve štítné žláze syntézou a většina vzniká dejodací z tyroxinu (T_4) ve štítné žláze a v periferních tkáních působením enzymů dejodáz. TH se váží na jaderné tyreoidální receptory (TR) α a β , z nichž každý má 2 izoformy: TR α_1 (exprimovaný ve všech tkáních, především srdci a kostech), TR α_2 (homologní s virovým protoonkogenem c-erb, exprimovaný ve všech tkáních, působí jako negativní regulátor, protože se váže na TREs, není však schopen vazby s T_3), TR β_1 (exprimovaný především v mozku, játrech a ledvinách) a TR β_2 (exprimovaný v hypotalamu a hypofýze) [6]. Tyreoidální receptory ve formě monomerů, heterodimerů s retinoid X receptorem nebo homodimerů regulují genovou expresi proteinů po vazbě na tyreoidální responsivní elementy (TREs) v jádře (genomické účinky) [7]. Kromě exprese genů pro α -myosin je v srdci prostřednictvím T_3 ge-

nomicky regulována např. i transkripce tzv. pacemaker-related genes – HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) kanálů 3 a 4, Ca^{2+} -ATPázy (SERCA), β_1 -adrenergních receptorů, Na^+/K^+ -ATPázy, napětím regulovaných draslíkových kanálů, „malic“ enzymu a atriálního natriuretického hormonu. Nástup genomických účinků je pomalý – řádově několik hodin až dní. Negenomické účinky TH mohou ovlivňovat různé membránové receptory, transportní systémy (např. Ca^{2+} -ATPáza, Na^+/K^+ -ATPáza, glukózové transportéry, přenašeče aminokyselin, iontové kanály aj), postreceptorové signální kaskády (kinázy), enzymy, některé specializované bílkoviny (např. aktin a myosin) a buněčné organely. Z buněčných organel se jedná především o mitochondrie, v nichž mohou tyreoidální hormony působit buď přímo, nebo prostřednictvím ovlivnění mitochondriální DNA (podobným mechanismem jako v případě genomických účinků). Molekulární mechanismus není dosud zcela objasněn, je ale jasné, že začíná na receptorech buněčných membrán, mitochondrií či cytoplazmy, které mohou být homologní s jadernými TR, nebo jsou zcela odlišné (např. plazmatický membránový receptor nebo integrin $\alpha v \beta 3$) [8]. V srdci a cévách by tyreoidální hormony mohly tímto způsobem zvyšovat citlivost adrenergních receptorů [9]. Nástup negenomických účinků je rychlý – řádově několik sekund až minut. TH mají také významný proangiogenní efekt, který je pravděpodobně jak genomický, tak negenomický. TH stimulují arteriální růst jak v srdci zdravém, tak po proběhlé ischemii. Angiogenický efekt začíná vazbou T_3 na receptor pro integrin $\alpha v \beta 3$ [8] a účastní se ho známé růstové faktory VEGF (vascular endothelial growth factor) a FGF (fibroblast growth factor). TH jsou i významným regulátorem angiogeneze v embryonálním vývoji.

Dejodázy

Dejodázy jsou základní enzymy, které regulují tvorbu metabolicky aktivního T_3 nebo metabolicky neaktivního reverzního T_3 (rT_3) z prohormonu tyroxinu (T_4), a určují jejich množství na lokální úrovni periferních tkání včetně srdečního svalu. Tři hlavní dejodázy (D1, D2 a D3) jsou exprimovány odlišně v různých tkáních a za fyziologických okolností je jejich činnost v rovnováze. Regulace dejodáz je komplexní a je dosud objasněna jen částečně. Jsou ovlivněny mnoha okolnostmi, jak fyziologickými, tak patologickými: vlivy zevního prostředí, energetickým deficitem či nadbytkem, metabolickými změnami včetně změn pH vnitřního prostředí, dynamikou koncentrace jodu, selenu, hormonů (tyreoidálních, pohlavních, steroidů, růstového hormonu a dalších). Významný vliv na regulaci dejodáz mají také cytokiny, zvláště za patologických okolností. Dejodace probíhá intracelulárně, D1 a D3 jsou umístěny v cytoplazmatické membráně a D2 v cytoplazmatickém retikulu. Pro tvorbu T_3 je kvantitativně nejdůležitější D2 (produkuje asi 20 μg T_3 denně), méně dejodáza D1 (asi 5 μg denně). Vysoké koncentrace D2 jsou v mozku, hypofýze, hnědé tukové tkáni a srdci. Naopak D1 je převážně v játrech a ledvinách, v nichž zajišťuje mimo jiné dejodaci konjugovaného T_3 (afinita D1 je mnohem vyšší ke konjugovanému T_3 než k nekonjugo-

