

Wpływ leków i czynników środowiskowych na tarczycę

HELENA JASTRZĘBSKA

WSTĘP

Następstwem działania leków mogą być jawne klinicznie zaburzenia czynności tarczycy albo tylko zmiany stężeń TSH lub hormonów tarczycy, niemające znaczenia klinicznego, lub morfologiczne zmiany w gruczole tarczowym. W rozdziale i w tabelach 1-4 przedstawiono wybrane leki wpływające na tarczycę. Należy zaznaczyć, że wiele z nich, w tym amiodaron, glikokortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe wywierają działanie na wielu poziomach.

Leki stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy: tyreostatyki, glikokortykosteroidy, β -adrenolityki, nadchloran sodu, jod stabilny i radioaktywny omówiono w rozdziale „Leczenie zachowawcze łagodnych chorób tarczycy”. Informacje dotyczące leczenia hormonami tarczycy znajdują się w rozdziale „Niedoczynność tarczycy”.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA OŚ PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-TARCZYCOWĄ (TAB. 1)

Leki te wpływają bezpośrednio na trofoblasty w przysadce mózgowej, modyfikując wydzielanie TSH lub wywołując proces zapalny przysadki.

Leki prowadzące do obniżenia stężenia TSH w mechanizmie bezpośredniego wpływu na podwzgórze/przysadkę to:

- dopamina i leki dopaminergiczne poprzez aktywację receptorów D_2 w przysadce

- somatostatyna i jej analogi poprzez aktywację błonowych receptorów somatostatynowych; w warunkach fizjologicznych uwalnianie TSH z przysadki jest w pewnym stopniu regulowane przez somatostatynę i dopaminę, obie substancje wytwarzane m.in. w podwzgórzu wpływają hamująco na komórki tyreotropowe przysadki. Podanie somatostatyny obniża stężenie TSH u osób zdrowych, u osób z pierwotną niedoczynnością tarczycy, zmniejsza uwalnianie TSH po podaniu TRH, znosi nocne wzrosty wydzielania TSH, jak również zapobiega zwiększonemu uwalnianiu TSH po podaniu antagonistów dopaminy. Właściwości te wykorzystano w leczeniu nadczynności tarczycy spowodowanej gruczolakami tyreotropowymi przysadki
- glikokortykosteroidy poprzez hamowanie syntezy mRNA dla TRH. Efekt zaznacza się przy dawce prednizonu $\geq 20-30$ mg/24 h, hydrokortyzonu ≥ 100 mg/24 h, deksametazonu $\geq 0,5$ mg/24 h
- metformina u chorych z niedoczynnością tarczycy, zwiększając hamujący wpływ hormonów tarczycy na wydzielanie TSH w przysadce
- leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy) nie tylko zwiększają wątrobowy metabolizm hormonów tarczycy, ale wykazują także działanie centralne
- opiaty

Tabela 1. Leki wpływające na stężenie TSH

Obniżenie stężenia TSH

- A. niewywołujące niedoczynności tarczycy:
- dopamina, prekursorzy dopaminy, np. lewodopa
 - agoniści receptorów dopaminowych, np. bromokryptyna
 - glikokortykosteroidy
 - somatotropina, oktreotyd
 - metformina
 - hormony tarczycy (lewotyrosyna, liotyronina)
- B. wywołujące wtórną niedoczynność tarczycy
- monoklonalne przeciwciała CTLA-4 (ipilimumab) stosowane w immunoterapii nowotworów
 - beksaroten (agonista receptora retinoidowego X)
 - mitotan

Podwyższenie stężenia TSH

antagoniści receptorów dopaminowych (metoklopramid, domperidon, sulpiryd, chlorpromazyna)

Tabela 2. Leki wpływające na syntezę i sekrecję hormonów tarczycy

Zmniejszenie syntezy hormonów tarczycy

- A. stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy:
- tyreostatyki (tiamazol, propylotiouracyl, karbimazol)
 - jod nieorganiczny
 - nadchloran sodu
 - lit
- B. niestosowane w leczeniu nadczynności tarczycy:
- monoklonalne przeciwciała CTLA-4 i PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) stosowane w immunoterapii nowotworów
 - interferon α , interleukina 2, alemtuzumab
 - amiodaron
 - inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib)

Zmniejszenie sekrecji hormonów tarczycy

- Stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy:
- nieorganiczne związki jodu
 - lit

Tabela 3. Leki wpływające na transport hormonów tarczycy w surowicy

| Zwiększenie stężenia TBG | Zmniejszenie stężenia TBG | Wypieranie hormonów tarczycy z wiązania z TBG |
|---|--|--|
| Estrogeny doustne Tamoksyfen, raloksyfen | Androgeny Glikokortykosteroidy (mały wpływ) | Niesteroidowe leki przeciwzapalne Furosemid |
| Mitotan Fluorouracyl Opioidy (heroina, metadon) | Kwas nikotynowy | Heparyny Probenecyd Fenytoina Karbamazepina |

TBG – globulina wiążąca tyroksynę

Tabela 4. Leki wpływające na pozatarczycowy metabolizm hormonów tarczycy i wchłanianie tyroksyny z przewodu pokarmowego

| Zmniejszenie aktywności 5'dejodynazy | Zwiększenie wątrobowego metabolizmu T ₄ do T ₃ | Utrudnienie wchłaniania hormonów tarczycy z przewodu pokarmowego |
|---|--|--|
| Amiodaron – jako organiczny związek jodu (hamuje konwersję T ₄ do T ₃ w przysadce i na obwodzie) Glikokortykoidy (deksametazon, hydrokortyzon, prednizon) Organiczne związki jodu stosowane w radiologii (ipodat sodu, kwas jopanowy) Propranolol (duże dawki, >160 mg/24 h) | Fenobarbital Karbamazepina Fenytoina Ryfampicyna Sunitynib Beksaroten Cholestyramina Kolestypol | Inhibitory pompy protonowej Żelazo Wapń Glin Sukralfat Cholestyramina Kolestypol Raloksyfen |

- amiodaron (jeden z aspektów wpływu szeroko omawiany w dalszej części rozdziału).

Wyżej wymienione leki nie powodują niedoczynności tarczycy, nie ma więc wskazań do podaży tyroksyny. Ich stosowanie skutkuje obniżeniem TSH wobec prawidłowych stężeń hormonów tarczycy, ale może być mylone z subkliniczną nadczynnością tarczycy, stanem, który wymaga kontroli lub leczenia.

LEKI PROWADZĄCE DO OBNIŻENIA STĘŻENIA TSH I WTÓRNEJ NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY

Następstwa kliniczne w postaci wtórnej (centralnej) niedoczynności tarczycy wiążą się ze stosowaniem immunoterapii nowotworów i agonistów receptora retinowego, w tym beksarotenu oraz mitotanu.

IMMUNOTERAPIA NOWOTWORÓW

Immunoterapia nowotworów przy użyciu inhibitorów punktów kontroli układu immunologicznego, opierająca się na monoklonalnych przeciwciałach skierowanych przeciwko antygenom komórkowym CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), może prowadzić do zapalenia przysadki z niedoczynnością przedniego płata. Skutkuje to upośledzoną produkcją TSH i często innych hormonów tropowych przysadki z następstwami w postaci wtórnej niedoczynności tarczycy, niedomogi kory

nadnerczy i gonad. Badaniem pozwalającym rozpoznać zapalenie przysadki jest MR. U 3-10% leczonych ipilimumabem z powodu czerniaka niedoczynność przysadki rozwija się po 1-3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Wtórna niedoczynność tarczycy wymaga leczenia tyroksyną, ale przed podaniem leku konieczne jest wyłączenie niedomogi kory nadnerczy z uwagi na ryzyko przełomu nadnerczowego. U 50% cofa się niedoczynność tarczycy i gonad, ale os nadnerczowa sporadycznie wraca do normy.

BEKSAROTEN

Beksaroten, lek stosowany w leczeniu postaci skórnej chłoniaka T-komórkowego, jest agonistą retinoidowego receptora X. Receptory retinoidowe X i receptory trijodotyroniny regulują transkrypcję podjednostki β TSH. Beksaroten zmniejsza syntezę i wydzielanie TSH, a ponadto nasila wątrobowy metabolizm hormonów tarczycy do siarczanów. Przewlekłe leczenie prowadzi w większości przypadków (40-70% leczonych) do wtórnej (centralnej) niedoczynności tarczycy cofającej się po kilku tygodniach od odstawienia leku. Eutyreozę można osiągnąć, stosując wysokie dawki lewotyroksyny.

