



Amiodarone and the thyroid

Amiodaron i tarczyca

Agata Jabrocka-Hybel¹, Tomasz Bednarczuk², Luigi Bartalena³, Dorota Pach¹, Marek Ruchała⁴, Grzegorz Kamiński⁵, Marta Kostecka-Matya¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹

¹Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

²Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

³Department of Clinical and Experimental Medicine, Endocrine Unit, University of Insubria, Varese, Italy

⁴Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, University of Medical Sciences, Poznan, Poland

⁵Department of Endocrinology and Radioisotopic Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

Abstract

Amiodarone, a benzofuranic iodine-rich antiarrhythmic drug, causes thyroid dysfunction in 15–20% of cases. Amiodarone can cause both hypothyroidism (AIH, amiodarone-induced hypothyroidism) and thyrotoxicosis (AIT, amiodarone-induced thyrotoxicosis). AIH is treated by L-thyroxin replacement and does not need amiodarone discontinuation. There are two main forms of AIT: type 1, a form of true iodine-induced hyperthyroidism; and type 2, a drug-induced destructive thyroiditis. However, mixed/indefinite forms exist, contributed to by both pathogenic mechanisms. Type 1 AIT usually occurs in diseased thyroid glands, whereas type 2 AIT develops in substantially normal thyroid glands. Thioamides represent the first-line treatment for type 1 AIT, but iodine-replete glands are poorly responsive; sodium/potassium perchlorate, by inhibiting thyroidal iodine uptake, may increase the response to thioamides. Type 2 AIT is best treated by oral glucocorticoids. Response depends on thyroid volume and severity of thyrotoxicosis. Mixed/indefinite forms may require a combination of thioamides, potassium perchlorate, and steroids. Radioiodine treatment is usually not feasible because amiodarone-related iodine load decreases thyroidal radioiodine uptake. Thyroidectomy represents an important and helpful option in cases resistant to medical therapy. Surgery performed by a skilled surgeon may represent an emergent treatment in patients who have severe cardiac dysfunction. (*Endokrynol Pol* 2015; 66 (2): 176–196)

Key words: amiodarone; AIT; AIH; radioiodine therapy; thyroidectomy

Streszczenie

Lek antyarytmiczny — amiodaron, pochodna benzofuranu bogata w jod, wywołuje zaburzenia funkcji tarczycy w 15–20% przypadków. Amiodaron może powodować niedoczynność tarczycy (AIH) oraz nadczynność tarczycy (AIT). AIH jest leczona substytucyjnie lewotyrosyną, w jej przypadku nie jest konieczne odstawienie amiodaronu. Nadczynność tarczycy indukowaną amiodaronem dzielimy na dwa typy: typ 1 — nadczynność tarczycy związana z nadmierną produkcją hormonów tarczycowych, oraz typ 2, w której dominuje proces zapalenia tarczycy związanego z rozpadem gruczołu. Wyróżnia się również typ mieszany/nieokreślony, w którego patomechanizmie udział biorą oba powyżej opisane mechanizmy. Typ 1 AIT występuje zwykle na podłożu wcześniej występującej choroby tarczycy, zaś typ 2 w pierwotnie zdrowym gruczole tarczycowym. Tionamidy są lekiem pierwszego rzutu w leczeniu typu 1 AIT, nadchloran sodowy/potasowy poprzez hamowanie wychwyty jodu może zwiększać odpowiedź na tionamidy. AIT typu 2 jest leczone głównie z zastosowaniem glikokortykosteroidów. Odpowiedź na leczenie zależy od wielkości gruczołu tarczycowego i ciężkości tyreotoksykozy. Postaci mieszane mogą wymagać zastosowania złożonej terapii z użyciem tionamidów, nadchloranu sodowego/potasowego oraz steroidów. Leczenie radiojodem często jest niemożliwe z powodu zmniejszonego wychwyty jodu u pacjentów wcześniej leczonych amiodaronem. Zabieg usunięcia tarczycy jest bardzo pomocną formą leczenia nadczynności tarczycy indukowanej jodem, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne. Tyroidektomia wykonana przez doświadczony zespół chirurgów może być szczególnie pomocna u chorych z poważnymi zaburzeniami w układzie sercowo-naczyniowym. (*Endokrynol Pol* 2015; 66 (2): 176–196)

