

Thyroid and cardiovascular diseases

Štítna žľaza a kardiovaskulárne ochorenia

Kollerová J, Payer J

V. interná klinika LFUK a UNB Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

Kollerová J, Payer J. **Thyroid and cardiovascular diseases.** Cardiology Lett. 2013;22(5):376–387

Abstract. Thyroid dysfunction has an influence on cardiovascular disease, and is accompanied by cardiovascular complications. Conversely, diseases of the heart and vessels affect thyroid function parameters. Amiodarone-induced thyroid changes represent a common problem. This article provides an overview of the issue from the perspective of the endocrinologist. Fig. 5, Tab. 4, Ref. 33, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: thyroid dysfunction – cardiovascular diseases – amiodarone
(With PowerPoint presentation)

Kollerová J, Payer J. **Štítna žľaza a kardiovaskulárne ochorenia.** Cardiology Lett. 2013;22(5):376–387

Abstrakt. Poruchy funkcie štítnej žľazy ovplyvňujú priebeh chorôb srdca a ciev a majú za následok kardiovaskulárne komplikácie. Ochorenia srdca a ciev ovplyvňujú funkcie štítnej žľazy. Veľmi častým problémom sú zmeny tyreoidálnych funkcií pri liečbe amiodarónom. Článok poskytuje prehľad vzťahov štítnej žľazy a kardiovaskulárnych ochorení z pohľadu endokrinológa. Obr. 5, Tab. 4, Lit. 33, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

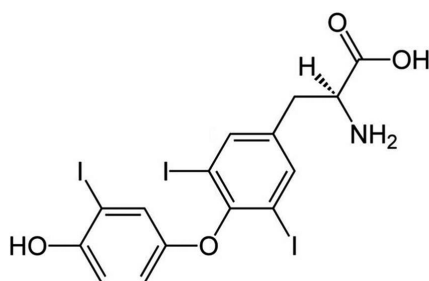
Kľúčové slová: poruchy funkcie štítnej žľazy – kardiovaskulárne ochorenia – amiodarón
(S PowerPointovou prezentáciou)

Fyziologické procesy vo vzťahu ku kardiovaskulárnemu aparátu

Štítna žľaza ovplyvňuje veľa orgánových systémov. Sekrécia tyreoidálnych hormónov je potrebná pre základné vitálne funkcie. Štítna žľaza produkuje tyroxín (T4) a približne 20 % trijódtyrinínu (T3). Ďalší T3 sa tvorí v extraglandulárnych tkanivách konverziou T4 na T3 dejodázami. V cirkulácii sú hormóny naviazané na väzbové bielkoviny. Efektívna je však len voľná forma (free) – fT3 a fT4 (**obrázky 1A, 1B**). Autoregulácia produkcie hormónov je hypotalamo-hypofyzo-tyreoidálna. Rast a syntetická funkcia tyreocytov je pod vplyvom tyreotropínu alebo tyreostimulačného hormónu (TSH) produkovaného v adenohypofýze. Jeho produkciu riadi tyreoliberín alebo tyreotropín, ktorý uvoľňuje hormón (TRH) produkovaný v hypotalame. Hypotalamus je mechanizmom spätnej väzby regulovaný hladinou periférnych hormónov, najmä fT3. Navyše dejodázy v hypofýze a periférnych tkanivách

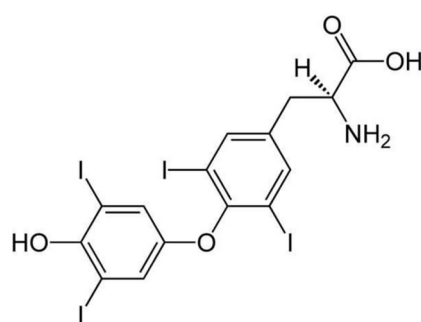
modulujú účinky hormónov štítnej žľazy tkanivovo špecifickou premenou fT4 na účinný fT3. Aj účinok fT3 na úrovni bunky je modulovaný subtypom receptora T3, interakciou receptora s inými ligandmi, príbuznými receptormi, koaktivátormi a korepresormi modulujúcimi génovú expresiu.

Voľný trijódtyronín (fT3) predstavuje efektívnu formu tyroxínu v myokarde a bunkách hladkých svalov ciev. Ku jeho premene z T4 v myokarde nedochádza, vychytávaný fT3 je z cirkulácie. Na bunkovej membráne sa nachádza špecifický transportný proteín, po vstupe do bunky sa fT3 viaže na nukleárne receptory a dochádza ku zmene transkripcie génov. Okrem toho majú hormóny štítnej žľazy i netranskripčné účinky. Medzi T3 responzívne gény, kódujúce štrukturálne a regulačné proteíny srdca, patria gény pre α a β myozínové ťažké reťazce, Ca^{2+} -ATPázu v sarkoplazmatickom retikule, $\beta 1$ adrenergne receptory, guanín-nukleotidové regulačné proteíny, Na^+/K^+ -ATPázu, napäťovo závislé draslíkové kanály (Kv1.5, Kv 4.2, Kv 4.3), fosfolamban, adenyl cykláza typu V a VI,



Obrázok 1A Trijódtyronín

Figure 1A Triiodothyronine



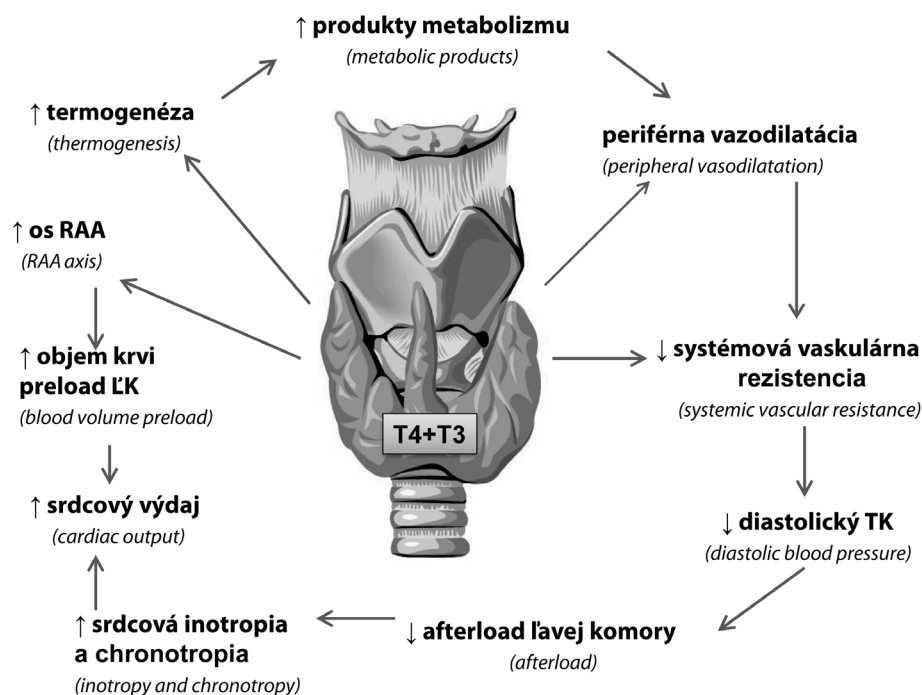
Obrázok 1B Tyroxín

Figure 1B Thyroxine

trijódtyronínový nukleárny receptor $\alpha 1$, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kanál. Produkcia proteínov sarkoplazmatického retikula, Ca^{2+} -ATPázy a fosfolambanu je regulovaná prostredníctvom účinku T_3 , uvoľnenie kalcia a jeho vychytávanie do sarkoplazmatického retikula sú pritom kritické determinanty systolickej kontraktilnej funkcie aj diastolickej relaxácie. Pri zmene tyreoidálneho statusu dochádza ku alterácii β -adrenergných receptorov, guanín-nukleotidových regulačných proteínov a adenyllyl cyklázy typu V a VI. Výsledkom je zmena senzitivity myokardu na adrenergnú stimuláciu. Extranukleárne účinky trijódtyronínu na kardiomyocyt sa prejavujú v zmene charakteristík rôznych sodíkových, draslíkových a kalciových kanálov, v zmene in-

tracelulárnej hladiny kalcia a draslíka, so zvýšením inotropie a chronotropie (1 – 5).

