

# AMIODARONA ȘI TULBURĂRILE FUNCȚIEI TIROIDIENE

## *Amiodarona and thyroidal dysfunctions*

**Dr. Mihai Cezar Popescu, Dr. Delia Marga Ivan**  
*Secția Medicală II, Spitalul Clinic CF1 Witting, București*

### REZUMAT

Amiodarona, creată în 1961 de compania farmaceutică Labaz (Belgia), este unul dintre agenții terapeutici cei mai prescriși în terapia tahiaritmiilor cardiace, la nivel mondial, datorită eficienței sale unanim recunoscute. Din punct de vedere chimic, este un compus benzofuranic iodat, prezentând evidente asemănări structurale cu tiroxina, substanță hormonală eliberată în mod fiziologic de glanda tiroidă.

**Cuvinte cheie:** Amiodarona, aritmii cardiace

### ABSTRACT

Amiodarona, created in 1961 by Labaz Pharmaceutical, Inc. (Belgium), is one of the most prescribed therapeutic agents in cardiac tahiarhythmias, globally, because its efficiency unanimous recognized. From a chemical point of view, it is a benzofuranic iodinate composite, presenting obvious structural resemblance with thyroxin, a hormonal substance liberated physiologically by the thyroid gland.

**Key words:** Amiodarona, cardiac arrhythmias

## INTRODUCERE

Aparținând clasei III de antiaritmice în clasificarea Vaughan – Williams (1), amiodarona, creată în anul 1961 de compania farmaceutică Labaz (Belgia), este unul dintre agenții terapeutici cei mai prescriși în terapia tahiaritmiilor cardiace, la nivel mondial, datorită eficienței sale unanim recunoscute (2,3). Din punct de vedere chimic, este un compus benzofuranic iodat, prezentând evidente asemănări structurale cu tiroxina, substanță hormonală eliberată în mod fiziologic de glanda tiroidă. La fiecare 200 mg (1 tabletă), cantitatea de iod organic este de 75 mg, iar din acesta, 8-17% este eliberat ca iod liber (4,5). Fiind înalt liposolubilă, amiodarona se concentrează în special în țesutul adipos, mușchi, ficat, pulmon și tiroidă și în mai mică măsură în

rinichi și creier, eliberarea din aceste țesuturi efectuându-se lent. În esență, mecanismul intim de acțiune al amiodaronei (1,2) se referă la : prelungirea duratei potențialului de acțiune al fibrei miocardice, prelungirea perioadei totale refractare mai ales la nivel atrial și al sistemului His–Purkinje, dar și a miocardului ventricular, scăderea automatismului nodului sinusal. Determină încetinirea conducerii atrio-ventriculare, scăderea frecvenței cardiace și determină alungirea semnificativă a intervalului Q-T pe electrocardiograma standard. Este un produs cu biodisponibilitate redusă. Timpul de înjumătățire a concentrației sale serice este apreciat la circa 100 de zile (6), o cantitate excesivă putând persista în depozite tisulare chiar până la 9 luni după încetarea administrării terapeutice.

Metabolizarea amiodaronei se face prin de-alchilare până la produsul final desetilamiodarona

Adresa de corespondență:

Dr. Mihai Cezar Popescu, Spitalul Clinic CF1 Witting, Calea Plevnei, Nr. 142-144 București

(DEA), al cărei timp de înjumătățire este de circa 57+/- 27 zile.

66-75% din cantitatea de amiodaronă este eliminată din organism pe cale biliară și în final, prin scaun (5). Concentrația intratiroidiană a DEA este ridicată, iar toxicitatea sa asupra celulelor tiroidiene este superioară amiodaronei (7).

Cercetări recente aduc în atenție și faptul că substanța este capabilă să traverseze bariera placentară și, de asemenea, că poate atinge concentrații ridicate în laptele matern. Ca urmare, amiodarona poate produce perturbări ale funcției tiroidiene fetale (Martino, 2001) sau ale nou-născutului, în cazul în care mama urmează acest tratament în perioada lactației (8).

Necesitatea aducerii la zi a datelor referitoare la influența pe care administrarea amiodaronei o poate exercita asupra funcției tiroidiene este susținută de două observații recente: creșterea incidenței globale a patologiei tiroidiene (de exemplu, în Republica Moldova (9), aceasta s-a ridicat de la 2,5% în 1995 la 13,6% în anul 2008, corelat și cu urmările accidentului de la Cernobîl; prevalența totală a gușii în țările Europei de Est (10) a atins 27,2% în 2003; în România, se consideră că toată populația este cu risc tiroidian), respectiv creșterea importantă a ratei anuale a incidenței tireotxicozei și hipotiroidiei induse de amiodaronă.