Słowa kluczowe: amiodaron; AIH; AIT; leczenie radiojodem; tyroidektomia

Introduction

Amiodarone (AMIO) is the most commonly used antiarrhythmic drug worldwide [1]. AMIO, a class III antiarrhythmic agent, was originally developed four decades ago as a potent coronary vasodilator and antianginal agent [1]. Its antiarrhythmic properties

were recognised in 1969, and the US Food and Drug Administration (FDA) approved the drug for recurrent life-threatening ventricular arrhythmias in 1985 [2, 3]. Currently, AMIO is used for a variety of supraventricular and ventricular arrhythmias even though the FDA still approves it only for use in refractory ventricular arrhythmias.



Prof. Alicja Hubalewska-Dydejczyk M.D., Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Kopernika St. 17, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 75 20, fax: +48 124247399, e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

Effects of AMIO on thyroid function and thyroid hormone metabolism

Excess of iodine

AMIO is a benzofuran derivative with very complex pharmacological properties, which contains approximately 37% iodine by weight and bears a remarkable structural resemblance to thyroid hormones [4,5]. Therefore, a patient taking a standard 200 mg daily dose of AMIO ingests 75 mg of organic iodine every day, which enormously exceeds the recommended daily iodine intake (150–200 µg). Subsequent deiodination through drug metabolism results in the daily release of approximately 6 mg of free circulating iodine [6, 7]. It is unclear whether AMIO alone, or its main metabolite desethylamiodarone (DEA) plays the more dominant role in changing thyroid function. DEA is produced via metabolism of AMIO by the cytochrome P4503A (CYP3A), and both compounds exhibit long half-lives, between 40–58 days and 36–61 days, respectively [8–10]. These long half-lives stem from drug accumulation in various tissues and organs, including adipose tissue, liver, lungs, and to a lesser extent, kidneys, heart, skeletal muscle, thyroid, and brain [11]. A normal thyroid gland responds to iodine load through blockade of thyroid hormone synthesis (Wolff-Chaikoff effect). Then, the normal thyroid gland escapes this block (escape phenomena).

Inhibition of conversion of T4 to T3

It is widely accepted that the effects of AMIO on thyroid hormone plasma concentrations are at least in part due to interference with the iodothyronine deiodinases [12, 13]. AMIO inhibits monodeiodination (5-deiodinase activity; D1 and D2) of T4. This leads to a decrease in the generation of T3 from T4, a decrease in the clearance of reverse T3 (rT3), and consequently increased rT3 accumulation [14].

Similarity to T3

The chemical structures of AMIO and DEA are very similar to T3, and some of its effects have been attributed to inhibition of thyroid hormone transport across the plasma membrane [15], and/or direct binding to the thyroid hormone receptors [16, 17], and possibly even thyroid receptor (TR)-dependent gene transcription [18].

Furthermore, DEA is a non-competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone (T3) to thyroid receptor (TR) β [19]. These actions contribute to some hypothyroid-like effects observed in euthyroid subjects under AMIO therapy, including a transient increase in serum TSH concentration [20]. Treatment with AMIO reduces expression of thyroid hormone sensitive genes and causes down-regulation of myocardial genes, including sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase-2 (SERCA2A) and myosin heavy chain (α MHC) and increased β MHC, all features observed in hypothyroidism [21,22]. In addition, down-regulation of the hepatic LDL receptor, leading to an increase in serum cholesterol concentrations, has been attributed to a direct effect of AMIO on the LDL receptor gene expression [23].

Destruction of thyroid cells

AMIO and DEA also have direct toxicity on thyroid cells, although excess iodine *per se* might be responsible for cytotoxicity [24].

Serum thyroid hormone levels change during AMIO treatment

TSH is the first hormone level to change, rising within 48 hours and increasing up to an average of 2.7 times the normal levels by the 10th day [25]. At the beginning of therapy the Wolff-Chaikoff effect occurs, decreasing T4, T3 concentration, but later on (about two weeks) the thyroid gland shows an escape phenomenon. There is an early and measureable rise in serum T4, rT3 and free T4, which peak after 10 weeks of treatment [11]. Conversely, there is a reciprocal and early fall in serum T3 level over a similar time course. By three months a steady state is generally reached with serum total and free T4 and rT3 levels remaining at the upper end of the normal range or marginally elevated. T3 levels tend to remain at the lower end of the normal range after three months, with TSH at the upper end of normal range. During chronic AMIO therapy, a decrease in serum TSH concentration may occur [2] (Table I).