MITOTAN

Mitotan powoduje niedoczynność tarczycy u większości chorych leczonych z powodu raka kory nadnerczy. Stężenie fT₄ spada w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia wobec braku wzrostu TSH i braku odpowiedzi TSH

po TRH, co wskazuje na centralną niedoczynność tarczycy. Konieczne jest długotrwałe stosowanie hormonów tarczycy.

LEKI PODWYŻSZAJĄCE STĘŻENIE TSH

Należą do nich antagoniści receptora D_2 w mózgu: metoklopramid, domperidon, sulpiryd, działający bezpośrednio stymulująco na wydzielanie TSH. Wpływ ten nie pociąga za sobą zaburzeń czynności tarczycy.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA SYNTEZĘ I SEKRECJĘ HORMONÓW TARCZYCY (TAB. 2)

Leki wpływające na wytwarzanie i uwalnianie hormonów tarczycy mogą działać:

- zmieniając syntezę hormonów w tyreocytach i sekrecję hormonów z tyreoglobuliny
- wywołując immunizacyjny proces zapalny w tarczycy
- bezpośrednio uszkodzając tarczycę
- wpływając na wiązanie hormonów tarczycy z białkami nośnikowymi surowicy
- wpływając na metabolizm tkankowy hormonów tarczycy
- zaburzając wchłanianie z przewodu pokarmowego hormonów tarczycy stosowanych w terapii substytucyjnej lub supresyjnej.

LEKI ZMIENIAJĄCE SYNTEZĘ I SEKRECJĘ HORMONÓW TARCZYCY

Należą do nich leki stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy (omówione w rozdziale „Zachowawcze leczenie łagodnych chorób tarczycy”), w tym podawany ze szczególnych wskazań węglan litu.

● Lit

Lit kumuluje się w gruczole tarczowym, gdzie osiąga stężenie 3-krotnie wyższe niż we krwi. Lek ten:

- upośledza wydzielanie hormonów
 - hamując proteolizę tyreoglobuliny
 - zaburzając polimeryzację tubuliny (biorącej udział w transporcie wewnątrzkomórkowym hormonów tarczycy)
 - upośledzając przekazywanie sygnału z receptora TSH szlakiem zależnym od cAMP
- prawdopodobnie współzawodniczy z jodem w aktywnym transporcie dokomórkowym
- wydłuża pozostawanie jodu w tarczycy, co wynika być może z hamowania uwalniania hormonów z tarczycy; wpływ litu na czynność tarczycy przypomina efekt Wolffa-Chaikoffa wywołany podaniem dużej ilości jodu – transport dodatkowej jego ilości do tyreocytów jest wówczas zahamowany
- prawdopodobnie upośledza także sprzężanie jodotyronin
- zwiększa miano przeciwciał przeciw-tarczycowych i nasila istniejący proces autoimmunologiczny.

Następstwem długotrwałego leczenia litem jest najczęściej wole (u 7-50% pacjentów) i niedoczynność tarczycy (u 8-19%), sporadycznie nadczynność tarczycy spowodowana toksycznym działaniem leku na tyreocyty (i w konsekwencji destrukcyjnym zapaleniem tarczycy) albo chorobą Gravesa-Basedowa.

● Obraz kliniczny indukowanych litem zaburzeń czynności tarczycy

NADCZYNNOSĆ TARCZYCY

Nadczynność tarczycy może przybierać różne postacie – od subklinicznej po pełnoobjawową, nawet z zaburzeniami neuropsychicznymi (tj. nawracającymi epizodami podob-

nymi do manii). Postępowanie w indukowanej litem nadczynności tarczycy zależy od patomechanizmu:

- w przypadku destrukcji miększu stwierdza się zahamowanie jodochwytności. Zwykle nie występuje ciężka tyreotoksykoza. Wystarczy podanie β -adrenolityku, nie znajduje uzasadnienia stosowanie ani tyreostatyków, ani jodu promieniotwórczego
- w przypadku choroby Gravesa-Basedowa konieczne jest podanie tyreostatyku, ale zazwyczaj leczenie uzupełnia się jodem promieniotwórczym, co często pozwala trwale opanować nadczynność tarczycy i zmniejszyć wole.

NIEDOCZYNNOSĆ TARCZYCY

Niedoczynność tarczycy może wynikać z bezpośredniego działania litu na komórki pęcherzykowe lub nasilenia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Niedoczynność tarczycy leczy się lewotyrosyną zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami. Nie ma konieczności odstawiania litu.

● Zasady monitorowania czynności i morfologii tarczycy podczas leczenia litem

Zaleca się kontrolę stężenia TSH i przeciwciał przeciw-tarczycowych:

- przed podaniem litu
- raz w roku podczas leczenia.

Konieczne jest badanie ultrasonograficzne tarczycy (raz na 1-2 lata) i w razie konieczności (zgodnie z ogólnie obowiązującymi wskazaniami) biopsja zmian ogniskowych.

LEKI WYWOŁUJĄCE PROCES IMMUNIZACYJNY W TARCZYCY

Do grupy tej należą leki stosowane w immunoterapii nowotworów oraz immunostymulujące cytokiny, takie jak interferon α , interleukina 2, oraz monoklonalne przeciwciało alemtuzumab.

● Immunoterapia nowotworów

Nowe leki onkologiczne zwiększające aktywność układu immunologicznego nasilają ryzyko zaburzeń autoimmunologicznych tarczycy. Pierwotne zaburzenia tarczycowe dotyczą 5-10% leczonych CTLA-4 inhibitorami i 10-20% leczonych PD-1 (programmed cell death-1) inhibitorami i ponad 20% otrzymujących terapię kombinowaną. Większość pacjentów rozwija bezbolesne zapalenie tarczycy, manifestujące się przejściową tyreotoksykozą, a następnie niedoczynnością tarczycy. Choroba Gravesa-Basedowa występuje rzadko. Tyreotoksykoza zwykle rozwija się od 4 do 18 tygodni po rozpoczęciu terapii, ale może wystąpić wcześniej, w ciągu 2 tygodni w przypadku terapii skojarzonej. Faza tyreotoksyczna jest często łagodna i może zostać przeoczona, cofa się w ciągu 3-10 tygodni. Niedoczynność tarczycy pojawia się 10-20 tygodni po rozpoczęciu leczenia i często jest nieodwracalna. U 40-50% pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał anty-TPO lub anty-Tg. Stwierdzenie obecności przeciwciał przed rozpoczęciem immunoterapii wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy nie stanowią wskazania do przerwania leczenia onkologicznego. Inne współczesne metody stosowane w onkologii, w tym wirusy onkolityczne, transfer komórek limfocytów T i szczepionki przeciwnowotworowe, sporadycznie prowadzą do zaburzeń czynności tarczycy.

● Interferon α

Interferon α (IFN α), stosowany w wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C oraz w chorobach nowotworowych, stymuluje układ odpornościowy, m.in. limfocyty cytotoksyczne.

Działa na tarczycę wielokierunkowo, w sposób:

- pośredni (wpływając na układ immunologiczny) – główny mechanizm
- bezpośredni (wpływając na czynność tyreocytów – hamuje ekspresję tyreoglobuliny zależną od TSH oraz aktywność symportera sodowo-jodowego).

RYZIKO ZABURZEŃ CZYNNOŚCI TARCZYCY PODCZAS LECZENIA

Do grupy szczególnie zagrożonej rozwojem zaburzeń czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem α należą osoby z przeciwciałami przeciwtarczycowymi, zwłaszcza kobiety.

Do zaburzeń czynności tarczycy dochodzi u 2,5-40% pacjentów przyjmujących ten lek, średnio po 17 tygodniach (zakres: 4-92 tygodnie) od rozpoczęcia leczenia.

OBRAZ KLINICZNY ZABURZEŃ CZYNNOŚCI TARCZYCY PODCZAS LECZENIA IFN α

Najczęściej stwierdza się destrukcyjne zapalenie tarczycy (50% przypadków), rzadziej przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa.

○ **Destrukcyjne zapalenie tarczycy**

Destrukcyjne bezbólowe samoograniczające się zapalenie tarczycy z niską jodochwytnością trwa zwykle kilka tygodni lub miesięcy. Po okresie nadmiernego uwalniania hormonów z tarczycy i towarzyszącej temu nadczynności tarczycy występuje najczęściej faza niedoczynności, następnie zwykle powraca prawidłowa czynność narządu. Niedoczynność utrzymuje się trwale u niespełna 5% chorych. W fazie nadczynności tarczycy zwykle wystarcza leczenie β -adrenolitykiem, w ciężkich przypadkach konieczne jest przejściowe odstawienie interferonu α . Nieliczne doniesienia wskazują na skuteczność leczenia glikokortykosteroidami.