## AMIODARONA ȘI FUNCȚIA TIROIDIANĂ

Efectele tiroidiene ale terapiei cu amiodaronă sunt diverse, ele oscilând de la modificarea discretă a parametrilor de funcție tiroidiană și până la disfuncție glandulară netă. Ele sunt fie „intrinseci“ (7), rezultate din înseși proprietățile inerente ale medicamentului, fie reprezintă efecte farmacologice induse de încărcarea cu iod a organismului (11) (se eliberează o cantitate de 50-100 ori mai mare decât cantitatea de iod eliberată în mod normal) (5).

„Cheia“ interferenței amiodaronei cu funcționalitatea tiroidiană este faptul că aportul său crescut de iod inhibă activitatea enzimatică a 5'-deiodinazei tip 1 care deplasează atomul de iod de pe inelul exterior al tiroxinei (T4) și formează triiodotironina (T3) și din inelul exterior al rT3 (*reverse* T3) pentru formarea de 3,3'-diiodotironină. Totodată, amiodarona inhibă și activitatea 5'-deiodinazei tip 2 care convertește T4 în T3 la nivel hipofizar.

Atât amiodarona, cât și metabolitul său DEA au efecte citotoxice dovedite la nivelul țesutului tiroidian. Studii aprofundate (2) au evidențiat modificări ultrastructurale care indică acest lucru: afectarea arhitectonicii tiroidiene, focare de apoptoză și

necroză, lipofuscinoză, apariția de infiltrate macrofagice, rețicul endoplasmic foarte dilatat, focare de infiltrat limfocitar nespecific. Efectul direct al amiodaronei asupra celulelor tiroidiene se datorează deficienței în a scăpa de efectul Wolff-Chaikoff (fenomen de autoreglare ce constă din scăderea nivelului seric al hormonilor tiroidiene ca urmare a aportului crescut de iod). Cu toate acestea, se apreciază că 86% dintre pacienții tratați cu amiodaronă rămân eutiroidieni. De altfel, modificările fie în sensul tireotxicozei, fie în al hipotiroidiei, atunci când se produc, sunt concordante cu cantitatea de iod preexistentă în organismul individului.

## Efecte acute

Primul parametru care se modifică este valoarea TSH. Deși concentrația serică a TSH nu depășește în mod obișnuit nivelul de 20 mU/L și aceasta în mod tranzitoriu în primele zile de tratament, acesta înregistrează uneori o creștere de la 39% la 65% după 24-48 ore de tratament cu amiodaronă (4). După „încărcarea“ intravenoasă cu amiodaronă, pot fi semnalate creșteri semnificative ale TSH chiar și din prima zi de tratament (12,13).

Amiodarona induce un grad de hipotiroidie la nivel tisular, datorită scăderii numărului de receptori pentru catecolamine asociat diminuării efectului T3 asupra adrenoreceptorilor beta (Disatnik *et al.* 1991). Creșterea inițială a nivelului plasmatic al TSH (14) este consecința scăderii nivelului T3 intrapituitar datorită scăderii diminuării 5'-deiodinării T4 la T3 în hipofiză precum și datorită diminuării transportului intracelular al T4 și inhibării 5'-deiodinazei tip 1. În plus, DEA se leagă de receptorii intracelulari și acționează ca T3 antagonist. După zece zile de tratament, nivelul seric al TSH se stabilizează la un nivel apreciat ca fiind de circa 2,7 ori mai mare decât nivelul bazal.

Administrată la eutiroidieni, amiodarona induce imediat o scădere a nivelului seric al T3 și o creștere corespunzătoare a concentrației serice a T4, freeT4, rT3 și a TSH. Nivelul concentrației de iod asociat tratamentului cu amiodaronă realizează o inhibiție de protecție a sintezei de T4 și T3 la nivel tiroidian și eliberarea lor din țesutul tiroidian (efectul Wolff-Chaikoff) în cursul primelor două săptămâni de tratament. „Vârful“ concentrației serice de T4 și free T4 este atins în ziua a cincea de tratament. O creștere paralelă a nivelului seric al rT3 debutează încă din ziua 1 și se datorează inhibiției metabolismului periferic al T3. Totuși nivelul T3 scade semnificativ în cursul tratamentului datorită scăderii sintezei și secreției acestuia, dar în special datorită scăderii simțitoare a 5'-deiodinării T4 la T3 în

țesuturile periferice (mai ales în ficat) precum și ca urmare a scăderii *clearance*-ului T4 și rT3 (15). După zece zile de tratament, concentrația serică de T3 este cu 19% inferioară celei bazale (13).