vanému), což vede k jeho inaktivaci a zároveň to představuje ochranný mechanismus před ztrátou jodu žlučí a stolicí. D3 vyvolává deaktivaci T_4 přeměnu na rT_3 . Je nejvíce exprimována v tkáních fetu, placentě a děloze, což ukazuje na její významnou roli v regulaci tyreoidálních hormonů během embryonálního vývoje. Také v mozku je relativně velká koncentrace D3 deiodázy, která inaktivuje T_3 , což vede k tomu, že mozek přispívá minimálně k plazmatické koncentraci T_3 . Hnědá tuková tkáň naopak D3 aktivitu vůbec nemá, tudíž je pravděpodobně významným zdrojem pro cirkulující T_3 [10]. Převažující tvorba rT_3 nad produkci aktivního T_3 je ochranným mechanismem a stav je nazýván syndromem nízkého T_3 („non-thyroidal illness“, „sick euthyroid syndrome“) [11]. Syndrom nízkého T_3 je významným průvodním procesem některých srdečních onemocnění (akutního infarktu myokardu, operací srdce, srdečního selhání a kardiogenního šoku) [12] a hluboký pokles T_3 je nepříznivým prognostickým markerem pro přežití [13].

Poruchy funkce štítné žlázy a kardiovaskulární systém

Vliv hypotyreózy

Hypotyreóza je častá, prevalence manifestní hypotyreózy, definované jako zvýšený tyreoidální stimulační hormon (TSH) a snížený volný (fT_4) nebo celkový (TT_4) tyroxin v krvi je asi 3–5 % a asi stejně častá je subklinická hypotyreóza (zvýšený TSH a normální fT_4 nebo TT_4). V selektované populaci žen nad 50 let prevalence subklinické hypotyreózy dosahuje až 10–15 %. Je zřejmé, že potenciální kardiovaskulární rizika (rizikový faktor aterosklerózy a ischemické choroby srdeční, přímý negativní vliv hypotyreózy na srdeční funkci apod) spojená se subklinickou hypotyreózou by ohrozila značnou část populace. Možné kardiovaskulární důsledky hypotyreózy jsou:

- diastolická arteriální hypertenze (zvýšení periferní cévní rezistence, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron, snížené vylučování vody ledvinami)
- diastolická dysfunkce levé komory srdeční
- perikardiální výpotek, hypotyreózní kardiomyopatie
- endoteliální dysfunkce – porucha průtokem zprostředkované vazodilatace
- dyslipidemie – vzestup celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a poměru LDL/HDL, postprandiální hypertriglyceridemie
- inzulinová rezistence
- vzestup C-reaktivního proteinu

Neléčená hypotyreóza má vzhledem k průvodní dyslipidemii proaterogenní důsledky a také vlivem zhoršené kompenzace arteriální hypertenze při sníženém vylučování vody ledvinami. Zda je hypotyreóza i nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy, zůstává otevřenou otázkou, které se věnuje řada studií. Zdá se, že to platí především pro manifestní hypotyreózu a pro subklinickou hypotyreózu u mladších osob (< 65 let). Patofyziologický mechanismus zůstává neznámý (spekuluje se mimo jiné o roli cytoadhezivních molekul,

vlivu na agregaci destiček apod). Naopak subklinická hypotyreóza u starších osob (> 80 let) se zdá být spojena s nižší kardiovaskulární i celkovou mortalitou.