Faza niedoczynności stanowi wskazanie do podania lewotyrosyny bez konieczności odstawiania interferonu.

○ **Niedoczynność tarczycy**

Niedoczynność tarczycy rozwija się u ok. 20% leczonych IFN α . U $\frac{2}{3}$ chorych przyczyną niedoczynności tarczycy jest destrukcyjne zapalenie tarczycy (omówione powyżej), a u $\frac{1}{3}$ choroba Hashimoto.

CHOROBA HASHIMOTO. Leczenie fazy niedoczynności polega na podaniu lewotyrosyny, nie ma potrzeby odstawiania interferonu α . Niedoczynność ustępuje u 40% pacjentów po zakończeniu leczenia interferonem, dlatego należy podjąć próbę odstawienia lewotyrosyny. U 60% niedoczynność tarczycy jest trwała.

○ **Nadczynność tarczycy**

Częstość występowania nadczynności tarczycy u osób leczonych IFN α wynosi 2-3%. Wielu autorów zwraca jednak uwagę, że może być ona niedoszacowana ze względu na łagodny i przemijający charakter tyreotoksykozy.

CHOROBA GRAVESA-BASEDOWA. W 25% przypadków nadczynności tarczycy indukowanej interferonem α przyczyną zaburzeń jest choroba Gravesa-Basedowa z zachowaną jodochwytnością tarczycy. W łagodnych przypadkach stosuje się tyreostatyki i nie ma konieczności odstawiania interferonu α . W przypadkach ciężkiej nadczynności należy rozważyć leczenie jodem promieniotwórczym i odstawić interferon α do czasu uzyskania eutyreozы.

INNE. Za pozostałe 75% przypadków nadczynności tarczycy odpowiada omówione wyżej destrukcyjne zapalenie tarczycy lub faza nadczynności choroby Hashimoto (hashitoxicosis).

ZASADY MONITOROWANIA CZYNNOŚCI TARCZYCY PODCZAS LECZENIA INTERFERONEM A

Przed podaniem leku zaleca się ocenę stężenia TSH i miana przeciwciał przeciwtarczycowych, a w czasie leczenia – pomiar TSH co 8-12 tygodni.

● **Interleukina 2**

Interleukina 2 indukuje sporadycznie zaburzenia czynności tarczycy w mechanizmie podobnym jak interferon (inne cytokiny, tj. interferon β , interferon γ , nie indukują zaburzeń czynności tarczycy).

Postępowanie zależy od rodzaju zaburzeń – podobnie jak w przypadku IFN α .

● **Alemtuzumab**

Alemtuzumab, rekomendowany w leczeniu SM, jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenowi CD52 obecnemu na powierzchni limfocytów T oraz B, a także komórek NK, monocytów i makrofagów. Rozwój AITD po leczeniu alemtuzumabem jest następstwem zjawiska rekonstrukcji immunologicznej, czyli nadmiernej paradoksalnej odpowiadzi po okresie zahamowania, co prowadzi do rozwoju chorób, które wcześniej z powodu małej reaktywności immunologicznej przebiegały subklinicznie. Zaburzenia czynności tarczycy stwierdzano u 41% leczonych, w tym u 72% rozwinęła się choroba Gravesa-Basedowa, średnio po 17 miesiącach od zakończenia leczenia, zwykle nie później niż po 3 latach. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące przez 48 miesięcy od podania ostatniej dawki leku należy oceniać czynność tarczycy.

LEKI BEZPOŚREDNIO USZKADZAJĄCE TARCZYCĘ

Destrukcyjny proces zapalny w tarczycy mogą wywołać amiodaron (jeden z aspektów wpływu na tarczycę) i sunitynib.

● **Amiodaron**

CHARAKTERYSTYKA FARMAKOLOGICZNA

Lek antyarytmiczny klasy III, stosowany do leczenia nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, jest organicznym związkem jodu – jodowanym benzofuranem, w jego cząsteczce znajdują się dwa atomy jodu. Ma strukturę podobną do tyrosyny. W tabletkę zawierającej 200 mg substancji czynnej jod stanowi 37% wagowych, czyli 75 mg. Z metabolizmu 1 tabletki w ciągu doby uwalnia się 6-8 mg jodu, co przekracza 45-krotnie dawkę dla osoby dorosłej (150 μ g/24 h). Z uwagi na długi okres półtrwania jod uwalnia się także po odstawieniu leku. Amiodaron jest lekiem lipofilnym, kumuluje się w wątrobie, płucach, tarczycy, tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, skąd jest stopniowo uwalniany. Okres jego półtrwania jest stosunkowo długi (28-100 dni). Może działać niekorzystnie na tarczycę, płuca (zwłóknienie płuc), oczy (mikroślógi w rogówce), skórę (nadwrażliwość na światło), przewód pokarmowy (hepatotoksyczność) i układ nerwowy (neuropatia obwodowa).

Amiodaron metabolizowany jest w wątrobie do dezetylamiodaronu, o okresie półtrwania 57 dni, który wykazuje działanie elektrofizjologiczne i wpływ na tarczycę podobny do amiodaronu.

WPLYW AMIODARONU NA TARCZYCĘ

Amiodaron zaburza syntezę hormonów tarczycy i uszkadza tyreocyty. Spowodowane jest to:

- obecnością jodu w cząsteczce leku
- hamowaniem przez cząsteczkę amiodaronu konwersji T₄ do T₃
- inicjowaniem reakcji zapalnej.

Na działanie amiodaronu na tarczycę wpływają:

- czynniki środowiskowe (głównie podaż jodu)
- choroby tarczycy
- predyspozycje genetyczne.

○ Skutki działania jodu uwalnianego z amiodaronu

Jod uwolniony z cząsteczki amiodaronu może być przyczyną:

- niedoczynności tarczycy
- nadczynności tarczycy
- zapalenia tarczycy (omówione dalej w podrozdziale poświęconym wpływowi amiodaronu na układ immunologiczny).

○ Wpływ amiodaronu na metabolizm hormonów tarczycy

Amiodaron hamuje aktywność dejodazy typu 1 w wątrobie i dejodazy typu 2 w przysadce, upośledzając konwersję T₄ do T₃. Prowadzi to do:

- obniżenia stężenia T₃ (o ok. 20%)
- wzrostu stężenia T₄ i rT₃ (nawet o 170%)
- wzrostu stężenia TSH (jednak najczęściej nieprzekraczającego normy).

Zmiany te dotyczą przede wszystkim pierwszych 3 miesięcy leczenia. U większości chorych utrzymuje się stan wyrównanej czynności tarczycy (tab. 5).

○ Wpływ amiodaronu na układ immunologiczny

Amiodaron może powodować zapalenie tarczycy, objawiające się:

- naciekiem limfocytarnym tarczycy
- zwiększeniem miana lub pojawieniem się przeciwciał przeciw tarczycowym (skierowanych przeciw tyreoglobulinie, peroksydazie tarczycowej lub receptorom TSH)
- zwiększeniem immunogenności tyreoglobuliny.

Przeciwciała przeciw tarczycowe pojawiają się u ponad połowy chorych ze zdrową tarczycą leczonych przez kilka tygodni amiodaronem.

ZASADY MONITOROWANIA CZYNNOŚCI TARCZYCY PODCZAS TERAPII AMIODARONEM

Przed rozpoczęciem terapii amiodaronem należy:

- ocenić czynność i morfologię tarczycy (TSH, fT₄ i przeciwciała przeciw tarczycowe oraz USG w celu uwidocznienia ewentualnych zmian ogniskowych lub obniżonej echogeniczności gruczołu); pacjenci z patologią tarczycy są szczególnie narażeni na wystąpienie lub nasilenie

zaburzeń czynności tarczycy w czasie stosowania amiodaronu

- zebrać wywiady dotyczące występowania chorób tarczycy w rodzinie; ryzyko rozwoju choroby autoimmunologicznej tarczycy podczas leczenia amiodaronem jest większe w przypadku obciążenia rodzinnego.