V klinickom vyjadrení tyreoidálne hormóny majú na srdce pozitívne inotropný a chronotropný efekt. Spolu so zvýšenou adrenergnou senzitivitou trijódtyronín znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu dilatáciou rezistenčných arteriol v periférnej cirkulácii, čo prispieva ku zvýšenému srdcovému výdaju. Hormóny štítnej žľazy taktiež zvyšujú konzumpciu kyslíka a požiadavky na substráty na periférii. Zvyšujú objem krvi aktiváciou renín-angiotenzín-aldosterónovej osi a reabsorpciou sodíka. Tyreoidálne hormóny taktiež stimulujú sekreciu erytropoetínu. Kombinovaný efekt týchto účinkov



Obrázok 2 Vplyv hormónov štítnej žľazy na hemodynamiku

Figure 2 Influence of thyroid on haemodynamics

Tabuľka 1A Laboratórne prejavy funkčných porúch štítnej žľazy
Table 1A Laboratory results in thyroid dysfunction

Parameter	↑ TSH	↓ TSH	↔ TSH (0,5 – 5,0 mIU/ml)
↑ fT4	Sekundárna hypertyreóza (Secondary hyperthyroidism)	Primárna hypertyreóza (Primary hyperthyroidism)	–
↓ fT4	Primárna hypotyreóza (Primary hypothyroidism)	Sekundárna hypotyreóza (Secondary hypothyroidism)	–
↔ fT4 (12 – 22 pmol/l)	Subklinická hypotyreóza (Subclinical hypothyroidism)	Subklinická hypertyreóza (Subclinical hyperthyroidism)	Norma (Eufunkcia)

Tabuľka 1B Fyziologické hodnoty parametrov štítnej žľazy
Table 1B Thyroid – normal values

Parameter	Fyziologické hodnoty (Normal range)
TSH	0,5 – 5,5 mIU/l
fT4	12 – 22 pmol/l
fT3	3,5 – 6,5 pmol/l
aTG	10 – 115 kIU/l
aTPO	5 – 34 kIU/l
aTSH	0 – 1,75 IU/l

je zvyšovanie preloadu, čo ďalej zvyšuje srdcový výdaj (2). Tyreoidálne hormóny modulujú funkciu myokardu a vaskulárneho systému tak vo fyziologickom, ako aj patologickom stave (obrázok 2).

Zásady diagnostiky chorôb štítnej žľazy

V rámci diagnostiky sa využívajú nasledovné metodiky:

Laboratórne vyšetrenia – tvoria zásadnú diagnostickú metodiku. Ako prvá línia skriningu a diagnostiky sa využíva vyšetrenie tyreostimulačného hormónu (TSH). Stanovenie nie je finančne náročné, je široko dostupné, možnosť stanoviť TSH má každý lekár prvého kontaktu a špecialista. Pri patologickom hodnote je nevyhnutné rozšíriť vyšetrenie o stanovenie hladiny periférnych tyreoidálnych hormónov. Na stanovenie sérovej hladiny voľnej frakcie tyroxínu (fT4) sa využívajú vysoko senzitivity a špecifické chemiluminiscenčné a rádioimunoanalytické metódy. Voľné frakcie lepšie korelujú s metabolickým statusom ako celkové hladiny hormónov, ktoré zahŕňajú frakciu nadviazanú na väzbové bielkoviny. Vyšetrenie hladiny fT3 sa vzhľadom na premenlivú hladinu a špecifické zmeny indikuje len pri určitých situáciách, napríklad pri amiodarónom indukovanvej poruche funkcie štítnej žľazy, toxickom uzlovej strume, suspektom syndróme nízkeho T3. Z ďalších laboratórnych vyšetrení sa využíva stanovenie protilátok (proti tyreoperoxidáze – aTPO a proti tyreoglobulínu

– aTG pri suspektnej difúznej lymfocytárnej tyreoiditíde, proti TSH receptorom – aTSH pri suspektnej Graves Basedowovej chorobe). Opakovanie vyšetrenia protilátok má význam len pri hypertyreóze GB typu, naopak protilátky aTPO a aTG postačuje zvyčajne vyšetriť jednorazovo, a v prípade pozitivity nemá ich dynamika podstatný klinický význam. Z ostatných vyšetrení sa najmä pri onkologických diagnózach štítnej žľazy využíva stanovenie hladiny tyreoglobulínu a kalcitonínu (tabuľky 1A,1B).

Ultrasonografia štítnej žľazy – patrí medzi základné vyšetrenia v tyreológii. Poskytuje nám informáciu o veľkosti, tvare, uložení štítnej žľazy, o jej štruktúre, difúzných alebo ložiskových zmenách parenchýmu. Doppler usg vyšetrenie napomáha lokalizácii hyperfunkčných, respektíve hypofunkčných častí parenchýmu. Je nenahraditeľným a jednoduchým vyšetrením pri uzlových zmenách, lymfadenopatii krku, pri podozrení na útlak trachey uzlovo prestavanou štítnou žľazou, infiltrácii tumoru do okolia.

CT a MRI vyšetrenie – umožňuje objektivizovať uloženie a uzlové zmeny štítnej žľazy najmä pri jej retrosternálnom zasahovaní, popísať lúmen dýchacích ciest pri podozrení na stenózu trachey, lymfadenopatiu v oblasti krku a mediastinu. Nevýhodou CT vyšetrenia je podanie kontrastnej látky, v určitých situáciách môže nepriaznivo zmeniť funkčné parametre štítnej žľazy alebo odsunúť podanie rádiojódu.

Scintigrafické vyšetrenie – sa u dospelých najčastejšie indikuje z dôvodu podozrenia z hyperfunkcie celej žľazy alebo jednotlivých uzlov. Možno ho využiť aj na dif. dg. hypertyreózy a tyreotoxikózy z deštrukcie tkaniva a využíva sa v onkológii na sledovanie pacientov po operácii štítnej žľazy pre Ca.

Punkčná aspiračná biopsia – využíva cytologické vyšetrenie aspirátu z uzlov na rozlíšenie benígnych a malígnych zmien.

Interakcie štítnej žľazy a kardiovaskulárneho aparátu

Interakcie štítnej žľazy môžeme rozdeliť na:

1. Vplyv poruchy funkcie štítnej žľazy na kardiovaskulárny systém (KV) systém
 - Tyreotoxikóza
 - Hypotyreóza
2. Zmeny tyreoidálnych parametrov pri chorobách srdca
3. Poruchy funkcie štítnej žľazy vplyvom podávaných liekov

1A. Tyreotoxikóza

Tyreotoxikóza je klinickým a laboratórnym vyjadrením nadbytku hormónov štítnej žľazy. Vyskytuje sa častejšie u žien. Prevalencia u žien je asi 2 % a ročná incidencia asi tri prípady na 1 000. Príčiny nadmerných hladín tyroxínov môžu

Tabuľka 2 Tyreotoxikóza – príčiny**Table 2 Thyreotoxicosis – etiology**

Hormonálna nadprodukcia (hypertyreóza) (Overproduction of thyroid hormones (hyperthyroidism))	Prechodný nadbytok hormónov (tyreotoxikóza) (Temporary elevation of thyroid hormone levels (thyrotoxicosis))
↓ TSH ↑ RAIU Graves Basedowova choroba (<i>Graves Basedow disease</i>) Toxická multinodulárna struma (<i>Toxic multinodular goiter</i>) Toxický adenóm (<i>Solitary toxic adenoma</i>) Choriogonadotropínom indukovaná (<i>Choriogonadotropine induced</i>) Vrodená hypertyreóza pri TSH receptorovej alebo G proteínovej mutácii (<i>Congenital hyperthyroidism – TSH receptor of G protein mutation</i>) ↓ TSH ↓ RAIU Jódrom indukovaná hypertyreóza (<i>Iodine induced hyperthyroidism</i>) Amiodarónom indukovaná hypertyreóza (<i>Amiodarone induced hyperthyroidism</i>) Struma ovarií Metastázujúci funkčný tyreoidálny Ca (<i>Metastasis of hormonally active thyroid Ca</i>) Norma alebo ↑ TSH (Normal or ↑ TSH) TSH secerňujúce hypofýzárne tumory (<i>TSH producing pituitary tumors</i>) Syndróm tyreoidálnej rezistencie (<i>Thyroidal resistance syndrome</i>)	↓ TSH ↓ RAIU Autoimunitná tyreoiditída (<i>Autoimmune thyroiditis</i>) Subakútna vírusová/postvír. tyreoiditída (<i>Subacute viral/postinfectious thyroiditis</i>) Liekmi indukovaná tyreoiditída (<i>Drug induced thyroiditis</i>) Amiodarón (<i>Amiodarone</i>) Lítium, interferón alfa, interleukín 2, GM-CSF (<i>Lithium, interferon alpha, interleukin 2, GM-CSF</i>) Infekčná tyreoiditída (<i>Infectious thyroiditis</i>) Exogénne tyreoidálne hormóny (<i>Exogenous thyroidal hormones</i>) Iatrogénne predávkovanie (<i>Iatrogenic overdose</i>) Thyreotoxikosis factitia Ingescia produktov obsahujúcich tyr. hormóny (<i>Ingestion of products containing thyroid hormones</i>) „Hamburgerová“ tyreotoxikóza („<i>Hamburger</i>“ toxicosis) Expozícia tyreoidálnym hormónom (<i>Exposition to thyroidal hormones</i>)