Změny na srdci u manifestní hypotyreózy jsou dobře známy a nazývají se hypotyreózní kardiomyopatie. Patří sem perikardiální výpotek, porucha relaxace a kontraktility srdečního svalu s diastolickou a systolickou dysfunkcí. Typický nálezem jsou nespecifické změny na EKG (negativní T a snížená voltáž v hrudních svodech), elevace kreatinkinázy v séru, perikardiální výpotek a hyponatremie. Poslední 2 nálezy jsou důsledkem snížené glomerulární filtrace a snížené schopnosti ledvin vylučovat vodu s hromaděním tekutiny v třetích prostorech. Porucha srdečního svalu se nejprve projeví poruchou relaxace (diastolická dysfunkce). Příčinou je zřejmě abnormální složení proteoglykanů mezibuněčného prostoru myokardu a vazba vody na ně – podobně jako při změnách kůže. Postupně dochází i ke změně složení bílkovin myokardu a k poruše kontraktility (stejná porucha nastává i v příčné pruhovalých svalech – důsledkem je hypotyreózní myopatie). Tyto změny jsou reverzibilní a funkce srdečních komor se po substituční léčbě levotyroxinem normalizuje, i když to může trvat řadu měsíců. Při hypotyreóze také narůstá periferní vaskulární rezistence a aktivuje se systém renin-angiotenzin-aldosteron, čímž se zvyšuje preload a snižuje srdeční výdej. Do jaké míry se uvedené změny rozvíjejí i u osob se subklinickou hypotyreózou, je stále předmětem studií, často s různými závěry. Vliv nepochybně hrají i věk nemocných, trvání choroby a preexistující KV postižení. Vztahu subklinické hypotyreózy ke KV chorobám se v ČR věnovala skupina Mayer et al. V roce 2006 Mayer et al zjistili, že funkční tyreoidální poruchy jsou časté u pacientů s akutním koronárním syndromem a jsou asociované s KV rizikovými faktory. Manifestní hypotyreóza (elevace TSH > 3,6 mIU/l a pokles fT_4) byla prokázána u osob s akutním koronárním syndromem u 2,6 % mužů a 8,4 % žen a subklinická u 4,3 % mužů a 15 % žen. Častěji byla diagnostikována tyreoidální porucha u osob s dyslipidemií a u nich byla také většinou prokazována pozitivita tyreoidálních protilátek. U mužů s hypotyreózou byl vyšší homocystein, von Willebrandův faktor a u žen s hypotyreózou byla asociace s vyšším LDL a diabetes mellitus (DM) [14]. Lee et al sice našli v průřezové studii pozitivní korelaci TSH a negativní korelaci fT_4 s rizikovými faktory aterosklerózy (hypertriglyceridemií, vyšším BMI, cholesterolem a množstvím podkožního tuku), avšak v longitudinální studii asociaci TSH a/nebo fT_4 s incidencí KV příhod neprokázali [15]. Na kardiologické klinice v Pise sledovali vliv tyreoidální dysfunkce na KV a celkovou mortalitu u 3 121 hospitalizovaných pacientů bez předchozí diagnózy tyreopatie (medián sledování 32 měsíců). KV a celková mortalita byla u eufunkčních osob 3,4 % a 7,3 %, u subklinické hypotyreózy (TSH > 4,5 mIU/l) 7,2 % a 13,0 %, u subklinické hypertyreózy (TSH < 0,3 mIU/l) 8,2 % a 9,2 % a u pacientů se syndromem nízkého T_3 6,5 % a 13,1 % [16]. Leidenská studie, zaměřená na osoby vyššího věku, v roce 2006 ukázala, že elevace TSH > 4,8 mIU/l je u osob starších 85 let spo-

jena s nižší celkovou mortalitou na rozdíl od osob s TSH $\leq 4,8$ mIU/l [17]. Podobně Ochs et al ukázali, že KV rizika jsou u osob starších 65 let u subklinické hypotyreózy menší, než rizika subklinické hypertyreózy (graf 1) [18].

Zdá se tedy, že u subklinické hypotyreózy by KV riziko mohlo být závislé na věku (graf 2) [19] a u osob starších 85 let může mít mírná hypotyreóza určitý ochranný vliv. Hyland et al v roce 2013 nenalezli u osob starších 65 let žádný vztah subklinické hypotyreózy k ischemické chorobě srdeční, srdečnímu selhání ani KV mortalitě [20].

V rozsáhlé kohortě 563 700 obyvatel Kodaně, kteří podstoupili preventivní tyreoidální testy, byla subklinická hypotyreóza s TSH 5–10 mIU/l spojena s nižší celkovou mortalitou, avšak pouze u osob starších 65 let [21]. Jak vidno, je tato problematika a výsledky studií značně kontroverzní, což dokumentuje mimo jiné i recentní práce Grossman et al, kteří v kohortě 17 946 subjektů zjistili, že u osob starších 65 let byly jak subklinická hypertyreóza (TSH $< 0,35$ mIU/l a normální fT_4), tak subklinická hypotyreóza (TSH $> 4,2$ mIU/l a normální fT_4) spojeny s vyšší celkovou mortalitou. U subklinické hypertyreózy mortalita narůstala s výší TSH (v pásmu 4,55–4,95 mIU/l byla stejná jako u eutyroidních osob, v pásmu 4,96–6,37 mIU/l byla mírně zvýšená a výrazně narůstala u osob s TSH $> 6,37$ mIU/l) [22]. Je nutné připomenout, že také zásobení jodem a selenem může mít vliv na průběh onemocnění, a tím na výsledky a závěry studií [23]. Zajímavá je i práce o asociaci tyreoidální autoimunity s dilatační kardiomyopatií, v níž Markovič et al zachytili pozitivní tyreoidální protilátky až u 29,4 % [24]. Na tomto podkladě dokonce American College of Cardiology/American Heart Association guidelines doporučovaly vyšetřovat tyreoidální funkci u všech osob s dilatační kardiomyopatií.