Co 6 miesięcy w czasie leczenia amiodaronem i 6 miesięcy po jego zakończeniu należy kontrolować stężenie TSH i fT₄.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI TARCZYCY INDUKOWANE AMIODARONEM

U 15-20% leczonych rozwija się indukowana amiodaronem jawna niedoczynność lub nadczynność tarczycy. U pozostałych leczonych utrzymuje się stan eutyreozy, przy czym odnotowuje się niemające znaczenia klinicznego zmiany stężeń TSH i hormonów tarczycy. W czasie pierwszych 3 miesięcy stosowania amiodaronu zwykle obniża się stężenie T₃ i fT₃, wzrasta stężenie T₄ i fT₄ oraz wzrasta stężenie TSH. W dalszych miesiącach leczenia normalizuje się T₃ i fT₃ lub jest nieznacznie obniżone, normalizuje się TSH, natomiast stężenie T₄ i fT₄ często pozostaje podwyższone.

○ Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy wywołana amiodaronem najczęściej jest postacią subkliniczną i dotyczy 26% leczonych, rzadziej jawną, dotyczącą 5% leczonych, zwykle kobiet. Rozwija się w czasie leczenia, zwykle po 2-39 tygodniach od rozpoczęcia przyjmowania leku (nie notowano rozwoju niedoczynności tarczycy po jego odstawieniu).

Wystąpienie niedoczynności nie jest wskazaniem do odstawienia amiodaronu. Chorych leczy się lewotyroksyną. Leczenia wymagają przypadki jawnej niedoczynności, natomiast można odstąpić od leczenia stanów subklinicznych u osób starszych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tych przypadkach należy ograniczyć się do kontroli co 4-6 miesięcy w celu wykrycia progresji do stanu jawnej niedoczynności.

○ Nadczynność tarczycy

Ryzyko wystąpienia indukowanej amiodaronem nadczynności tarczycy dotyczy 3-15% leczonych, głównie mężczyzn, którzy stanowią 75% przypadków. Może wystąpić zarówno w czasie stosowania leku, najczęściej po 4-36 miesiącach leczenia, jak i po upływie 6-9 miesięcy od odstawienia leku.

PODZIAŁ. Nadczynność tarczycy indukowaną amiodaronem w zależności od etiopatogenezy dzieli się na trzy typy:

Tabela 5. Wpływ amiodaronu na tarczycę

| Stan metaboliczny | Częstość występowania | Czas trwania leczenia | Wyniki badań |
|-------------------|-----------------------|--|--|
| Eutyreoza | 60-97% | <3 mies. >3 mies. | T ₃ N lub ↓ T ₄ ↑ TSH ↑ T ₃ N T ₄ ↑ lub N TSH N lub ↓ |
| Nadczynność | 3-15% | 3 mies.-4 lata 6 mies. po odstawieniu | T ₃ ↑ TSH ↓ |
| Niedoczynność | 5-25% | 80% pierwszy rok | TSH ↑ T ₄ ↓ T ₃ ↓ |

- typ 1 – w następstwie wykorzystania nadmiaru jodu jako substratu do syntezy hormonów tarczycy; ten typ pojawia się u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa lub w przypadku zmian autonomicznych (np. w wole guzowatym). Ryzyko wystąpienia indukowanej jodem nadczynności tarczycy jest 5-krotnie większe na obszarach niedoboru jodu. Częstość występowania koreluje z częstością wola guzowatego
- typ 2 – w następstwie destrukcji uprzednio niezmiennionej tarczycy i uwolnienia zapasów hormonów z uszkodzonych pęcherzyków tarczycowych (przypadki nadczynności tarczycy o tej etiologii stosunkowo często opisywane są na obszarach dostatecznej podaży jodu, np. w Stanach Zjednoczonych)
- typ 3 – mieszany, będący następstwem zarówno niekontrolowanego wykorzystania substratu do syntezy hormonów tarczycy, jak i uszkodzenia narządu (część tyreologów kwestionuje zasadność jego wyróżniania).

○ Objawy

Z uwagi na adrenolityczne działanie amiodaronu obraz kliniczny nadczynności tarczycy jest skąpoobjawowy. Chorobę sugerują:

- nawracające zaburzenia rytmu serca
- zaostrzenie objawów choroby niedokrwiennej serca
- spadek masy ciała
- osłabienie mięśniowe
- stany lękowe.

Zwykle nie stwierdza się tachykardii. Zwiększa się natomiast ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego i udaru.

○ Kryteria rozpoznania

W rozpoznaniu nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem pomocne jest stwierdzenie podwyższonego stężenia T_3 i fT_3 oraz obniżonego stężenia TSH. Stężenie T_4 jest mało przydatnym parametrem z uwagi na wpływ leku na aktywność dejodazy typu 1 i obwodowy metabolizm hormonów tarczycy.

Rozróżnienie typu 1 i typu 2 nadczynności tarczycy umożliwia wdrożenie leczenia celowanego, a parametry przydatne do diagnostyki podano w tabeli 6.

○ Leczenie

NADCZYNNOSĆ TARCZYCY TYPU 1. Rutynowo zaleca się odstawienie amiodaronu i podanie tyreostatyku, który blokuje syntezę hormonów tarczycy, oraz nadchloranu potasu lub nadchloranu sodu (obecnie dostępny jest tylko nadchloran sodu), które hamują gromadzenie jodu w tarczycy i uwalniają z niej jod. Tiamazol w dawce 30 mg/24 h i nadchloran w dawce 1 g/24 h umożliwiają najczęściej wyrównanie czynności tarczycy w ciągu 30 dni. Podawanie wysokich dawek nadchloranu (>1 g/24 h) dłużej niż przez 30 dni wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych, do których należą agranulocytoza, aplazja szpiku i uszkodzenie nerek.

Alternatywnie można podawać tyreostatyk łącznie z węglanem litu w dawce 900-1350 mg/24 h przez 4-6 tygodni. Konieczne jest monitorowanie stężenia litu we krwi.

Jeśli przewiduje się, że po zakończeniu leczenia nadczynności tarczycy typu 1 konieczne będzie powtórne stosowanie amiodaronu, należy po uzyskaniu eutyreozы zaplanować dalsze etapy leczenia polegające na chirurgicznej eliminacji miąższu tarczycy lub za pomocą jodu promieniotwórczego.

Tabela 6. Różnice w diagnostyce i leczeniu typu 1 i 2 nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem

| | Nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem | |
|--|--|--|
| | Typ 1 | Typ 2 |
| Wcześniejsza choroba tarczycy | Tak | Nie |
| Przeciwciała przeciw-tarczycowe | Często obecne | Zwykle nie ma |
| USG tarczycy | Wole rozlane lub guzowate | Tarczycy prawidłowej wielkości/niewielkie wole o obniżonej echogeniczności miąższu |
| Przepływ przez miąższ tarczycy oceniany metodą Dopplera (duża wartość diagnostyczna) | Wzmożony | Brak |
| Jodochwytność T_{24} (mała wartość diagnostyczna) | 5-17% | <1-3% |
| Scyntygrafia MIBI (zlecana wyjątkowo) | Zwiększony wychwyty znacznika | Brak wychwyty znacznika |
| Stężenie interleukiny 6 (nieistotna wartość diagnostyczna) | ↑ | ↑↑↑ |
| Przebieg z tendencją do samoograniczenia się nadczynności | Nie | Tak |
| Leczenie | Tyreostatyki, nadchloran potasu, nadchloran sodu | Glikokortykosteroidy |
| Następowa niedoczynność tarczycy | Nie | Możliwa |
| Konieczność eliminacji miąższu tarczycy przed ponownym zastosowaniem amiodaronu | Tak | Nie |

NADCZYNNOSĆ TARCZYCY TYPU 2. Nie ma podstaw patogenetycznych do stosowania tyreostatyków, ponieważ tyreotoksykoza nie wynika z nadprodukcji hormonów tarczycy. Uzasadnione jest natomiast leczenie glikokortykosteroidami. Zwykle zaleca się doustnie prednizon w dawce wstępnej 40 mg/24 h przez 7-14 dni, następnie stopniową redukcję dawki i odstawienie leku po 3 miesiącach. Skuteczna może okazać się też dawka 0,5 mg/kg/24 h przez 7-10 dni, stopniowo zmniejszana o 0,1 mg/kg co 7-15 dni – pozwala to uzyskać wyrównanie czynności tarczycy w ciągu 40 dni u 86% leczonych. Jest to typ nadczynności samoo ograniczający się, a w procesie zdrowienia może dojść do niedoczynności tarczycy. Nawroty nadczynności tarczycy typu 2 zdarzają się sporadycznie, nawet po ponownym zastosowaniu amiodaronu. Po uzyskaniu wyrównania nie ma konieczności eliminowania miększu tarczycy.

Efekt leczenia daje się przewidzieć na podstawie wyjściowej objętości tarczycy i stężenia fT_4 : nie można liczyć na wyrównanie czynności tarczycy w ciągu 30 dni leczenia u chorych z dużym wolem i wysokim stężeniem fT_4 (>4 ng/dl, 50 pmol/l).