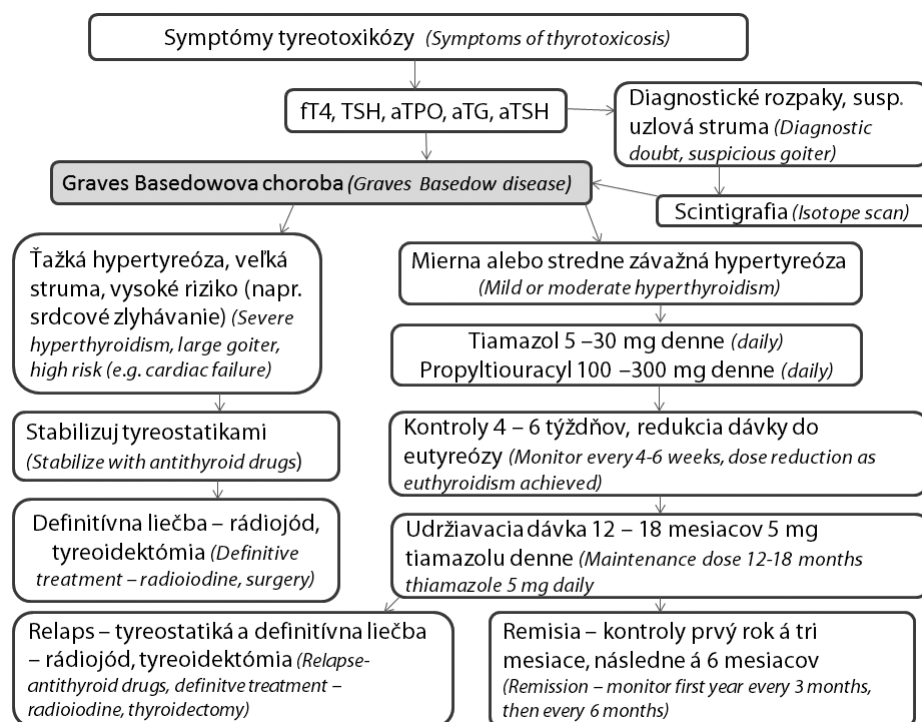
byť rôzne. Môže ísť o nadbytočnú produkciu – hypertyreózu, najčastejšie v dôsledku autoimunitného zápalu typu Graves Basedowovej choroby a u starších pacientov uzlovej hyperfunkčnej strumy. Príčinou nadbytku hormónov štítnej žľazy môže byť deštrukcia tkaniva zápalom alebo vplyvom liekov, s prechodným uvoľnením hormónov do cirkulácie. Klinický obraz je podobný, ide však o prechodnú tyreotoxikózu, často s následným prechodom do hypotyreózy. Správna diagnóza je podstatná, vzhľadom na odlišný manažment pacienta. Príčinou tyreotoxikózy môže byť i iatrogénne predávkovanie levotyroxínom (**tabuľka 2**).

U pacientov s tyreotoxikózou dochádza k nárastu srdcového výdaja o 50 – 300 %, v dôsledku kombinovaného účinku poklesu systémovej vaskulárnej rezistencie, nárastu pokojovej srdcovej frekvencie, nárastu kontrakility ľavej komory a ejekčnej frakcie, aj nárastu objemu krvi. Stúpa systolický aj stredný tlak v pľúcnej artérii, zvyšuje sa diastolická relaxácia, stúpa spotreba kyslíka v myokarde (6).

Klinicky sa tyreotoxikóza prejavuje ako tachykardia, palpitácie, hyperdynamické prekordium, systolická hypertenzia, záťažová dýchavica (slabosťou respiračných a priečne pruhovalých svalov), stenokardiám podobná bolesť pri koronárnych vazospazmoch, zvyšuje sa index masy ľavej komory a hypertrofia ľavej komory (LK), zvyšuje sa komorová iritabilita (najmä u amiodarónom liečených pacientov s anamnézou komorovej ektopie). Zvyšuje sa metabolizácia vitamínu K, čo znamená zvýšenie senzitivity na warfarín. Môže sa zhoršiť trikuspidálna a mitrálna regurgitácia. Medzi najčastejšie klinické prejavy hypertyreózy patrí tachykardia, často aj v pokoji a počas spánku, s ďalším zvýraznením nárastu srdcovej frekvencie pri záťaži. Zaznamenávame predčasné supraventrikulárne depolarizácie, predčasné predsieňové kontrakcie, nepretrvávajúce

júce supraventrikulárne tachykardie, stúpa srdcová frekvencia a klesá variabilita srdcovej frekvencie. Klinicky dominantným problémom je však predsieňová fibrilácia. Nezriedka, najmä u starších pacientov, môže byť jediným príznakom poruchy funkcie štítnej žľazy. V populačnej štúdii na 40 628 pacientoch s klinickou hypertyreózou zaznamenali až v 8,3 % predsieňovú fibriláciu alebo flutter (7). Medzi rizikové faktory okrem veku patria mužské pohlavie, koronárna choroba srdca, anamnéza srdcového zlyhávania a chlopňové chyby. Liečba hypertyreózy sa často spája s verziou na sínusový rytmus (SR), a naopak, v štádiu hypertyreózy medikamentózna alebo elektrická verzia býva len dočasná. V štúdii so 163 pacientmi s hypertyreózou a predsieňovou fibriláciou až u 62 % pacientov po dosiahnutí eutyreózy (o 8 – 10 týždňov) zaznamenali verziu na sínusový rytmus (8). U starších pacientov, pacientov s organickým ochorením srdca alebo pri dlhšom trvaní arytmie je šanca na verziu i po úprave funkčných parametrov štítnej žľazy nízka (9, 10). Ak ku spontánnej verzii nedôjde, ku kardioverzii by sme mali pristupovať až po normalizácii tyreoidálnych parametrov.

V dôsledku zvýšenej konzumpcie O₂ myokardom a zvýšenej záťaže stúpa výskyt stenokardií, respektíve môže dôjsť k prvej manifestácii angíny pectoris. Riziko angíny pectoris a infarktu myokardu v porovnaní s pacientmi s normálnym T3 je podľa niektorých údajov až 2,6-násobné (11). U mladých pacientov s normálnou koronárnou anatómiou dochádza niekedy ku koronárnemu vazospazmu, tzv. Prinzmetalovej angíne. U pacientov s hypertyreózou sa môže objavovať záťažové dyspnoe. U väčšiny pacientov býva dôsledkom subnormálnej odpovede na záťaž v dôsledku neschopnosti maximálne zvýšiť srdcovú frekvenciu alebo znížiť vaskulárnu rezistenciu. Vzhľadom na zvýšený srdcový výdaj nemusí byť



Obrázok 3 Algoritmus – Graves Basedowova choroba

Figure 3 Algorithm – Graves Basedow disease

prejavom zlyhania srdca. U pacientov s dlhodobou ťažkou hypertyreózou, perzistujúcou sínusovou tachykardiou alebo tachyfibriláciou predsiení sa ale môže objaviť tzv. tachykardická kardiomyopatia. Prejavuje sa zlou srdcovou kontraktilitou, nízkym srdcovým výdajom a symptómami srdcového zlyhávania, vrátane tretej srdcovej ozvy a pľúcnej kongescie (12). U starších pacientov s ochorením srdca, ischemickou alebo hypertenznou srdcovou chorobou, zvýšená záťaž myokardu a zvýšená konzumpcia kyslíka môžu navyše zhoršiť už i tak kompromitovanú srdcovú funkciu. Pacienti s klinickou hypertyreózou majú vyšší výskyt pľúcnej hypertenzie, najmä pri dlhodobej funkčnej poruche (13). Tlak v pľúcnej artérii môže dosahovať 30 – 50 mmHg. Podľa literatúry ide o reverzibilný problém, na základe našich klinických skúseností ale aj u adekvátne liečeného pacienta môže problém pretrvávajúť.