Inhibiția persistă timp de câteva luni după sistarea tratamentului (14,16).

### Efecte cronice

După 3 luni de tratament cu amiodaronă, este atins nivelul de „croazieră” al concentrației hormonilor tiroidieni. În această perioadă, valorile freeT4 și rT3 se mențin la cota maximă a normalului sau, eventual, îl depășesc cu puțin, în timp ce concentrația T3 rămâne ușor scăzută (în mod obișnuit, la limita inferioară a normalului).

Nivelul seric al TSH revine progresiv la o valoare normală, după 12 săptămâni de tratament (11). Acest fapt s-ar datora creșterii producției de T4 (17), posibil datorită creșterii iodului depozitat intratiroidian și eludării efectului Wolff-Chaikoff care depășește în parte blocada producerii de T3 și are ca urmare creșterea nivelului seric la T3 (către limita superioară a normalului) (18). Nu poate însă fi totuși, cu totul exclus nici hipotiroidismul la nivel tisular.

### Disfuncția tiroidiană indusă de amiodaronă

Independent de aportul de iod, incidența disfuncției tiroidiene indusă de amiodaronă este cuprinsă între 4 și 18% dintre cazurile tratate, deși unele studii evocă o incidență a hipotiroidiei amiodaronice care se ridică până la 32%, respectiv a hipertiroidiei de până la 23% (Harjai *et al.* 1997).

Sub aspectul manifestărilor clinice, deși acestea sunt în majoritatea cazurilor discrete, pot uneori să îmbrace un aspect dramatic, cu manifestări cardiace chiar amenințătoare de viață. Riscul de apariție a disfuncției tiroidiene amiodaronice și riscul ca aceasta să se manifeste zgomotos este mult crescut prin coexistența sexului feminin, a unor cardiopatii cianogene (Newnham *et al.*, 1988) și a unei doze zilnice de amiodaronă de peste 200 mg.

#### *Hipotiroidia indusă de amiodaronă*

Frecvența maximă a acesteia se regăsește în ariile geografice caracterizate prin aport suficient de iod (de exemplu: 5% în Italia, 22% în SUA, 6,9% în Olanda) (2,19).

Tiroidita autoimună Hashimoto este responsabilă de circa 68% din patologia tiroidiană preexistentă tratamentului antiaritmie. Aceasta este considerată drept cel mai frecvent factor de risc în ceea ce privește apariția și evoluția hipotiroidiei amiodaronice.

Există o ușoară predominanță la sexul feminin (raport femei:bărbați 1,5:1) și la vârstnici. Afectarea nespecifică a foliculilor tiroidieni se sumează, în aceste cazuri, cu leziunile autoimune preexistente, accelerând evoluția tiroiditei către hipotiroidie. La 50% dintre pacienții fără anticorpi anti-tiroidieni decelabili înainte de tratamentul cu amiodaronă, aceștia apar în contextul inițierii tratamentului. După Calbert *et al.* (1987) un nivel bazal al TSH preexistent, ar indica pre existența unei patologii tiroidiene autoimune, cu risc superior de declanșare a hipotiroidiei.

Nu ar exista o corelație directă între doza zilnică sau cumulată de amiodaronă și riscul de apariție a hipotiroidiei.

Din punct de vedere patogenetic, se observă că tiroida afectată de autoimunitatea preexistentă pare mai susceptibilă față de efectul inhibitor al iodului asupra sintezei hormonale și nu poate eluda efectul Wolff-Chaikoff; testul de eliberare de perclorat este pozitiv, indicând un defect în organificarea iodului. Pe culturi celulare, se constată un efect inhibitor mai intens și persistent asupra AMPciclic stimulat de TSH.

Din punct de vedere terapeutic, se consideră că, dacă aceasta este strict necesară, administrarea de amiodaronă poate fi continuată în asociere cu tratamentul hormonal de substituție. De elecție, este utilizată levotiroxina (L-T4), putându-se iniția cu doze mici (25-50 microg/zi) și crescând progresiv doza până la normalizarea nivelului TSH. Se recomandă menținerea nivelului TSH către plafonul superior al normalului. Concentrația serică a TSH este indicatorul optim pentru ajustarea dozei de L-T4. La pacienții cu tiroidite autoimune, se recomandă reevaluări la fiecare 6 luni de tratament, pentru a stabili necesitatea continuării acestuia.

Dacă întreruperea tratamentului cu amiodaronă este posibilă fără riscuri pentru pacient, remisia hipotiroidiei survine în mod spontan după 3-4 luni.