NADCZYNNOSĆ TARCZYCY TYPU 3. W przypadkach nadczynności tarczycy o mieszanej patogenezie zaleca się leczenie skojarzone, polegające na stosowaniu tyreostatyku, nadchlorkanu sodu i prednizonu.

NADCZYNNOSĆ TARCZYCY O NIEUSTALONYM MECHANIZMIE. W razie konieczności leczenia przed ustaleniem patomechanizmu indukowanej amiodaronem nadczynności tarczycy można zastosować przez 2 tygodnie tiamazol w dawce 30 mg/24 h w skojarzeniu z prednizonem w dawce 30 mg/24 h. Po upływie tego czasu konieczna jest ocena stężenia fT_3 :

- zmniejszenia stężenia fT_3 o co najmniej 50% po krótkim okresie leczenia można spodziewać się tylko w typie 2 nadczynności; uzasadnione jest wówczas odstawienie tyreostatyku i kontynuowanie leczenia prednizonem
- jeżeli stężenie fT_3 nie zmniejszy się istotnie, należy skłonić się do rozpoznania typu 1 nadczynności i postępować według zasad leczenia tego typu nadczynności tarczycy.

POSTĘPOWANIE W RAZIE NIESKUTECZNOŚCI WSTĘPNEGO LECZENIA. Leczenie operacyjne polegające na doszczętnym wycięciu tarczycy jest konieczne u chorych z indukowaną amiodaronem nadczynnością tarczycy w dowolnym momencie leczenia zachowawczego, jeżeli dochodzi do zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory, szczególnie u osób starszych lub w przypadku ciężkiej pierwotnej choroby serca. Nadczynność tarczycy w tych stanach jest czynnikiem zwiększonej śmiertelności. Operacja poprzez szybkie wyeliminowanie stanu nadmiaru hormonów tarczycy wpływa na poprawę wydolności serca w ciągu 2 miesięcy. W ramach przygotowania do operacji tarczycy można zastosować zabiegi plazmaferezy, które nie wpływają na syntezę i uwalnianie hormonów tarczycy, ale pozwalają usunąć nadmiar krążących we krwi hormonów.

Nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem nie można z reguły leczyć jodem promieniotwórczym z powodu niskiej jodochwytności tarczycy. Pojedyncze doniesienia wskazują na skuteczność leczenia jodem promieniotwórczym po zastosowaniu tyreotropiny α (rhTSH) w celu zwiększenia jodochwytności.

KONTROWERSJE WOKÓŁ ODSZTAWIENIA AMIODARONU. Zasadą jest kontynuowanie leczenia amiodaronem w przypadku zagrażających życiu zaburzeń rytmu. W nadczynności tarczycy typu 1 zwykle zaleca się odstawienie leku, ale zwraca też uwagę, że amiodaron chroni serce przed niekorzystnym wpływem nadmiaru hormonów tarczycy, m.in. blokując receptory β -adrenergiczne, oraz zmniejsza

stężenie trijodotyroniny, hamując konwersję T_4 do T_3 . W nadczynności typu 2 nie ma konieczności odstawienia amiodaronu, ale należy spodziewać się wydłużonego okresu do uzyskania stanu eutyreozy.

Wiele doniesień wskazuje, że po odstawieniu leku zwiększa się ryzyko zaostrzenia tyreotoksykozy.

● Dronedaron

W 2009 r. amerykańska FDA (Food and Drug Administration – Agencja ds. Żywności i Leków) i EMEA (European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) zarejestrowały do leczenia migotania przedsionków pochodną benzofuranu, dronedaron.

Cząsteczka dronedaronu ma strukturę podobną do amiodaronu, ale nie zawiera jodu. Charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (30 h). Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano w wielu wieloosrodkowych badaniach. Dronedaron i jego metabolit, debutyldronedaron, hamują in vivo wiązanie T_3 z receptorem jądrowym. Nie stwierdzono jednak istotnego wpływu leku na czynność tarczycy (nadczynność stwierdzono u 8,4% leczonych w porównaniu z 14,1% w grupie placebo, a niedoczynność u 5,5% w porównaniu z 3,5% w grupie placebo).

● Sunitynib

Sunitynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych stosowanym w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST – gastrointestinal stromal tumor) oraz raka nerki. W gruczole tarczowym:

- hamuje wychwyt jodu
- być może hamuje aktywność peroksydazy tarczycowej (działanie to sugerowano w jednym badaniu, ale przeczą temu inne obserwacje)
- działa bezpośrednio toksycznie na gruczoł tarczowy
- hamuje angiogenezę, prowadząc do atrofii tarczycy.

Następstwem jest hamowanie syntezy hormonów tarczycy i wzrost stężenia TSH. U 35% leczonych rozwija się subkliniczna lub jawna niedoczynność tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy można wyrównać, podając lewotyrosynę.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA WIĄZANIE HORMONÓW TARCZYCY Z BIAŁKAMI NOŚNIKOWYMI

Leki wpływające na wiązanie hormonów tarczycy z białkami nośnikowymi wymieniono w tabeli 2.

LEKI ZWIĘKSZAJĄCE STĘŻENIE GLOBULINY WIĄŻĄCEJ HORMONY TARCZYCY

Do leków zwiększających stężenie globuliny wiążącej hormony tarczycy TBG (thyroxine binding globulin) należą doustne estrogeny, selektywne modulatory receptora estrogenowego, metadon, heroina, mitotan, fluorouracyl.

Estrogeny zwiększają stężenie TBG, głównie zmieniając jej strukturę (zwiększają zawartość kwasu sjałowego w cząsteczce), co zmniejsza klirens tego białka, oraz prawdopodobnie pobudzając jego syntezę. U zdrowych kobiet estrogeny zwiększają zatem stężenie T_4 ; stężenie fT_4 i TSH pozostaje prawidłowe. Podczas podawania estrogenów doustnie, np. w ramach terapii menopauzalnej, efekt ten jest znacznie większy niż w przypadku preparatów przezskórnych, co wynika ze znacznie wyższego stężenia estrogenów w żyłach wrotnej i efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

U kobiet otrzymujących lewotyrosynę z powodu niedoczynności tarczycy podawanie estrogenów doustnie, np. w celu antykoncepcji lub w ramach menopauzalnej terapii zastępczej, wymaga zwiększenia dawki lewotyrosyny w celu utrzymania stanu eutyreozy.

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE BIAŁKA WIĄZĄCEGO HORMONY TARCZYCY

Do tej grupy należą androgeny, glikokortykoidy, niacyna.

LEKI WYPIERAJĄCE HORMONY TARCZYCY Z POŁĄCZEŃ Z BIAŁKAMI SUROWICY

Leki wypierające hormony tarczycy z połączeń białkowych powodują przejściowy wzrost stężenia wolnych hormonów tarczycy i zmniejszenie stężenia TSH. Nie skutkuje to jednak zaburzeniami czynności tarczycy, ponieważ ustala się nowy stan równowagi między TSH a dostępnością wolnych hormonów tarczycy (po wyparciu hormonów z połączeń białkowych zmniejsza się stężenie TSH w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, co prowadzi do zmniejszenia produkcji hormonów tarczycy, normalizacji stężenia frakcji niezwiązanej i normalizacji stężenia TSH). Taki wpływ na wiązanie hormonów tarczycy z białkami mają kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, probenecyd, heparyna, fenytoina i furosemid. Na szczególną uwagę zasługuje heparyna, której działanie omówiono w podrozdziale o wpływie leków na wyniki oznaczeń hormonalnych.

LEKI ZWIĘKSZAJĄCE METABOLIZM HORMONÓW TARCZYCY (TAB. 4)

Leki zwiększające metabolizm hormonów tarczycy nie zaburzają czynności tarczycy, jeśli gruczoł tarczowy jest prawidłowy, a oś przysadkowo-tarczycowa sprawna. Zwiększone zapotrzebowanie jest wyrównywane wtedy zwiększoną produkcją. U chorych z niedoczynnością tarczycy konieczne może być natomiast zwiększenie dawki substytucyjnej lewotyrosyny. Do grupy tej należą leki stymulujące proces glukuronidacji hormonów tarczycy, w tym fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, ryfampicylina, a także inhibitory kinaz tyrozynowych. Leki wiążące kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym, takie jak cholestyramina, kolestypol, kolesewelam, redukują stężenie hormonów tarczycy zarówno w endogennej, jak i jatrogennej nadczynności tarczycy poprzez wpływ na wątrobowo-jelitowy obrót hormonów tarczycy.