V liečbe je nevyhnutné podávanie β -blokátorov, neselektívnych (propranolol) alebo β_1 antagonistov (napríklad atenolol). Liečba upraví tachykardiou indukovanú komorovú dysfunkciu, pričom sa zachová inotropný efekt tyreoidálnych hormónov na myokard. Dochádza ku klinickému zlepšeniu a vytvorí sa priestor na liečbu – vo forme tyreostatík, rádiojódu alebo tyreoidektómie. V otázke antikoagulačnej liečby pri tyreotoxikózou indukovanej fibrilácii predsiení sa riadime klinickými skórovacími schémami, antikoagulácia vzhľadom na predpokladanú verziu často nie je potrebná (8). Rozhodnutie o dlhodobom manažmente hypertyreózy patrí do kompetencie endokrinológa. Praktická skúsenosť je

dôležitá pre nevyhnutnosť správneho stanovenia diagnózy. Tyreotoxikóza z deštrukcie tkaniva s uvoľnením hormónov do cirkulácie je len prechodný stav, vyžaduje si podpornú, respektíve protizápalovú liečbu a prípadné podanie tyreostatík len prehĺbi nasledujúcu hypotyreózu a zhorší klinický stav pacienta.

Z aktuálne dostupných tyreostatík sa na Slovensku používa v prvej línii tiamazol, ktorý nahradil pôvodne využívaný karbimazol. Iniciálna dávka pri novozistenej hypertyreóze závisí od príčiny funkčnej poruchy, východiskových tyreoidálnych parametrov, veku pacienta. Liek stačí podávať v jednej dennej dávke. Tyreostatický efekt sa prejavuje bez zreteľa na vývoj parametrov, preto je nevyhnutné správne nastaviť kontroly pacienta s redukciami dávky podľa výsledkov, aby sme zabránili prechodu do ťažkej hypotyreózy. V druhej línii tyreostatickej liečby sa nachádza propyltiouracyl. Vzhľadom na potenciálne hepatotoxické účinky neodporúčajú EMEA (European Medicines Agency) ani FDA (US Food and Drug Administration) jeho využívanie ako prvej línie tyreostatickej liečby, výnimkou je prvý trimester gravidity a intolerancia tiamazolu. Liek je potrebné užívať v osemhodinových intervaloch. Tyreostatiká pri autoimunitnej podmienenej hypertyreóze ponechávame pri postupnej redukcii dávky v minimálnych množstvách aspoň 12 – 18 mesiacov, pre aditívny imunosupresný efekt na prevenciu relapsu tyreotoxikózy. Hyperfunkčné uzlové strumy často vyžadujú nižšie dávky tyreostatík, ale dlhodobo stabilné bez možnosti redukcie. Tyreostatiká sú všeobecne

dobre tolerované. Môžu mať ale nežiaduce účinky, výnimočne i s fatálnymi následkami (agranulocytóza, hepatotoxicita, ANCA+ vaskulitída, alergické reakcie). Preto dlhodobá liečba nie je, najmä u mladších pacientov, optimálna.

Rádiojód má svoje nesporné miesto v terapii hypertyreózy. Vo svete, najmä v USA, sa široko využíva. Je alternatívou operačného riešenia hypertyreózy, ak nemáme podozrenie na onkologický proces v štítnej žľaze, ak pacient nie je vhodný kandidát na operačné riešenie, struma nevyvoláva závažný kompresívny syndróm. Aj pri rozsiahlej strume podanie rádio-jódu môže viesť k jej zmenšeniu. Kontraindikáciou podávania je detský vek, gravidita a laktácia, relatívnou kontraindikáciou je endokrinná orbitopatia. K poklesu funkcie dochádza postupne v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov, časť pacientov, najmä s Graves Basedowovou chorobou a po podaní vyššej dávky rádio-jódu vyžaduje následne substitučnú liečbu levotyroxínom.

Tyreoidektómia v rukách skúseného chirurga je jedným z riešení recidivujúcej alebo perzistujúcej hypertyreózy, medikamentózna liečba dlhodobo nie je optimálna pre riziká a pre kolísanie funkcie. Takisto môže byť riešením hypertyreózy pri akútnom stave so závažnými komplikáciami a nedostatočnom efekte alebo nežiaducich účinkoch tyreostatík. Samozrejmosťou je následná substitúcia tyreoidálnymi hormónmi, v prípade rozsiahlejšieho výkonu (obrázok 3).

Subklinická hypertyreóza

Subklinická hypertyreóza znamená medzistupeň medzi fyziologickou funkciou a hypertyreózou. Laboratórne je charakterizovaná fyziologickou hladinou fT4 so supresiou TSH. Kompletná supresia TSH (< 0,1 mIU/l) sa považuje za klinicky významnejšiu ako hraničné hodnoty TSH (0,1 – 0,5 mIU/l). Zmeny v kardiálnej hemodynamike pri subklinickej hypertyreóze boli popísané v niektorých, ale nie všetkých štúdiách (1, 14). Môže byť sprevádzaná zvýšením srdcovej frekvencie, skrátením doby systoly, zvýšením frekvencie predsieňových extrasystol. Vzhľadom na nežiaduce účinky má význam najmä výskyt fibrilácie predsiení. Podľa desaťročného sledovania subkohorty pacientov Framinghamskej štúdie nad 60 rokov sa subklinická hypertyreóza spájala s takmer trojnásobným výskytom predsieňovej fibrilácie (21 % pacientov s TSH pod 0,1 mU/l, 12 % pacientov s TSH 0,2 – 0,4 mU/l, 8 % pacientov s TSH v norme) (15). Podľa metaanalýzy autorov je ale subklinická hypertyreóza asociovaná nielen s incidenciou fibrilácie predsiení, ale aj zvýšeným rizikom celkovej mortality, mortality na koronárnu chorobu, s najvyšším rizikom pri poklese TSH pod 0,1 mU/l (16). Liečba subklinickej hypertyreózy je predmetom diskusií, závisí od etiológie a stupňa poruchy, od veku pacienta a komorbidít. Jednou z častých príčin je predávkovanie pacienta pri substitučnej liečbe levotyroxínom. Riešenie spočíva v redukcii dennej dávky, podľa hodnôt o 12,5 až 25 ug denne. Pri hyperfunkcii v dôsledku uzlovej strumy je optimálnym riešením podanie rádio-jódu,

Tabuľka 3 Hypotyreóza – príčiny

Table 3 Hypothyroidism – etiology

Primárna hypotyreóza (Primary hypothyroidism)	Centrálna hypotyreóza (Central hypothyroidism)
Hashimotova tyreoiditída (Hashimoto thyroiditis)	Hypofyzárny pôvod (sekundárna) (Pituitary (secondary))
Jódový deficit (endemická struma) (Deficit of iodine (endemic goiter))	Hypotalamické poruchy (terciárna) (Hypothalamus (terciary))
Lieky blokujúce syntézu a uvoľňovanie fT4 (Drugs blocking synthesis and release of fT4)	Dopamín a/alebo ťažké ochorenie (Dopamine and/or serious illness)
Goitrogény (Goitrogens)	
Cytokíny (IL2, INF alfa) (Citokines (IL2, INF alfa))	
Infiltrácia šž (Thyroid infiltration)	Kongenitálna centrálna hypotyreóza (Congenital central hypothyroidism)
Postablačná, pooperačná, postiradiačná (Postablational, postoperative, postradiation)	
Kongenitálna hypotyreóza (Congenital hypothyroidism)	
Prechodná hypotyreóza po tyreoiditíde (Temporary hypothyroidism after thyroiditis)	
Konzumptívna hypotyreóza (hemangiomy) (Consumptive hypothyroidism (hemangiomas))	Rezistencia na tyreoidálne hormóny (Resistance to thyroid hormones)
Defekty konverzie T4 na T3 (Conversion defect T4 to T3)	
Liekmi indukovaná deštrukcia šž (Drug induced thyroid destruction)	

selektívne sa vychytáva najmä v hyperfunkčnej oblasti, po výkone pacient nemusí vyžadovať substitučnú terapiu. Ďalšou možnosťou je tyreostatická liečba. Hypertyreóza v rámci Graves Basedowovej choroby zvyčajne progreduje do štádia klinicky a laboratórne zjavnej hypertyreózy, jej liečba je opísaná vyššie. Nižšia hodnota TSH môže byť ale i prejavom Syndrómu nízkeho T3, môže byť sprievodným prejavom pri liečbe určitými liekmi bez reálnej funkčnej poruchy (napríklad dopamín, glukokortikoidy) a najmä u pacientov v akútnom stave alebo pri závažnom chronickom ochorení je interpretácia laboratórných parametrov dôležitá pre ďalší manažment. Pri poklese TSH pri ťažkom stave, najmä v rozmedzí TSH 0,1 – 0,5 mU/l, sa odporúča sledovanie vývoja laboratórných parametrov a prehodnotenie prípadnej liečby po zlepšení klinického stavu pacienta.