Vliv hypertyreózy

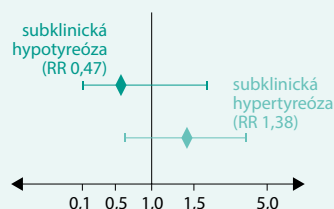
Hlavní kardiovaskulární důsledky hypertyreózy jsou:

- fibrilace a flutter síní
- tachykardie, hyperkinetická cirkulace
- hypertrofie a diastolická dysfunkce levé komory srdeční, hypertyreózní kardiomyopatie, zvýšené riziko srdečního selhání
- cévní mozková příhoda (jako důsledek fibrilace síní u manifestní hypertyreózy, u subklinické hypertyreózy jsou výsledky studií kontroverzní)
- zvýšená KV mortalita u manifestní i subklinické hypertyreózy

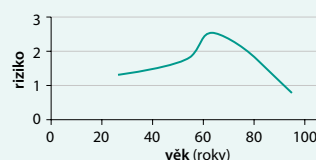
Hypertyreóza vyvolává tachykardii a hyperkinetickou cirkulaci, a přesto, že zvyšuje sílu srdečního stahu, může vyústit do srdečního selhání. Nejčastější a známou KV komplikací hypertyreózy je fibrilace nebo flutter síní. Před více než 20 lety Sawin et al publikovali informaci o 3krát vyšším riziku vzniku fibrilace síní u osob starších 60 let se supresí TSH [25]. Dlouhodobá neléčená hypertyreóza vede k hypertyreózní kardiomyopatii („cor thyreotoxicum“), která je spojená s funkčním i strukturálním srdečním postižením. Na buněčné úrovni jsou nejvíce postiženy mitochondrie, což redukuje aktivitu cytochrom C oxidázy

vede k oxidačnímu stresu, nedostatečné tvorbě energie a následně i dysfunkci myocytů [26]. I pacienti se subklinickou hypertyreózou mají častěji hypertrofii levé srdeční komory než kontroly [27]. V metaanalýze 12 prospektivních studií z let 1950–2008 zahrnující 140 449 osob zvyšovala subklinická hypertyreóza oproti kontrolám KV morbiditu o 21 %, KV mortalitu o 19 % a celkovou mortalitu o 12 % a subklinická hypotyreóza o 20 %, 18 % a 12 % [28]. Cappola et al v prospektivní studii z let 1989–1990 zjistili, že subklinická hypertyreóza byla spojena s rizikem fibrilace síní, nebyl však nalezen vztah subklinických poruch ani ke kardiovaskulární morbiditě/mortalitě, ani k celkové mortalitě [29]. Jak již bylo výše uvedeno, zdá se, že KV rizika subklinické hypertyreózy jsou vyšší než u subklinické hypotyreózy (graf 1) [18]. V posledních 10 letech 2 metaanalýzy neprokázaly [30,31] a 4 prokázaly [18,32–34] u subklinické hypertyreózy zvýšené riziko KV a celkové mortality, především u starších osob a pacientů s komorbiditami. V nedávné výše zmiňované analýze rozsáhlé kohorty 563 700 obyvatel Kodaně, kteří podstoupili preventivní tyreoidální testy, byla u subklinické a manifestní hypertyreózy zvýšená celková mortalita a zvýšený kombinovaný end-point velkých KV příhod [21]. Podobně jako u subklinické hypotyreózy jsou výsledky studií značně kontroverzní, což je dáno mimo jiné i odlišnými diagnostickými kritérii pro subklinickou hypertyreózu, vlivem současně užívaných léků a komorbidit na tyreoidální testy a i geografickými vlivy. Co se zdá být jasné, že větší KV riziko je spojeno s neodvodněným předávkováním tyreoidálními hormony než mírná subklinická hypotyreóza. Podmínkou terapie levotyroxinem je proto u polymorbidních pacientů ve vyšším věku dobrá spolupráce a těsná dispenzarizace.