LEKI UTRUDNIAJĄCE WCHŁANIANIE TYROKSYNY (TAB. 4)

Leki utrudniające wchłanianie tyroksyny są istotne u chorych leczonych z powodu niedoczynności tarczycy. Zaleca się zażywanie hormonów tarczycy na 4 godziny przed podaniem tych leków lub zażycie tyroksyny przed snem. Wchłanianie tyroksyny upośledzają też składniki pożywienia, takie jak soja, mleko krowie i kawa.

LEKI INTERFERUJĄCE Z WYNIKAMI BADAŃ LABORATORYJNYCH

Biotyna, stosowana jako lek lub suplement diety, chociaż nie wpływa na czynność tarczycy, może interferować z oznaczeniami laboratoryjnymi, prowadząc do rozpoznania rzekomych zaburzeń czynności tarczycy.

Biotyna może zakłócać oznaczenia, w których stosuje się techniki immunochemiczne oparte na układzie biotyna (awidyna)-streptawidyna. W metodzie kompetycyjnej, zwykle stosowanej do oznaczania stężenia wolnych hormonów tarczycy fT_3 i fT_4 oraz miana przeciwciał tarczycowych (a-TPO, a-Tg, TRAb), uzyskuje się wyniki fałszywie dodatnie (zawyżone). W metodzie niekompetycyjnej, stosowanej do oznaczania stężenia TSH, uzyskuje się wyniki fałszywie ujemne (zanizone). Może to prowadzić do błędnego rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa (tzw. rzekoma choroba Gravesa-Basedowa).

W celu wykluczenia interferencji biotyny w oznaczeniach hormonalnych zaleca się odstawienie jej preparatu

na >24 h w przypadku suplementacji <5 mg/24 h, natomiast na 3-7 dni przy dawce >5 mg/24 h.

LEKI POWODUJĄCE NIEPRAWIDŁOWE WYNIKI LABORATORYJNE U BADANYCH W FAZIE EUTYREOZY

Do leków tych należą: biotyna, amiodaron, heparyna, fenytoina, karbamazepina, salicylany.

AMIODARON

Amiodaron i jego metabolit, desetylamiodaron, może wywoływać zarówno nadczynność, jak i niedoczynność tarczycy ale także prowadzić do niemających znaczenia klinicznego zmian w stężeniach hormonów tarczycy i TSH. Hamowanie konwersji T_4 do T_3 skutkuje obniżonym stężeniem fT_3 , co prowadzi do podwyższonego stężenia TSH i fT_4 . Podwyższone stężenie T_4 może być mylnie traktowane jako sygnał nadczynności tarczycy, ale wobec niezahamowanego TSH można to wykluczyć. U chorych leczonych tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy można obserwować podobne zmiany i spodziewać się wyższego stężenia TSH po włączeniu amiodaronu.

HEPARYNA

Heparyna i niskocząsteczkowe preparaty heparyny uwalniają lipazę lipoproteinową z endotelium naczyniowego. U leczonych heparyną utrzymuje się podwyższone stężenie lipazy lipoproteinowej także w próbkach krwi in vitro, co pociąga za sobą uwolnienie wolnych kwasów tłuszczowych, które odłączają T_4 i T_3 z połączeń białkowych. W oznaczeniach wymagających długiej inkubacji, zwłaszcza metodą dializy równowagi, uzyskuje się wysokie stężenie wolnych hormonów tarczycy. Standardowe kompetycyjne metody oznaczania wolnych hormonów i badanie TSH metodą niekompetycyjną zwykle nie są obciążone tym błędem.

WPLYW ZABURZEŃ CZYNNIÓCI TARCZYCY NA METABOLIZM LEKÓW

Nadczynność tarczycy przyspiesza metabolizm większości leków, a niedoczynność zwalnia, co dotyczy np. propranololu, preparatów naparstnicy, glikokortykoidów. Wyjątkiem jest warfaryna, na którą zapotrzebowanie w nadczynności tarczycy zmniejsza się, jako następstwo zwiększonego obrotu czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. W niedoczynności tarczycy zwiększa się ryzyko toksyczności mięśniowej statyn, czyli ryzyko wystąpienia miopatii.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE WPLYWAJĄCE NA TARCZYCĘ

Czynniki środowiskowe przyczyniają się w 20-30% (a genetyczne w 70-80%) do wystąpienia autoimmunizacyjnej choroby tarczycy (AITD). Czynniki środowiskowe wywierają szersze działanie niż tylko indukowanie AITD. Do czynników środowiskowych wpływających na tarczycę należą:

- podaż jodu
- palenie papierosów
- picie alkoholu
- podaż selenu

- podaż witaminy D₃
- infekcje
- stres emocjonalny i termiczny, w tym zimno
- głódzenie
- radioterapia zewnętrzna
- mikrobiota jelitowa, czyli flora bakteryjna jelit
- substancje stanowiące skażenie środowiska (polichlorowane bifenylole, bisfenol A, ftalany, polibromowane etery difenylowe, fluoropochodne węglowodorów, lawa wulkaniczna)
- metale ciężkie: kadm, mangan.

JOD

Jod jest substratem do syntezy hormonów tarczycy, ale duże dawki jodu hamują uwalnianie hormonów z tyreoglobuliny, co powoduje przejściowy spadek stężenia T₄ i T₃ w surowicy i kompensacyjny wzrost TSH, który stymuluje wydzielanie hormonów, a tym samym przeciwdziała działaniu jodu. W przypadku chorób tarczycy, w których zaburzone są mechanizmy adaptacyjne, nadmiar jodu może być odpowiedzialny za rozwój wola, niedoczynność tarczycy i tyreotoksykozy. Wole indukowane jodem, bez lub z towarzyszącą niedoczynnością tarczycy, rozwija się częściej u pacjentów z zapaleniem Hashimoto lub wcześniej leczoną chorobą Gravesa-Basedowa, u chorych z wadami hormonogenezy, u niektórych chorych z mukowiscydozą. Nadmiar jodu przyjętego przez kobietę ciężarną może spowodować rozwój wola i niedoczynności tarczycy u płodu.

Rzadziej podaż jodu może prowadzić do tyreotoksykozy, tzw. nadczynności jod-Basedow. Obserwowano to po wprowadzeniu profilaktyki jodowej w obszarach endemicznego niedoboru jodu.

Wzrost zawartości jodu w diecie jest odpowiedzialny za wyższy odsetek nawrotów nadczynności tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa u pacjentów wcześniej leczonych lekami przeciwtarczycowymi.

Nadmierna podaż jodu, w tym radiologicznych środków kontrastowych, zwiększa częstość występowania choroby Hashimoto. Podobny wpływ mają niedobór seleniu, niedobór witaminy D oraz ciąża.

WITAMINA D₃

Zarówno witamina D, jak i hormony tarczycy wiążą się z podobnymi jądrowymi receptorami komórkowymi, należącymi do grupy receptorów hormonów steroidowych. Receptory witaminy D (VDR – vitamin D receptor) znaleziono w tkankach, także niezwiązanych z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej i utrzymaniem prawidłowej budowy i funkcji kośćca. VDR wpływają na proliferację i różnicowanie komórek, a także funkcjonowanie układu immunologicznego. Wykazano, że niektóre polimorfizmy w genie *VDR* są związane z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy, w tym chorobą Gravesa-Basedowa i chorobą Hashimoto, co może być uznane za czynnik genetyczny w etiopatogenezie tych chorób. Wyniki badań epidemiologicznych sugerują związek pomiędzy niedoborem witaminy D i zwiększoną częstością zachorowań na choroby autoimmunizacyjne, w tym cukrzycę typu 1, stwardnienie rozsiane, toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste choroby zapalne jelit, autoimmunologiczne zapalenie mózgu i łuszczykę. Niektóre badania wykazały, że witamina D moduluje wydzielanie TSH. Suplementacja witaminy D znacznie obniżyła stężenie TSH, ale nie miała istotnego wpływu na stężenie T₄ lub T₃. Stwierdzono, że niedobór witaminy D w chorobie Hashimoto był znacznie wyższy (u 92%) niż

u zdrowych osób z grupy kontrolnej (u 63%). Podejmowano próby powiązania stężenia witaminy D₃ przed operacją tarczycy z ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, ale analiza prac z lat 2011-2014 nie wykazała takiego związku. Nawet ciężki niedobór witaminy D (<10 ng/ml) wykazywał tendencję tylko w kierunku wyższego ryzyka przejściowej niedoczynności przytarczyc, ale nie pozwolił przewidzieć ryzyka trwałej niedoczynności. Obowiązuje jednak zalecenie wyrównania niedoboru witaminy D₃ przed operacją tarczycy.