1B. Hypotyreóza

Prejavy z nedostatku hormónov štítnej žľazy sú klinicky opakom hypertyreózy. Ide v súčasnosti o veľmi frekventovanú poruchu, podľa Whickham Survey až 1,7 % pacientov nad 65 rokov malo manifestnú hypotyreózu a 13,7 % subklinickú hypotyreózu (17). Častejšie sa vyskytuje u ženského pohlavia.

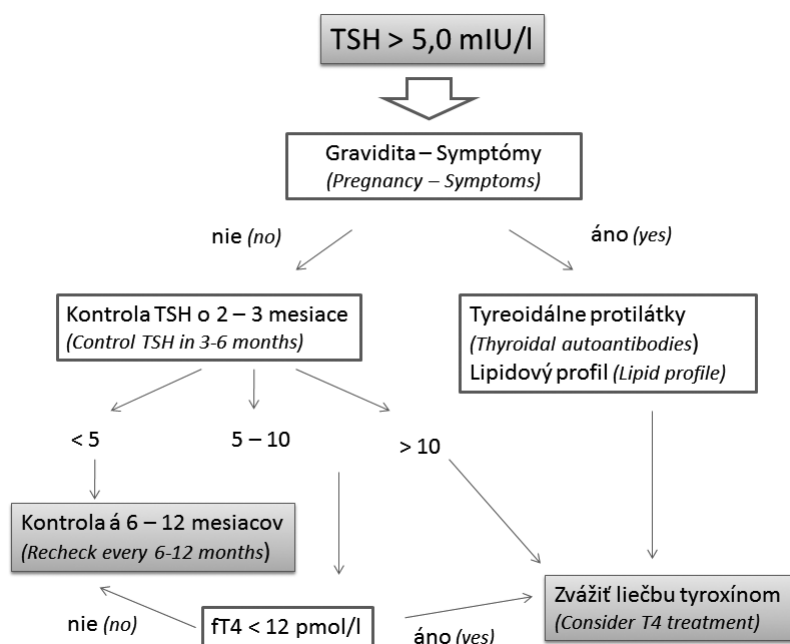
Najčastejšou príčinou je autoimunitný zápal štítnej žľazy, tzv. Hashimotova tyreoiditída (**tabuľka 3**). V ostatných rokoch sa diskutuje o prehodnotení fyziologických noriem pre TSH u pacientov vo vyššom veku. Pri reanalýze podskupiny pacientov v rámci databázy NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Survey) autori popísali na vysokých počtoch vyšetrených pacientov progresívny nárast hornej hranice normy TSH vo veku 70 – 79 rokov na 5,6 mU/l a vo veku nad 80 rokov na 6,6 mU/l. Naopak, výsledky iných štúdií nepotvrdili nárast TSH s vekom pacientov, ak nemali pozitívitu autoprotilátok voči štítnej žľaze. Normy pre TSH môžu závisieť i od saturácie populácie jódom a od využívaných laboratórnych metodík (18 – 20).

Prejavy hypotyreózy nie sú tak výrazné ako pri hypertyreóze, preto najmä u pacientov vo vyššom veku môže byť porucha i niekoľko rokov nerozpoznaná. Medzi kardiovaskulárne príznaky patria bradykardia, hypertenzia, najmä diastolická, znížený pulzový tlak. Laboratórne popri zmene funkčných parametrov býva zvýšená hladina cholesterolu a kreatínkináza (skeletálna MM izoforma). U pacientov s ťažkou formou zaznamenávame perikardiálny výpotok, tuhé edémy predkolení. Nízky srdcový výdaj pri bradykardii, zníženom komorovom plnení a poklese srdcovej kontraktility je ale čiastočne kompenzovaný zníženou konzumpciou kyslíka v periférii. Systémová periférna rezistencia sa zvyšuje až o 50 %, spomaľuje sa diastolická relaxácia a plnenie, čo ďalej zvyšuje srdcovú záťaž (21).

Na rozdiel od hypertyreózy, predisponujúcej k predsieňovým arytmiám, sa pri hypotyreóze môžu vyskytovať skôr

komorové poruchy rytmu. U pacientov je tiež tendencia k sínusovej bradykardii, vyšší výskyt komorových extrasystol, pri perikardiálnom výpotku nízka voltáž, zaznamenávame nešpecifické ST zmeny, sploštené a invertované T vlny. Predlžuje sa akčný potenciál a QT interval, čo predisponuje pacientov ku komorovej iritabilite a zriedkavo ku komorovej tachykardii typu „torsade de pointes“. Hypotyreóza je asociovaná aj s akcelerovanou aterosklerózou a koronárnou chorobou srdca, najmä v dôsledku asociovaného hypercholesterolémie a hypertenzie. Pacienti s angínou pectoris môžu mať nižšiu frekvenciu stenokardií.

Liečba hypotyreózy je efektívna a dobre dostupná. Levotyroxín upraví nepriaznivé kardiovaskulárne parametre spojené s deficitom funkcie. U mladých pacientov bez organického ochorenia srdca možno hneď podať plnú odhadovanú substitučnú dávku. U pacientov s organickým ochorením srdca je potrebná opatrnosť, vzhľadom na efekt hormónov na myokard, riziko indukcie stenokardií alebo dysrytmie. Preto sa iniciálne podáva 25 % potrebnej dávky, s postupným navyšovaním v 6 – 8-týždňových intervaloch. V štúdiu pacientov s hypotyreózou a ischemickou chorobou srdca (ICHs) boli po začatí substitúcie nové alebo zhoršené stenokardie, respektíve výskyt akútneho myokardiálneho infarktu zriedkavé, u väčšieho počtu pacientov zaznamenali dokonca zlepšenie anginózneho symptomatológie (13), čo súvisí so zlepšením efektivity práce myokardu a znížením systémovej vaskulárnej rezistencie. U starších pacientov so stabilnou angínou pectoris zvyčajne iniciálne podávame 25 ug denne, pri mimoriadne rizikových pacientoch začíname s dávkou 12,5 ug levotyroxínu



Obrázok 4 Algoritmus – Subklinická hypotyreóza

Figure 4 Algorithm – Subclinical hypothyroidism

denne, s možným navýšením po 14 dňoch. Dávka závisí od veku pacienta, klinického stavu a východiskových funkčných parametrov. Treba si uvedomiť, že porucha funkcie sa zvyčajne vyvíjala mesiace až roky a príliš rýchla úprava môže znamenať zbytočné komplikácie. Iná situácia je pri ťažkom deficite, tzv. myxedéme, kde rýchla substitúcia, vrátane podávania T3, rozhoduje o klinickom vývoji pacienta.

Subklinická hypotyreóza

Subklinická hypotyreóza je charakterizovaná nárastom hodnoty TSH pri ešte fyziologickom fT4. Vzhľadom na patofyziologické následky experti rozdeľujú pacientov so subklinickou hypotyreózou do skupiny s mierne elevovanou hodnotou TSH (5 – 10 mIU/l) a pacientov s výraznejšou TSH eleváciou (TSH > 10 mIU/l). Najčastejšou príčinou býva autoimunitná tyreoiditída a nedostatočná substitúcia známej hypotyreózy. Subklinickú hypotyreózu môžu indukovať i lieky a rádiokontrastné látky. Výskyt subklinickej hypotyreózy napríklad v populácii starších žien je až asi 10 %. Klinicky predstavuje miernejšiu formu ako hypotyreóza, vrátane jej kardiovaskulárnych prejavov. Výsledky štúdií nie sú jednoznačné pre všetky skupiny pacientov. Priebežné sledovanie v USA nenašlo asociáciu medzi subklinickou hypotyreózou a incidenciou kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení, ani celkovou mortalitou. Metaanalýza 11 prospektívnych štúdií nepreukázala asociáciu subklinickej hypotyreózy s koronárnymi príhodami, avšak riziká sa signifikantne zvýšili pri zhodnutí skupiny pacientov s TSH > 10 mU/l. Podľa ďalších rozsiahlych metaanalýz benefitujú z liečby najmä pacienti s hodnotou TSH nad 7 mIU/l vo veku do 70 rokov, pričom substitúcia tyroxínom znižuje počet kardiovaskulárnych príhod, ako aj kardiovaskulárnu mortalitu. Dôležitým momentom je informácia, že liečba LT4 v sledovaniach nebola asociovaná s rizikom fibrilácie predsiení (22 – 26). Faktory rozhodujúce o liečbe sú hladina TSH, klinické príznaky, pozitivita protilátok alebo prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov. A najmä u pacientov vo vysokom veku (nad 70 rokov) a pri hraničnej hladine TSH je vhodné najskôr vývoj hladiny sledovať (obrázok 4).