Graf 1. Relativní riziko kardiovaskulární morbidity u subklinické hypotyreózy a hypertyreózy u osob starších 80 let.
Převzato a upraveno podle [18]



Graf 2. Hypotetická závislost kardiovaskulárního rizika subklinické hypotyreózy na věku.
Převzato a upraveno podle [19]



Tyreoidální dysfunkce po amiodaronu

Více než 40leté zkušenosti kardiologů s amiodaronem nadále potvrzují jeho výbornou účinnost v léčbě dysrytmií, byť může mít i řadu závažných nežádoucích účinků. Amiodaron ve vymezených indikacích úspěšně kompetuje s dalšími (i novými) antiarytmiky nebo i s ablací [35]. Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků je amiodaronem indukovaná tyreoidální dysfunkce. Zejména amiodaronem indukovaná hypertyreóza může mít závažný a protrahovaný průběh, a proto je u osob s rizikem hypertyreózy amiodaron relativně kontraindikován. Po zahájení léčby amiodaronem je nutné věnovat pozornost dynamice laboratorních tyreoidálních testů a správně je interpretovat (viz dále). U osob s hypertyreózou (včetně subklinické formy) a dysrytmiemi, u kterých se uvažuje o podání amiodaronu, je vhodné nejdříve vyřešit tyreoidální chorobu operací nebo léčbou radiojodem.

V jodsuficientních oblastech se udává prevalence manifestní hypothyreózy po amiodaronu kolem 5 %, subklinické až 25 % a hypertyreózy 3–5 % [37], přičemž převládá hypertyreóza 2. typu. Amiodaron má dlouhý biologický poločas (přes 100 dnů) a vysoký obsah jodu (1 tableta amiodaronu v dávce 200 mg je po metabolismu v játrech zdrojem asi 6 mg anorganického jodu, což je asi 20–40násobek průměrného denního příjmu). Příčinou amiodaronové tyreoidální dysfunkce je nejen nadměrný přísun jodu, ale i vlastní toxický efekt látky. První mechanismus vede v jodsuficientních oblastech častěji k hypothyreóze, může však u osob s preexistující tyreopatií (obvykle s polynodózní strumou či latentní Gravesovou-Basedowovou chorobou) vyvolat i těžkou hypertyreózu 1. typu (riziko je vyšší u jodového deficitu). Druhý mechanismus je destrukční tyreoiditida toxickým vlivem amiodaronu na tyreocyty s rozvojem hypertyreózy 2. typu, která často přejde do hypofunkce.

Kromě toho amiodaron inhibicí deiodace na vnějším benzenovém jádře zvyšuje v séru volný (fT_4) a celkový tyroxin (TT_4) a reverzní trijodtyronin (rT_3) a snižuje trijodtyronin (T_3), a jeho metabolit desetylamiodaron inhibuje vazbu T_3 na jaderné receptory [37], takže pacienti zůstávají eutyroidní, i když mají vysoký fT_4 (TT_4). Vysazení amiodaronu pak může vést k manifestaci (nebo zhoršení) hypertyreózy [38].

Změny tyreoidálních testů po amiodaronu, které nevyžadují léčbu

Během prvních 4–8 týdnů terapie amiodaronem narůstá fT_4 , TT_4 a rT_3 , klesá fT_3 a mírně narůstá TSH. Pak se během následujících 3–6 měsíců vyvíjí nová rovnováha, při níž se normalizuje TSH, TT_4 a fT_4 zůstávají mírně zvýšené nebo na horní hranici normy a fT_3 je na dolní hranici normy. Tyto změny neznamenají tyreoidální dysfunkci a nevyžadují specifickou terapii, pouze sledování (1krát za 3–6 měsíců).

Hypothyreóza

Je častější v jodsuficientních oblastech a příčinou je inhibice syntézy tyreoidálních hormonů nadbytkem jodu

(Wolffův-Chaikoffův efekt) často u pacientů s preexistující autoimunitní tyreoiditidou, kteří byli dosud eutyroidní. Doporučuje se před zahájením léčby amiodaronem vyšetřit TSH a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) a dále TSH 1krát za 3–6 měsíců v průběhu terapie a 3–6 měsíců po ukončení léčby. Při elevaci TSH je vhodné podávat substituční léčbu levotyroxinem (dávka bývá vyšší než obvykle) a podávání amiodaronu nepřerušovat. Výjimkou je situace, pokud není amiodaron efektivní v léčbě arytmií, a tudíž není jeho další podávání odůvodněné. V tom případě se po ukončení léčby amiodaronem často funkce štítné žlázy normalizuje.