SELEN

Selen jest składnikiem enzymów peroksydazy glutationowej i dysmutazy ponadtlenkowej, które są enzymami odpowiedzialnymi za ochronę przed wolnymi rodnikami. Ponadto selen wbudowany jest do dejodynazy typu I. Zatem niedobór seleniu może predysponować tarczycę do uszkodzenia oksydacyjnego i prowadzić do zmniejszenia produkcji T₃. Wykazano, że krótkoterminowa suplementacja ma ograniczony wpływ na naturalny przebieg choroby Hashimoto, ale w populacji ubogiej w selen AITD występuje znacznie częściej niż w populacji bogato zaopatrzonej w selen. Selen rekomendowany jest w krajach europejskich w przypadkach łagodnej orbitopatii Gravesa (200 µg/24 h przez 6 miesięcy).

ALKOHOL

W populacyjnym badaniu kontrolnym w Danii zaobserwowano, że umiarkowane spożycie alkoholu zmniejsza ryzyko zarówno jawnej autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, jak i nadczynności tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa. Obserwowane skojarzenia były niezależne od rodzaju alkoholu (wino lub piwo), płci, spożycia jodu lub zachowań związanych z paleniem. Efekt ochronny alkoholu odnotowano również w przypadku innych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca typu 1.

PALENIE PAPIEROSÓW

Tytoń zawiera alkaloidy (nikotyna i anatabina), gazy (tlenek węgla) i rakotwórcze węglowodory (np. wielopierścieniowe związki aromatyczne), aldehydy, wolne rodniki i rozpuszczalniki. Palenie skutkuje nieznacznym, zależnym od ilości wypalanych papierosów, spadkiem stężenia TSH w surowicy, prawdopodobnie wtórnym do wzrostu stężeń fT₄ i fT₃ w surowicy jako następstwo aktywacji układu współczulnego. Efekt nie jest zależny od podaży jodu. Konkurencyjne hamowanie wychwytu jodu przez tiocyjanki z dymu tytoniowego może prowadzić do powiększenia tarczycy na obszarach niedoboru jodu. Efektu tego nie obserwuje się w sytuacji wystarczającej podaży jodu. Na obszarach niedoboru jodu u palących stwierdza się częściej występowanie nietoksycznego wola, w tym wieloguzkowego. Palenie zmniejsza ryzyko raka tarczycy, zwłaszcza brodawkowatego, przy czym ryzyko u byłych palaczy zbliża się do ryzyka nigdy niepalących. Można to wiązać z niższym stężeniem TSH i niższym wskaźnikiem masy ciała u palaczy. Wykazano protekcyjne działanie nikotyny w stosunku do rozwoju choroby Hashimoto, wyrażające się obniżeniem miana przeciwciał TPO i Tg i zmniejszeniem występowania niedoczynności tarczycy. Palenie stanowi jednak czynnik ryzyka w chorobie Gravesa-Basedowa. Jest związane z wyższym odsetkiem nawrotów nadczynności, wyższym ryzykiem rozwoju ciężkiej orbitopatii i nasilenia orbitopatii po leczeniu radiojodem i mniej korzystnymi wynikami leczenia, w tym

steroidoterapii i radioterapii oczodołów. Obserwowany wpływ palenia zanika po jego zaprzestaniu.

MOŻLIWOŚCI WPŁYWU NA CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Dysponujemy ograniczonymi możliwościami wpływu na omówione czynniki środowiskowe. Należy rekomendować spożywanie jodowanej soli, aby zapobiec zaburzeniom z niedoboru jodu, nawet uwzględniając niekorzystny wpływ jodu na przebieg autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Kontynuowanie palenia może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia tarczycy Hashimoto, ale nie może być rekomendowane z uwagi na związek z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych i raka, a także większe ryzyko choroby Gravesa-Basedowa oraz orbitopatii.

Spożywanie alkoholu chroni w pewnym stopniu zarówno przed zapaleniem tarczycy Hashimoto, jak i przed chorobą Gravesa-Basedowa, ale z uwagi na inne niekorzystne skutki zdrowotne i społeczne nie może być rekomendowane.

Nie ma pewnych dowodów na to, że suplementacja selenem lub witaminą D₃ zapobiegnie zapaleniu tarczycy Hashimoto, ale suplementacja witaminą D₃ jest konieczna z uwagi na korzystne wielokierunkowe działanie. Cięża zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia tarczycy Hashimoto, ale nie można uznać za realistyczne zalecenia unikania ciąży.

STRES

Udział stresu jako czynnika wywołującego chorobę Gravesa-Basedowa wykazano w wielu badaniach obserwacyjnych, opierając się na wysokiej częstotliwości stresujących wydarzeń życiowych w okresie poprzedzającym diagnozę nadczynności tarczycy. Badania te miały charakter retrospektywny, mogą więc być uznane za poszlakowe. W pięcioletnim badaniu prospektywnym uwzględnienie niedawnych wydarzeń życiowych (zarówno przyjemnych, jak i nieprzyjemnych oraz codziennych kłopotów) notowane w rocznych kwestionariuszach nie wykazało żadnego związku między narażeniem na stres a występowaniem de novo przeciwciał anti-TPO lub rozwojem jawnej autoimmunizacyjnej niedoczynności tarczycy.

INFEKCJE

Niektóre zakażenia, w tym *Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori* i neurotoksyną wytwarzaną przez *Clostridium botulinum*, mogą indukować powstawanie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH.

GŁODZENIE

Podczas ograniczenia podaży kalorii dochodzi w ciągu 24–48 godzin do zmniejszenia konwersji T₄ do T₃ i preferencyjnej przemiany T₄ do rT₃, co skutkuje zmniejszeniem stężenia TT₃ i fT₃ i wzrostem T₄ i fT₄ w surowicy. Jest to prototyp zespołu niskiej trijodotyroniny. Wzrost stężenia fT₄ rozwija się również w następstwie zmniejszonej zdolności wiązania z białkami wiążącymi hormony tarczycy wobec wzrostu wolnych kwasów tłuszczowych. Znaczenie przypisuje się także wzrostowi poziomu kortyzolu w osoczu, co może hamować konwersję T₄ do T₃ w tkankach obwodowych.

Głodzenie powoduje wzrost aktywności podwzgórzowej dejodazy typu 2, co prowadzi do zwiększenia miejscowej produkcji T₃. Stężenie TSH w surowicy utrzymuje się w zakresie normy lub jest obniżone, odpowiedź na TRH jest osłabiona i nie występuje nocny wzrost TSH. Niedobory białkowo-kaloryczne jako następstwo długotrwałego głodzenia prowadzą do

zmniejszenia stężeń białek wiążących hormony tarczycy, co przekłada się na prawidłowe stężenia frakcji wolnych hormonów, zarówno fT₄, jak i fT₃.

WPŁYW ZIMNA

W ciągu pierwszych kilku godzin po urodzeniu u noworodków dochodzi do gwałtownego wzrostu wydzielania TSH. Towarzyszy temu wzrost wydzielania i zwiększenie klirensu tyroksyny. Poporodowa zmiana temperatury z wewnątrzmacicznej na temperaturę otoczenia – ochłodzenie poporodowe – wydaje się częściowo odpowiedzialna za wzrost wydzielania TSH. Dramatyczny, choć przejściowy, wzrost stężenia TSH w surowicy obserwowano u niemowląt i małych dzieci podczas hipotermii chirurgicznej. Wykazano natomiast w większości badań dotyczących dorosłych, że krótkotrwałe narażenie na zimno lub nawet intensywną hipotermię nie spowodowało żadnych zmian w stężeniach TSH i hormonów tarczycy. Długotrwała ekspozycja na zimno u zwierząt stałocięplnych prowadzi do przerostu tarczycy, zwiększonego wydzielania, degradacji i wydalania hormonów, czemu towarzyszy zwiększone zapotrzebowanie na jod w diecie. Wszystkie te procesy są następstwem zwiększonego zapotrzebowania na hormony tarczycy odpowiedzialne za produkcję energii cieplnej.

RADIOTERAPIA ZEWNĘTRZNA

Radioterapia zewnętrzna może prowadzić do zniszczenia tyreocytów i niedoczynności tarczycy, a także do rozwoju raka i gruczolaka tarczycy, ponieważ wykazuje działanie mutagenne na ten narząd. Podobnie zwiększa ryzyko przerostu przytarczyc lub gruczolaka przytarczyc. Działanie mutagenne wykazują także jodki promieniotwórcze, co zaznacza się szczególnie u dzieci i młodocianych i było notowane po awariach jądrowych.