2. Zmeny funkčných parametrov štítnej žľazy pri ochoreniach srdca

K zmene produkcie i metabolizmu hormónov štítnej žľazy dochádza i pri mnohých akútnych a chronických netyreoidálnych ochoreniach. Ide o tzv. Syndróm nízkeho T3 (Low T3 syndrome, Nonthyroidal illness syndrome, Euthyroid Sick Syndrome). Laboratórne je charakterizovaný inhibíciou konverzie T4 na T3, s poklesom hladiny fT3. V ďalšej fáze dochádza i k poklesu fT4, pri ťažkých stavoch môže klesať aj hladina TSH. Po zlepšení klinického stavu zaznamenávame postupnú úpravu funkčných parametrov. Klinici v minulosti odporúčali nekontrolovať funkčné parametre štítnej žľazy počas závažných

ochorení. V súčasnosti je však známy prognostický význam týchto zmien a objasňujú sa jeho patofyziologické mechanizmy a diskutuje sa o efekte korekcie dysbalancie. Pri akútnom ochorení dochádza k rýchlej zmene hladiny transportných proteínov, čo zmení rovnováhu medzi celkovými a voľnými frakciami v neprospech voľnej. Navyše dochádza k nárastu väzbových inhibítorov – neesterifikovaných mastných kyselín. Aktivita dejodáz, ktoré zabezpečujú premenu fT4 na fT3 aj expresia TSH v hypofýze klesá vplyvom cirkulujúcich a lokálne produkovaných cytokínov (interleukín 6, TNF α , IFN β). Z endokrinologického hľadiska, ak pacienti nemajú klinické prejavy deficitu hormónov štítnej žľazy, sa substitučná liečba neodporúča. Vhodné je s odstupom času prehodnotiť parametre štítnej žľazy. V literatúre autori udávajú asi 20 % pokles fT3 pri nekomplikovanom IM, a až 40 % pokles pri ťažšom priebehu (27). Až 31 % z počtu 112 pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA II-IV malo nízku hladinu fT3, 6 % subklinickú hypotyreózu a 9 % hypotyreózu s nasadenou liečbou (28). Otázkou je, či nižšie hladiny fT3 pri syndróme nízkeho T3 prispievajú k zhoršeniu kardiovaskulárnej funkcie. V literatúre je popísaných niekoľko sledovaní u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (29), u pacientov podstupujúcim CABG, u detí s chirurgickou korekciou vrodených srdcových porúch. Nepriaznivé účinky podávania fT3 neboli popísané ani v jednej zo štúdií, výsledky sa však rôznia a ide o sledovania so starším dátumom, na relatívne malých skupinách pacientov. Všeobecne sa zatiaľ substitúcia neodporúča, rozhodujúca je liečba základného ochorenia.

3. Lieky a ich vplyv na funkčné parametre štítnej žľazy

Lieky a kontrastné látky môžu indukovať hypertyreózu, spôsobiť hypotyreózu, u substituovaných pacientov vyvolať hypo- alebo hypertyreózu, meniť koncentráciu hormónov štítnej žľazy bez poruchy funkcie (30, 31). Medikamenty a diagnostiká ovplyvňujú funkčné parametre štítnej žľazy niekoľkými mechanizmami:

1. Lieky znižujúce sekréciu TSH (napríklad dopamín v dávke aspoň 1 μ g/kg/min pri liečbe niekoľko dní, glukokortikoidy – dexametazón 0,5 mg/deň, hydrokortizón 100 mg/deň)
2. Lieky vplývajúce na produkciu a sekréciu tyroxínov (jód obsahujúce medikamenty – amiodarón, kontrastné látky)
3. Lieky s inhibíciou väzby tyroxínov na väzbové bielkoviny (napríklad furosemid v dávke viac ako 80 mg i.v., salicyláty v dávke nad 2 g denne, heparíny)
4. Lieky ovplyvňujúce premenu T4 na T3 (napríklad amiodarón, jódové kontrastné látky, betablokátory, glukokortikoidy)

Amiodarón a štítna žľaza

Jeden z liekov s najvýznamnejším aj najčastejším vplyvom na funkciu štítnej žľazy je potentné antiarytmikum amiodarón. Ide o benzofuránový derivát. Hoci môže mať nepriaznivý

efekt i na iné orgány ako rohovka, pľúca, pečeň a koža, štítne žľazy býva postihnutá najčastejšie. Amiodarónom indukovaná dysfunkcia štítnej žľazy môže predstavovať významný klinický problém, treba však zdôrazniť, že väčšina pacientov (86 %) zostáva v eutyreóze. Efekt na funkciu štítnej žľazy sa pri amiodaróne objavuje v dôsledku podobnosti molekuly s molekulou tyroxínu, ale najmä pre vysoký obsah jódu, ktorý predstavuje až 37 % hmotnosti molekuly – 75 mg jódu denne (7,5 mg voľného jódu) pri prísune 200 mg amiodarónu. Norma denného príjmu jódu je pritom do 0,3 – 0,5 mg. Ide o dávku vysoko prekračujúcu potreby organizmu. Problémom je i dlhý polčas zotrvania amiodarónu v organizme (52,6 dňa) pri jeho lipofilnom charaktere, a vysoké zásoby jódu. Jodúria sa dostáva do fyziologických hodnôt často až 6 – 9 mesiacov po ukončení liečby.

Aj pri zachovanej funkcii štítnej žľazy spôsobuje liečba amiodarónom až u 50 % pacientov pokles fT4 o 20 – 25 %. Hladiny fT4 môžu stúpnuť aj o 40 %, ale s následnou pomalou úpravou. Mechanizmom spätnej väzby dochádza k nárastu TSH, v priebehu troch mesiacov by sa ale hodnoty mali normalizovať. Hodnota TSH stúpa veľmi skoro, pri venóznom podaní vysokej nasycovacej dávky amiodarónu môžeme signifikantný nárast zaznamenať už počas prvého dňa liečby. Hodnota TSH prechodne v najbližších dňoch stúpa, zvyčajne však neprekročí 20 mU/l. Na 10. deň terapie môže byť hodnota TSH až 2,7-násobkom východiskovej hodnoty. Farmakologická nálož jodidu pri podaní amiodarónu vedie pri štítnej žľaze v priebehu dvoch týždňov k ochrane – inhibícii syntézy a uvoľňovaniu T3 a T4 v štítnej žľaze (Wolff-Chaikoffov efekt). Hladiny T4 a fT4 rastú a maximum dosiahnu asi 5. deň terapie. Hladina T3 a fT3 však počas začiatku liečby signifikantne klesá, pri redukcii syntézy a sekrécie, ale najmä pri redukovaní 5-dejódačii T4 na T3 v periférnych tkanivách. Po troch mesiacoch liečby sa stav stabilizuje. Hodnoty fT4 môžu zostať na hornej hranici fyziologických hodnôt, fT3 na dolnej hranici normy, TSH by sa po 12 týždňoch liečby malo normalizovať.

Pre vysoký výskyt funkčných porúch je potrebné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy (TSH, fT4, fT3) tak pred začiatkom liečby, ako aj v pravidelných intervaloch, v prvom roku každé tri mesiace, neskôr postačuje každých šesť mesiacov. Poruchy funkcie štítnej žľazy sa môžu prejavovať i dva roky po začiatku terapie a aj niekoľko mesiacov po jej ukončení. Autoproti-látky je vhodné vyšetriť iniciálne pred nasadením liečby. Ich pozitivita zvyšuje riziko amiodarónom indukovanej funkčnej poruchy, takisto ako uzlová struma.