Hypertyreóza 1. typu

U hypertyreózy 1. typu je zvýšena syntéza tyreoidálních hormonů. Vzniká typicky u osob s latentní Gravesovou-Basedowovou chorobou nebo polynodózní strumou a patogenetickým mechanismem je nadměrný přísun jodu. Onemocnění může být nejen torpidní, ale někdy i život ohrožující. Diagnóza a léčba patří do péče endokrinologa. Typická je zvýšená perfuze při dopplerovské sonografii, častá struma, u autoimunitních forem pozitivní protilátky proti TSH receptoru (TRAK), tyreoidální peroxidáze (TPOAb), eventuálně tyreoglobulinu (TgAb) a vyšší akumulace radiojodu ^{131}I v akumulačním testu ($> 3 \%$), což se však běžně nevyšetřuje. K odlišení od hypertyreózy 2. typu může někdy přispět i klasická scintigrafie ^{99m}Tc -technecianem. Pokud pacient užívá amiodaron pro život ohrožující arytmiie a je efektivní, pak se podle nových poznatků doporučuje ho nevysazovat, protože hrozí zhoršení hypertyreózy a dysrytmií. Užívá-li ho pro jiné arytmiie, nebo není efektivní, pak se doporučuje jeho další pokračování/přerušování konzultovat s kardiologem a zvážit nahrazení jiným antiarytmikem nejlépe v kombinaci s betablokátozem. V takovém případě se nedoporučuje přerušit léčbu amiodaronem dříve, než je dosaženo dobré kontroly hypertyreózy tyreostatikou (několik měsíců), protože by mohlo dojít ke zhoršení pro vzestup T_3 , absence inhibičního vlivu metabolitu amiodaronu na T_3 receptor a absence inhibičního vlivu jodu na syntézu tyreoidálních hormonů [38]. Postup s ponecháním amiodaronu je relativně nový (u nás bylo dosud zvykem podávání amiodaronu ihned přerušit) a vychází z racionálních teoretických předpokladů i aktuálních klinických zkušeností v zahraničí.

V léčbě hypertyreózy 1. typu je lékem volby metimazol, jsou však třeba vyšší dávky (30–40 mg denně) a reakce na léčbu je opožděná. Někdy je nutná i intravenózní aplikace (preparát Favistan inj je v ČR k dispozici jen na mimořádný dovoz) v dávce 40–120 mg denně. Lithium carbonicum a chloristan draselný (preparát Chlorigen není v ČR registrován) inhibují intratyreoidální transport jodu, mají však vyšší riziko nežádoucích účinků. Chloristan může způsobit agranulocytózu a při eventuální léčbě lithiem je nutné monitorovat sérové koncentrace, aby nedošlo k předávkování. Pokud je z důvodů uvedených výše nebo z důvodu jiných závažných nežádoucích účinků podávání amiodaronu přerušeno, je nutno podat

jiné antiarytmikum nejlépe v kombinaci s betablokátor (nebo samotné), eventuálně se doporučuje přidat iopanovou kyselinu, která blokuje konverzi T_4 na T_3 , jinak hrozí zhoršení hypertyreózy. Iopanová kyselina však není v ČR dostupná, takže lze v této indikaci podat i kortikoidy, výjimečně i propyltiouracyl, který je ale rizikový z hlediska závažné hepatotoxicity. Po eventuálním přerušení léčby amiodaronem se doporučuje podávat metimazol, dokud se neznormálizuje jodurie, což může trvat 6–18 měsíců. Pokud se amiodaron začne znovu podávat pacientům, kteří už neužívají metimazol, je vysoké riziko (73 %) relapsu hypertyreózy [39]. Pokud nebylo podávání amiodaronu přerušeno, pokračuje se v léčbě metimazolem a je většinou nutné připravit pacienta k totální tyreoidektomii, nejlépe iopanovou kyselinou (v našich podmínkách lze se osvědčil i kalium jodid nebo Lugolův roztok). Operace je v dalším průběhu nutná až u tří čtvrtin pacientů s hypertyreózou 1. typu.