Po awarii w Czarnobylu w 1986 r., w sytuacji niekontrolowanej ekspozycji na promieniowanie, w tym izotopów jodu, stwierdzono zwiększone ryzyko raka w grupie wiekowej 0-5 lat. U dzieci w wieku powyżej 6 lat częściej dochodziło raczej do rozwoju gruczolaków niż raka tarczycy. Po awarii jądrowej w japońskiej Fukushima w 2011 r. stwierdzono większą częstość raka tarczycy u starszych dzieci i młodzieży, ale nie u małych dzieci, co pozwala przypuszczać, że nie jest to następstwo skażenia, ale możliwość wykrywania zmian podczas masowej kontroli ultrasonograficznej.

Po leczeniu radiojodem nadczynności tarczycy u dzieci stwierdzano rozwój gruczolaków tarczycy u 30% leczonych po podaniu niskiej aktywności odpowiadającej 50 μCi/g tkanki tarczycowej. Nie notowano natomiast zwiększonej częstości po podaniu aktywności większych, wynoszących 100-200 μCi/g tkanki tarczycowej. Stwierdzono większą częstość występowania AITD u dzieci i młodzieży narażonych na promieniowanie po awarii reaktora jądrowego w Czarnobylu. Częstość występowania przeciwciał anti-TPO po upływie 6-8 lat była wyższa u białoruskich dzieci i młodzieży narażonych na opad radioaktywny niż w grupie nienarażonych (6,4 vs 2,4%).

MIKROBIOTA

W przewodzie pokarmowym człowieka żyje i namnaża się flora jelitowa, która składa się z bakterii, archeonów, wirusów, eukariotów i grzybów, a którą określa się mianem mikrobioty jelitowej. Jest ona zdominowana przez bakterie. Szacuje się, że w przewodzie pokarmowym może występować aż 2000 gatunków bakterii. Dorosły człowiek jest gospodarzem około 1,5-2,0 kg tych drobnoustrojów, których genom zawiera 100-150 razy większą liczbę genów niż genom człowieka

i liczy około 3,3 miliona genów. Liczba komórek mikroorganizmów w ciele człowieka dziesięciokrotnie przewyższa liczbę własnych somatycznych i płciowych komórek. Blisko 80% to bakterie niehodowane tradycyjnymi metodami mikrobiologicznymi, dlatego ocena mikrobioty jelitowej obejmuje nie tylko posiewy mikrobiologiczne, ale także analizy genetyczne – sekwencjonowanie genomu bakteryjnego. W 2007 r. zainicjowano Human Microbiome Project (HMP), podobny do Human Genome Project (HGP). Przyjmuje się, że pierwsze 1000 dni życia dziecka wraz z życiem płodowym programują indywidualną dla każdego mikrobiotę. Skład mikroflory jelitowej dorosłego człowieka nie ulega drastycznym zmianom w czasie i jest dość stabilny. Równowagę mikroflory może zaburzać dieta o niskiej zawartości błonnika, wysokiej zawartości białka i tłuszczu, a także wysoko przetworzonej żywności, leki, np. antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, ponadto przewlekły stres, alkohol, zanieczyszczenie środowiska i żywności.

Bakterie jelitowe uczestniczą w metabolizowaniu niestrawionych resztek pokarmowych, np. błonnika, w łatwo przyswajalne substancje, z których organizm czerpie dodatkową energię, w produkcji i przyswajaniu witamin, utrzymaniu homeostazy nabłonka jelitowego, ochronie przed bakteriami chorobotwórczymi, metabolizowaniu leków i farmaceutyków oraz immunomodulacji. Istotną funkcją mikrobioty jelitowej jest immunostymulacja komórek tkanki limfaticznej związanej z jelitem, GALT (gut-associated lymphoid tissue), wchodzącej w skład układu odpornościowego błon śluzowych MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Obliczono, że 70% limfocytów człowieka jest związanych z jelitowym GALT. Wykazano związek zaburzeń mikrobioty jelit z chorobami cywilizacyjnymi, w tym cukrzycą typu 2, otyłością i nadciśnieniem oraz ryzykiem zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, a także chorobami autoimmunizacyjnymi, na przykład celiakią, cukrzycą typu 1, reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobami zapalnymi jelit. Zaburzony obraz kolonizacji jelita obserwuje się u osób, u których dochodzi do rozwoju alergii i schorzeń autoimmunologicznych, ale dane na temat przyczynowej roli mikroflory w patologii chorób autoimmunizacyjnych tarczycy są niewystarczające. Nie udało się określić składu mikroflory specyficznego dla chorób tarczycy. Mikroflora jelitowa może wpływać na wychwyt lewotyroksyny, cykl jelitowo-wątrobowy hormonów tarczycy i dekonjugację trijodotyroniny, skuteczność i toksyczność PTU.

ZANIECZYSZCZENIA ŚRODOWISKA, METALE CIĘŻKIE

Związki wolotwórcze w zanieczyszczeniach środowiska (endocrine disruptors) mogą wpływać na syntezę, metabolizm, transport, wydzielanie hormonów. Należą do nich pochodne kwasu ftalowego, fenole, węglowodory alifatyczne i aromatyczne, związki siarki, azotyny, nadmiar fluoru, molibdenu, rtęci, ołowiu.

Związki te były szeroko stosowane, np. bromowany eter bifenyłowy w tworzywach (spalnia spalanie lub je zatrzymuje), polichlorowane bifenyly jako izolatory elektryczne, lub

uwalniane, np. dioksyny jako składnik spalin przemysłowych, (przyczyna trądziku chlorowego).

Metale ciężkie mogą zarówno zaburzać układ hormonalny, jak i promować transformację nowotworową.

W grupie tej wyliczane są głównie kadm i mangan. Kadm jest uważany za czynnik rakotwórczy kategorii I (płuca, jądra i prostata). Gromadzi się także w tarczycy. Uszkadza mitochondria komórkowe. W przewlekłej toksyczności prowadzi do powstania wola, zahamowania sekrecji tyreoglobuliny i przerostu komórek okołopęcherzykowych.

Narażenie na wysokie stężenia manganu powoduje neuropatię podobną do idiopatycznej choroby Parkinsona, co określa się mianem manganizmu.

ZAMIESZKIWANIE NA OBSZARACH WULKANICZNYCH

Częstość występowania raka tarczycy jest znacznie zwiększona na obszarach wulkanicznych. W okolicy Etny na Sycylii udokumentowano zanieczyszczenie metalami ciężkimi, będące konsekwencją emisji gazu, popiołu i lawy. Zanieczyszczenie gleby, wody i atmosfery poprzez łańcuch pokarmowy powoduje biokontaminację mieszkańców i złośliwą transformację tarczycy.

PODSUMOWANIE

- Leki o udowodnionym wpływie na tarczycę wymagają kontroli TSH i fT₄ przed włączeniem leczenia co 4 tygodnie-6 miesięcy w czasie leczenia i zawsze w razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności tarczycy, a w przypadku preparatów o długim okresie półtrwania (np. amiodaron) także 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Następstwem działania leków mogą być jawne klinicznie zaburzenia czynności tarczycy albo tylko zmiany stężeń wydzielanych przez ten gruczoł hormonów, niemające znaczenia klinicznego.
- W przypadku nadczynności należy ustalić, czy jest ona wywołana destrukcją narządu, czy wyindukowaniem przeciwciał stymulujących tarczycę. Poza badaniem przeciwciał pomocna jest też ocena przepływu naczyniowego i jodochwytności tarczycy. W przypadku destrukcji uzasadnione jest leczenie glikokortykosteroidami, przy indukowaniu przeciwciał stymulujących zastosowanie znajdują tyreostatyki.
- W przypadku niedoczynności należy ustalić, czy jest ona pierwotna na skutek uszkodzenia lub zapalenia tarczycy, czy wtórna na skutek uszkodzenia lub zapalenia podwzgórza lub przysadki.
- Leczenie niedoczynności polega na podawaniu tyroksyny. Zwykle nie jest konieczne leczenie postaci subklinicznej ze stężeniem TSH <10 mJ/l. W postaci wtórnej niedoczynności lek ten można włączyć po wykluczeniu niedomogi kory nadnerczy.
- Czynniki środowiskowe mają wpływ na tarczycę, ale dysponujemy ograniczonymi możliwościami ich modyfikowania. ■