Amiodarónom indukovaná hypotyreóza (AIH) sa vyskytuje častejšie v oblastiach s dostatočným obsahom jódu. Dochádza k nej asi u 5 – 25 % pacientov s liečbou, najmä pri preexistujúcom ochorení štítnej žľazy pri pozitivite autoproti-látok. Asociácia medzi dennou a kumulatívnou dávkou amiodarónu a vývojom AIH sa nepotvrdila. K poruche dochádza inhibičným efektom jódu na syntézu hormónov, keď

štítne žľazy nedokáže uniknúť z Wolff-Chaikoffovho efektu, ale aj priamym poškodením štítnej žľazy s indukciou autoantigénov. Pozitivita autoproti-látok sa tak môže objaviť i v priebehu terapie. Symptómy sú podobné hypotyreóze z iných príčin, i keď sú často maskované príznakmi ochorenia srdca. AIH sa zvyčajne objavuje 3 – 12 mesiacov po začiatku liečby. Charakterizovaná je vysokou hladinou TSH v kombinácii s nízkym fT4. Pri morfológicky fyziologickej štítnej žľaze a negatívnych autoproti-látkach je možnosť úpravy funkčnej poruchy pri vysadení amiodarónu (u 90 % pacientov úprava 2 – 4 mesiace po prerušení liečby). Ak je nevyhnutné terapiu z kardiologického hľadiska ponechať, iniciujeme substitučnú liečbu levotyroxínom v dávke podľa laboratórnych parametrov, veku a rizikového profilu pacienta. Potrebu liečby môžeme po 6 – 12 mesiacoch liečby prehodnotiť. Pri abnormalite štítnej žľazy, napríklad Hashimotovej tyreoiditíde, začíname rovno substitúciou levotyroxínom, a to podľa hodnoty funkčných parametrov a klinického profilu pacienta. Zvyčajne začíname od dávky 25 – 50 ug levotyroxínu denne. TSH sa snažíme udržiavať skôr v hornej polovici referenčného rozmedzia. V liečbe amiodarónom môžeme pokračovať, a liečba tyroxínom účinnosť amiodarónu neznižuje.

Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) sa vyskytuje u 2 – 10 % liečených pacientov, v krajinách ako Slovensko s dostatočným prísunom jódu platí skôr dolná hranica incidencie. Môže sa vyskytnúť náhle a krátko po začiatku liečby, ale takisto i po rokoch od začiatku terapie. Objaviť sa môže i niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Denná a kumulatívna dávka jódu sa nezdá byť relevantná pre výskyt AIT. K poruche môže dôjsť tak v normálnej štítnej žľaze, ako aj v štítnej žľaze s preexistujúcou abnormalitou. Dve formy amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy, typ 1 a typ 2 majú rozličný mechanizmus vzniku i špecifickú liečbu, ich manažment patrí do kompetencie endokrinológa.

Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza **typ 1** je tyreotoxikózou z nadbytku jódu a súvisiacej zvýšenej produkcie hormónov štítnej žľazy. Predstavuje asi 10 % AIT. Zvyčajne sa objavuje u pacientov s dovtedy netoxickou nodulárnou strumou, latentnou Graves Basedowovou chorobou. Nálož jódu spúšťa nekontrolovanú syntézu hormónov v autonómnom tkanive. Charakterizovaná je klinickými príznakmi hypertyreózy, supresiou TSH, nárastom fT4, ale najmä fT3 (u eutyreózných pacientov pri amiodaróne býva nízky), normálnou alebo len mierne zvýšenou hladinou interleukínu 6, zvýšenou vaskularizáciou žľazy, zvýšeným vychytávaním rádiojódu pri scintigrafickom vyšetrení. U pacientov s jasným typom 1 AIT sa odporúča (ak je to možné a indikáciou nebola život ohrozujúca arytmia) amiodarón vysadiť. Redukuje sa stimulácia štítnej žľazy jódom. U pacientov so závažnými, najmä komorovými arytmiami, je však vysadenie amiodarónu teoretickým hazardom. Amiodarón má beta-adrenergnú blokujúcu aktivitu a jeho metabolit je potentným antagonistom tyreoidálnych receptorov. Okrem toho má liek hypotyreózný

efekt na srdce a jeho vysadenie môže prejavy toxikózy ešte zhoršiť. Vtedy je bezpečnejšie amiodarón ponechať a voliť agresívnu liečbu tyreotoxikózy. Nie je k dispozícii dostatok štúdií na porovnanie vývoja u pacientov s ponechanou a vysadenou liečbou, rozhodnutie o postupe by malo byť výsledkom komunikácie kardiológa a endokrinológa. Samotné vysadenie amiodarónu zriedkavo postačuje na úpravu funkcie.

AIT 1 sa lieči ako hypertyreóza – tyreostatikami. Začíname podávanie tiamazolu vo vysokých dávkach 40 mg, niekedy i 60 mg denne, respektíve propyltiouracylu do 400 mg denne v troch dávkach, počas 16 – 40 dní. Pri ťažkom priebehu možno liečbu kombinovať s perchlorátom v dávke 1 mg denne, výrazne potencuje účinok tyreostatík. Jeho limitáciou je významná toxicita (nefrotoxicita, agranulocytóza). Tyreostatiká ponechávame s postupnou redukciou dávky niekoľko mesiacov. Ak pacient nereaguje dostatočne na liečbu, treba prehodnotiť súbežný typ AIT 2 a pridať glukokortikoidy. Niektorí autori zastávajú názor, že po úspešnej tyreostatickej liečbe možno amiodarón do liečby vrátiť. Iní navrhujú pred znovuzačatím podávania amiodarónu abláciu štítnej žľazy rádiojódom alebo tyreoidektómiu, pre riziko recidívy tyreotoxikózy.

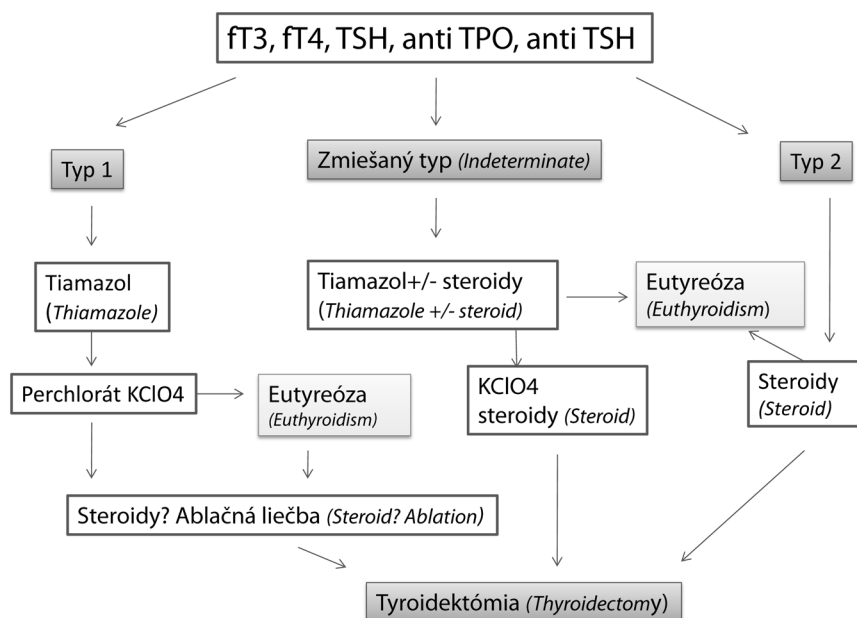
Naopak amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza **typ 2** je tzv. deštruktívny typ tyreotoxikózy. Dochádza k nej následkom priameho toxického účinku amiodarónu pri jeho podobnosti s molekulou tyroxínu. Tvorí asi 90 % AIT. Môže mať veľmi rýchly klinický vývoj v priebehu pár dní. Zvyčajne k nej dochádza v evidentne normálnej štítnej žľaze a je spôsobená deštruktívnou tyreoiditídou, s uvoľnením uskladnených tyroxínov. Tyreotoxickú fázu môže

Tabuľka 4 Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza – typy

Table 4 Amiodarone-induced thyreotoxicosis – types

	AIT typ I (AIT type I)	AIT typ II (AIT type II)
Etiológia (Etiology)	Jódová toxicita (Toxicity of iodine)	Deštruktívna tyreoiditída (Destructive thyroiditis)
Klinické príznaky hypertyreózy (Clinical signs of hyperthyreosis)	+	+/-
Struma (Goiter)	+	+/-
Prekrvenie (Vascularization)	↑	↓
Vychytávanie rádiojódu (Radioactive iodine uptake)	↑	↓
Tyreoidálne protilátky (Thyroidal autoantibodies)	↑	-
Tyreoglobulín (Thyroglobulin)	N alebo (or) ↑	↑↑
IL6	N alebo (or) ↑	↑↑
Riziko prechodu do hypotyreózy (Risk of induction of hypothyroidism)	-	+

vystriedať hypotyreóza, v teréne autoimunity môže byť následná hypotyreóza i trvalá. Klinický obraz nemusí byť tak výrazný ako pri type I, laboratórne zaznamenávame supresiu TSH, nárast fT4 a fT3, hladiny interleukínu 6 bývajú vysoké, sonograficky vidíme redukcii krvných prietokov a na scintigrafii minimálne vychytávanie rádiojódu. K uvoľneniu hormónov štítnej žľazy dochádza v dôsledku deštrukcie tkaniva imunitnými mechanizmami, preto



Obrázok 5 Algoritmus – Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza

Figure 5 Algorithm – Amiodaron-induced thyreotoxicosis

sa liečba zameriava na imunosupresiu a využíva glukokortikoidy, zvyčajne v dávke 40 mg, niekedy až 60 mg prednizónu denne. Glukokortikoidy majú nielen membránovo-stabilizujúci, ale aj protizápalový efekt a inhibujú 5-dejodáciu. Liečbu je potrebné ponechať 1 – 2 mesiace a redukovať postupne v priebehu troch mesiacov pre riziko rekurencie toxikózy. Na rozdiel od typu 1 sa pri AIT 2. typu nemusí amiodarón nevyhnutne vysadiť. Rádiojód pre deštrukciu tkaniva zvyčajne nebýva účinný.