Hypertyreóza 2. typu

Typicky vzniká v dosud normální štítné žláze, což ale není podmínkou. Ultrasonografický obraz štítné žlázy může být normální nebo může být hypoechogenní a/nebo nehomogenní nezvětšená tyreoida. Typická je chudá perfuze při dopplerovské sonografii, snížená akumulace radiojodu ^{131}I v akumulačním testu ($< 1\%$), snížená akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -technecistanu a negativní protilátky. Pravidla pro přerušení nebo pokračování v léčbě amiodaronem jsou podobná jako u hypertyreózy 1. typu pouze s tím rozdílem, že pokud se rozhodneme léčbu přerušit, pak je to možné mnohem dříve než u 1. typu (po několika týdnech terapie glukokortikoidy). Podobně jako u hypertyreózy 1. typu je po přerušení podávání amiodaronu nutné podávat jiné antiarytmikum, pokud možno v kombinaci s betablokátor (nebo samotné). Hypertyreóza 2. typu dobře a rychle reaguje na léčbu glukokortikoidy. Podává se prednison 40–60 mg denně po dobu 1–2 měsíců (v závislosti na klinickém obraze a závažnosti hypertyreózy) a pak se postupně vysazuje [38,40]. Alespoň určité zlepšení je obvykle patrné již po 1–2 týdnech terapie (pokles fT_3 , menší pokles fT_4), což je také potvrzení, že diagnóza 2. typu je správná. Na rozdíl od hypertyreózy 1. typu nemá u 2. typu přidání iopanové kyseliny, lithia nebo chloristanu prokázaný efekt [41]. Většina pacientů s hypertyreózou 2. typu přejde do remise, často s tranzitní a méně často i trvalou hypotyreózou. Pokud bylo podávání amiodaronu přechodně přerušeno a není-li jiná možnost, lze jej pak v indikaci život ohrožujících arytmií znovu použít.

Smíšený typ hypertyreózy

Označuje se tak situace, při níž nelze jednoznačně určit, zda se jedná o 1. nebo 2. typ, což nastává nejčastěji, pokud onemocnění trvá již delší dobu. V těchto případech se doporučuje kombinace 40 mg prednisonu a 30–40 mg metimazolu denně. Rychlá odpověď na léčbu (během 1–2 týdnů) svědčí pro hypertyreózu 2. typu a metimazol lze postupně vysadit. Naopak žádná (minimální) odpověď svědčí pro

1. typ a doporučuje se pokračovat v léčbě metimazolem, postupně vysadit prednison, eventuálně přidat iopanovou kyselinu (u nás není dostupná), lithium carbonicum či chloristan draselný (u nás není dostupný) a zvažovat operaci (viz výše). Pravidla pro přerušení nebo pokračování léčby amiodaronem jsou stejná jako u hypertyreózy 1. a 2. typu.

Při současném užívání amiodaronu a warfarinu může hypertyreóza zesílit a hypotyreóza zeslabit antikoagulační účinek [42] a po přerušení podávání amiodaronu se může změnit farmakokinetika warfarinu. Proto je nutná těsnější monitorace INR. Predikce rizika je možná u hypertyreózy 1. typu (anamnéza tyreopatie, palpační vyšetření krku, protilátky, TSH, sonografie v joddeficitních oblastech). Klinické vyšetření a stanovení TSH by se dále mělo provádět 1krát za 3–6 měsíců během léčby amiodaronem a nejméně 1 rok po jejím ukončení. Absolutní kontraindikací amiodaronu je nevyřešená Gravesova-Basedowova choroba a polynodózní struma s hyperfunkcí. Gravesova-Basedowova nemoc v remisi a eufunkční tyreoidální uzly jsou kontraindikací relativní, zejména v joddeficitních oblastech. Naděje vkládané do nejodovaného derivátu amiodaronu dronedaronu [43] se nenaplnily pro jeho hepatotoxicitu, nedostatečný antiarytmický efekt a negativní vliv na funkci levé srdeční komory.

Závěr

Hormony štítné žlázy významně ovlivňují činnost kardiovaskulárního systému prostřednictvím genomických i nengenomických účinků a pro činnost srdečního svalu jsou nepostradatelné. Neléčená rozvinutá hypotyreóza i hypertyreóza jsou nepochybně spojeny s významnými kardiovaskulárními riziky. Subklinická hypertyreóza (včetně předávkování levotyroxinem) přináší nemocným závažnější kardiovaskulární rizika než subklinická hypotyreóza, což se týká zejména starších pacientů. Podmínkou účinné a bezpečné terapie hypertyreózy vyvolané amiodaronem je rozlišení 1. a 2. typu. Typ 1. se léčí metimazolem, odpověď na terapii bývá dlouhá a podle nových poznatků se nedoporučuje okamžité ukončení léčby amiodaronem (až po zklidnění hypertyreózy, což může trvat i několik měsíců) a pacienta je většinou nutno připravit k totální tyreoidektomii, eventuálně s odstupem podat léčbu radiojodem, je-li dostatečná akumulace. Typ 2. se léčí glukokortikoidy, reaguje na terapii rychle, častěji přechází do trvalé remise nebo do hypotyreózy, a pokud k němu není jasná kardiologická indikace, lze podávání amiodaronu bezpečně ukončit už po několika týdnech kortikoterapie. Spolupráce kardiologa či internisty s endokrinologem je nezbytná.