#### *Tireotxicoza indusă de amiodaronă*

Amiodarona reprezintă o cauză notorie de hipertiroidie (20), deși valoarea dozei zilnice sau cumulate nu ar fi relevante în ceea ce privește frecvența apariției sale. Din punct de vedere patogenetic, mecanismele autoimune par a avea un rol minor. Anticorpii anti-tiroglobulină, antiperoxidaza și anti-receptori TSH apar numai la persoane cu patologii tiroidiene preexistente. Nu se citează tulburări de organificare a iodului, iar cantitatea intratiroidiană de iod este semnificativ crescută.

Din punct de vedere clinic, debutul poate fi precoce, exploziv, dar manifestările caracteristice pot

apărea și după mai mulți ani de tratament antiaritmie sau chiar la câteva luni după întreruperea acestuia. Este semnalată mai frecvent în zone geografice cu aport scăzut de iod.

Se diferențiază două tipuri: *tipul I* care apare la pacienți cu patologie tiroidiană preexistentă și s-ar datora creșterii sintezei și eliberării de hormoni tiroidieni, și respectiv *tipul II* care apare brusc în cursul tratamentului cu amiodaronă, uneori cu agravare rapidă. Nu totdeauna deosebirea dintre cele două tipuri sunt foarte tranșante.

Din punct de vedere terapeutic, recent a revenit în actualitate utilizarea perchloratului de potasiu, deși aceasta rămâne limitată din cauza toxicității sale renale și hematologice. Este foarte eficientă în

asociere cu tionamidele. Pentru tipul II nu se impune sistarea tratamentului cu amiodaronă, realizându-se ameliorări importante prin simpla asociere cu corticoterapia. Se recomandă prednison (40-60 mg/zi) timp de 1-2 luni, cu scăderea treptată a dozei (în minim 3 luni). Poate fi utilizată și dexametazona (3-6 mg/zi) timp de 7-12 săptămâni.

În ceea ce privește tipul I, întreruperea tratamentului cu amiodaronă prezintă un principal deziderat, ori de câte ori este posibil, deși unii autori iau în considerație riscul agravării simptomatologiei și a stării cardiace (2). Trip și colaboratorii (1994) comunică 2 cazuri în care tratamentul endocrinologic corect a permis continuarea cu succes a terapiei antiaritmice.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Stroescu V.** – Farmacologie clinică (Ed. Medicală, București, 1997)
2. **Padmanabhan H.** – Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med. J.* 2010; 103 (9):922-930
3. **Testa A., Ojetti V., Migneco A. et al.** – Use of amiodarone in emergency. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* 2005;9:183-190
4. **Rao R., McCready V., Spathis G.** – Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1986; 62:563-568
5. **Ursella S., Testa A., Mazzone M. et al.** – Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* 2006;10:269-278
6. **Wiersinga W., Trip M.** – Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgrad.Med.J.* 1986; 62:909-914
7. **Beddows S., Page S., Taylor A. et al.** – Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38:4397-4403
8. **deWolf D., deSchepper J., Verhaaren H. et al.** – Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. *Acta Paedr.Scand.* 1988;77:616-618
9. **Tăbârna A.** – Particularitățile epidemiologice, clinic-morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide (*Teza de doctorat, Chisinau, 2010*)
10. **Nițescu M.** – Tulburările prin deficit de iod – problemă de sănătate publică. *Pdf.* 2007
11. **Basaria S., Cooper D.** – Amiodarone and the thyroid. *Am.J.Med.* 2005; 118:706-714
12. **Safran M., Fary S., Bambini G. et al.** – Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotoxin secretion in the rat. *Am.J.Med.Sci.* 1986; 292:136-141
13. **Lervasi G., Clerico A., Bonini R. et al.** – Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmias. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 1997; 41:1039-1044
14. **Nademanee K., Singh B., Callahan B. et al.** – Amiodarone, thyroid hormone indexes and altered thyroid function : long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am.J.Cardiol.* 1986; 58:981-986
15. **vanBeeren H., Bakker O., Wiersinga W.** – Desethylamiodarone is a competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone alpha-1 receptor protein. *Mol.Cell.Endocrinol.* 1995; 112: 15-19
16. **Amico J., Richardson V., Alpert B. et al.** – Clinical and chemical assesment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch. Intern.Med.* 1984; 144: 487-490
17. **Unger J., Lambert M., Jonkheer M. et al.** – Amiodarone and the thyroid pharmacological, toxic and therapeutic effects. *J.Intern.Med.* 1993; 233: 435-443
18. **Eng P., Cardona G., Fary S. et al.** – Escape from acute Wolf-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; 140 : 3404-3410
19. **Trip M., Wiersinga W., Plomp T.** – Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am.J.Med.* 1991; 91: 507-511
20. **Daniels G.** – Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001; 86: 3-8