Ku AIT môže dôjsť kombináciou oboch mechanizmov, respektíve niekedy nevieme jednoznačne rozlíšiť dominantný mechanizmus a je dôležité rýchlo pristúpiť k liečbe. Pri terapii AIT vtedy použijeme kombináciu tyreostatika a glukokortikoidu. V liečbe môžeme využiť i perchlorát draselný, 1 g denne v kombinácii s tiónamidmi pomáha obnoviť eutyreózu v oboch skupinách pacientov s AIT. Inhibuje vychytávanie jódu štítnou žľazou, redukuje intratyreoidálny obsah jódu a zvyšuje účinnosť tiamazolu. Liečba betablokátormi je vhodná pre oba typy tyreotoxikózy, najmä u pacientov s tachyarytmiami (1). V krajných situáciách sa možno rozhodnúť pre totálnu tyreoidektómiu. Predoperačnú eutyreózu však zvyčajne nedosiahneme a benefit operácie musí prevýšiť operačné riziko spojené s tyreotoxikózou pacienta, často so závažnou kardiologickou anamnézou (32, 33) (**tabuľka 4, obrázok 5**).

Jódové rádiokontrastné látky a štítna žľaza

Jód obsahujúce látky sa využívajú i v rádiologickej diagnostike. Časť jódu sa in vivo z látok uvoľní a môže ovplyvňovať funkciu štítnej žľazy. Vzhľadom na rozšírené využitie rádiologických procedúr, ako CT kontrastné vyšetrenie alebo angiografie, je nevyhnutné myslieť i na ich komplikácie a vplyv na štítnu žľazu. (33). Jódové kontrastné látky sa zvyčajne v diagnostike podávajú v množstve 100 – 150 ml, objem kontrastnej látky však môže dosiahnuť až 400 ml (33). Aj napriek vylúčeniu základnej látky v priebehu 10 – 14 dní sa i pri minimálnej dejodácii (napríklad 0,1 %) uvoľní 14 až 175 mg jodidu. Ak podáme zdravému človeku navyše 1 – 2 mg anorganického jódu denne, dochádza k prechodnému poklesu produkcie fT4 a fT3 a prechodnému nárastu TSH. U pacientov s chronickou autoimunitnou tyreoiditídou, po podaní rádijódu pre hypertyreózu alebo po parciálnej tyreoidektómii, respektíve pri poškodení žľazy iným mechanizmom, môže podanie kontrastnej látky indukovať trvalú hypotyreózu. U týchto pacientov nedochádza k adaptácii na nálož jódu a k reštitúcii funkcie. Naopak, u pacientov s autonómiou štítnej žľazy (multinodulárna struma, hyperfunkčný adenóm štítnej žľazy, Graves Basedowova choroba) i v klinicky latentnom štádiu môže podanie jódu v kontrastnej látke vyvolať klinicky manifestnú hypertyreózu. K jej vývoju dochádza v priebehu 3 – 8 týždňov po podaní látky a môže perzistovať niekoľko mesiacov následne. Pri anamnéze ochorenia štítnej žľazy je potrebné na tento problém myslieť a realizovať aspoň skriningové vyšetrenie (TSH) s odstupom času po podaní

kontrastnej látky, respektíve pri klinickom podozrení z vývoja funkčnej poruchy.

Záver

Ochorenia štítnej žľazy, rovnako ako kardiovaskulárne ochorenia, sú veľmi časté a vzájomne súvisia. Symptómy a znaky tyreoidálnej dysfunkcie môžu imitovať alebo zhoršovať príznaky chorôb srdca a ciev. Choroby srdca a ich lieky naopak ovplyvňujú funkčné parametre štítnej žľazy. Promptné rozpoznanie a efektívna liečba poruchy produkcie hormónov štítnej žľazy je najmä u starších pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami mimoriadne dôležitá. Pri hypertyreóze dochádza k zmene hemodynamiky a práve kardiovaskulárne komplikácie sú hlavnou príčinou úmrtia. Hypotyreóza taktiež významne ovplyvňuje priebeh aj prognózu kardiovaskulárných ochorení. Diagnostika a liečba funkčných porúch je dobre dostupná a efektívna. Súčasťou komplexného manažmentu pacienta by mal byť skrining tyreoidálnych porúch i pri ich oligosymptomatickom priebehu.

Literatúra

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-508.
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
3. Hudecova S, Vadaszova A, Soukup T, Krizanova O. Effect of thyroid hormones on the gene expression of calcium transport systems in rat muscles. *Life Sci* 2004;75(8):923-931.
4. Koller T, Payer J. Endokrinné prejavy chorôb pečene. *Čes. a Slov. Gastroenterol. a Hepatol.* 2007;61:150-153.
5. Bacova Z, Baqi L, Benacka O, Payer J, Krizanova O, Zeman M, Smrekova L, Zorad S, Strbak V. Thyrotropin-releasing hormone in rat heart: effect of swelling, angiotensin II and renin gene. *Acta Physiol.* 2006;187:313-319.
6. <http://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-hyperthyroidism>
7. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1675-1678.
8. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrototoxic state. *Am J Med* 1982 Jun;72(6):903-906.
9. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19(1):15-18.
10. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardtsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. The Spectrum of Thyroid Disease and Risk of New Onset Atrial Fibrillation: A Large Population Cohort Study. *BMJ* 2012;345:e7895.
11. Peters A, Ehlers M, Blank B, Exler D, Falk C, Kohlmann T, Fruehwald-Schultes B, Wellhoefer P, Kerner W, Fehm HL. Excess

- triiodothyronine as a risk factor of coronary events. *Arch Intern Med* 2000;160(13):1993-1939.
12. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 2007;93(4):483-487.
 13. Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AW, Lau CP, Tse HF. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1736-1742.
 14. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigiariu F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):159-164.
 15. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331(19):1249-1252.
 16. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012 May 28;172(10):799-809.
 17. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1734-1740.
 18. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:4575-4582.
 19. Guan H, Shan Z, Teng X, et al. Influence of iodine on the reference interval of TSH and the optimal interval of TSH: results of a follow-up study in areas with different iodine intakes. *Clinical Endocrinology* 2008;69:136-141.
 20. Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:6403-6409.
 21. [http:// www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-hypothyroidism](http://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-hypothyroidism)
 22. Razvi S, Perace SHS. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease-reply. *Arch Intern Med* 2012;172(19):1523-1524.
 23. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]
 24. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Åsvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304(12):1365-1374.
 25. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1033-1041.
 26. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(4):632-639.
 27. Franklyn JA, Gammage MD, Ramsden DB, Sheppard MC. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. *Clin Sci (London)* 1984;67(6):585-590.
 28. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81(4):490-491.
 29. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JJ, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81(4):443-447.
 30. Kovacikova L, Kunovsky P, Lakomy M, Skrak P, Misikova Z, Siman J, Kostalova L, Tomeckova E. Thyroid hormone status after cardiac surgery in infants with delayed sternal closure and continued use of cutaneous povidone-iodine. *Endocr Regul*. 2003;37(1):3-9.
 31. Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J, et al. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava: Academic Electronic Press; 2004:940.
 32. Dokupilova A, Payer J. Tyreotoxikóza indukovaná amiodarónom. *Interná med*. 2012;12 (3):120-123.
 33. Surks M, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688-1694.

PowerPointovú prezentáciu k publikácii obsahuje on-line verzia tohto článku (www.cardiology.sk)