Literatura

1. Thomayer J. Pathologie a terapie nemocí vnitřních. 4. ed. Bursík J, Kohout F, Praha 1921: 487–507.
2. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 2010; 122(4): 385–393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>>.
3. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev* 2010; 15(2): 155–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/1007/s10741-008-9126-6>>.

4. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 609–618. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0627>>.
5. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003; 278(41): 40128–40135.
6. Flamant F, Baxter JD, Forrest D et al. International Union of Pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58(4): 705–711.
7. Klierer SA, Umesono K, Mangelsdorf DJ et al. Evans RM. Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. *Nature* 1992; 355(6359): 446–449.
8. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(2): 111–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.205>>.
9. Vassy R, Nicolas P, Yin YL et al. Nongenomic effect of triiodothyronine on cell surface beta-adrenoceptors in cultured embryonic cardiac myocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 214(4): 352–358.
10. Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(5): 633–641. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12538>>.
11. Vanden Berge G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014; 24(10): 1456–1465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0201>>.
12. Fraczek MM, Łacka K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 37(219): 170–174.
13. Límanová Z, Šimonová J. Změny tyreoidálních hormonů u čerstvého srdečního infarktu. *Vnitř Lék* 1984; 30(12): 1177–1185.
14. Mayer O Jr, Simon J, Filipovský J et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(4): 499–506.
15. Lee JJ, Pedley A, Marqusee E et al. Thyroid Function and Cardiovascular Disease Risk Factors in Euthyroid Adults: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.13124>>.
16. Levarsie G, Molinaro S, Landi P et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med* 2007; 167(14): 1526–1532.
17. Singer RB. Mortality in a complete 4-year follow up of 85-year-old residents of Leiden, classified by serum level of thyrotropin and thyroxine. *J Insur Med* 2006; 38(1): 14–19.
18. Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Metaanalysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148(11): 832–845.
19. Mariotti S. Mild hypothyroidism and ischemic heart disease: Is age the answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2969–2971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1237>>.
20. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 533–540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2180>>.
21. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7): 2372–2382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4184>>.
22. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N et al. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Med* 2016; 129(4): 423–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.027>>.
23. Olivieri O, Girelli D, Azzizi M et al. Low selenium status in elderly influences thyroid hormones. *Clin-Sci* 1995; 89(6): 637–642.
24. Marković NS, Djurica S, Brajović M et al. Dilated cardiomyopathy with autoimmune disease of thyroid gland. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(Suppl 1): 46–51.
25. Sawin CT, Geller A, Wolf P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1249–1252.
26. Maity S, Kar D, De K et al. Hyperthyroidism causes cardiac dysfunction by mitochondrial impairment and energy depletion. *J Endocrinol* 2013; 217(2): 215–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-12-0304>>.
27. Tamer I, Sargin M, Sargin H et al. The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism. *Endocr J* 2005; 52(4): 421–425.
28. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR et al. Subclinical thyroid disease linked with modest risk of heart disease and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14): 1152–1159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.009>>.
29. Cappola AR, Fried L, Arnold A et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295(9): 1033–1041.
30. Völzke H, Schwahn C, Wallaschowski H et al. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2421–2429.
31. Singh S, Duggal J, Molnar J et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125(1): 41–48.
32. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172(10): 799–809. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.402>>.
33. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K et al. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(3): 329–341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0110>>.
34. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(1): 75–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0015>>.
35. Sapp JL, Wells GA, Parkash R et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *New Engl J Med* 2016; 375(2): 111–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1513614>>.
36. Batchelor EL, Tang XC, Singh BN et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007; 120(10): 880.
37. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996; 137(7): 2807–2814.
38. Ross DS. Amiodarone and thyroid dysfunction. Up to Date. Section editor Cooper DS. Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com/contents/amiodarone-and-thyroid-dysfunction>>.
39. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction. *Am J Cardiol* 2016; 117(7): 1112–1116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.003>>.
40. Uzan L, Guignat L, Meune C et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf* 2006; 29(3): 231.
41. Eskes SA, Endert E, Fliers E et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 499–506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2390>>.
42. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z et al. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(2): 107.
43. Doggrell SA, Hancox JC. Dronedarone: an amiodarone analogue. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13(4): 415–426.

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.

✉ jan.jiskra@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 10. 8. 2016

Přijato po recenzi 6. 9. 2016