Adverse events of chronic AMIO therapy

Prolonged administration of AMIO can be associated with several adverse events (Table II), including rela-

Table I. Changes in thyroid function tests in euthyroid patients under chronic AMIO therapy

Serum hormone level	Early effects (< 3 months)	Late effects (> 3 months)
fT4 and TT4	↑ 50%	↑ 20–40% of baseline values (may be slightly above the reference value)
T3	↓ 15–20%	Remains in the low/low-normal ranges
TSH	↑ 20–50%, transient	Normal

Table II. Adverse events of AMIO therapy

Organ	Frequency	Side effects
Endocrine — thyroid	15–20%	Abnormal thyroid function tests, hypothyroidism and hyperthyroidism
Cardiovascular	< 10%	Bradycardia (5%), QT prolongation, heart block, and rarely (< 1%) torsades de pointes
Respiratory	1–17%	Lipoid pneumonia (usually asymptomatic), amiodarone toxicity manifesting as pneumonitis (0.1–1.6%) (chronic cough, breathlessness and interstitial infiltrates on chest X-ray), frank pulmonary fibrosis, and very rarely adult respiratory distress syndrome (ARDS)
Skin	≤ 75%	Photosensitivity (25–75%), slate grey pigmentation (< 10%), alopecia (< 10%)
Hepatic	≤ 30%	Abnormalities in liver function tests (< 30%), hepatitis and cirrhosis (< 3%)
Neurological	3–35%	Tremor, gait problems and cognitive impairment. Sensorimotor polyneuropathy (≤ 1%) with distal predominance, optic neuritis and neuropathy (≤ 1%)
Eyes	≤ 100%	Eyes (≤ 100%) Corneal micro-deposits (100%) — reversible on stopping the medication. Optic neuropathy and optic neuritis

tively frequent thyroid dysfunction [26]. Although most patients are euthyroid during AMIO treatment, about 15–20% develop thyroid dysfunction, ranging from asymptomatic laboratory test abnormalities to overt disease, either AMIO-induced hypothyroidism (AIH) or AMIO-induced thyrotoxicosis (AIT) [27]. Thyroid dysfunction may occur at any time during AMIO therapy [28]. Thus, periodical monitoring of thyroid function is warranted before therapy, during therapy, and even 6–12 months after AMIO discontinuation.

In spite of AMIO-induced thyroid disorder, it is important to remember other side effects of this medication (Table 2) because particularly pulmonary and liver toxicity may aggravate the course of AIT [29].

Thyroid evaluation during AMIO therapy

Baseline evaluation should include:

- TSH and fT4 (and fT3, if necessary);
- thyroid-directed autoantibodies [anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-thyroglobulin (anti-TG)];
- thyroid ultrasonography (US). Although most endocrine societies do not recommend routine US examination, it is helpful in countries with large incidence of thyroid nodular disease, and may suggest or confirm autoimmune thyroid disease.

Patients with decreased (suppressed) serum TSH should undergo further evaluation, including measurement of serum TSH-receptor antibody (TRAb) levels and thyroid scintigraphy [30]. In patients with subclinical hyperthyroidism due to thyroid autonomy (toxic adenoma or latent Graves' disease), one should consider thyroid ablation (radioiodine or surgery), if possible and allowed by cardiac conditions, before starting AMIO treatment. During therapy, assessment of thyroid function should be assessed at least every six months. Monitoring of thyroid function tests before and at 1 and 3 months following the initiation of AMIO ther-

apy, and at 3–6-month intervals thereafter is suggested. Measurement of thyroid-directed autoantibodies is not recommended during follow up because AMIO therapy is probably not associated with development of thyroid autoimmune phenomena.

Amiodarone-induced thyrotoxicosis

AIT has a higher male-to-female ratio of 3:1 [31]. AIT usually develops after months of AMIO treatment, but it can develop in the first few weeks of therapy [32]. The onset time of AIT depends on AIT type, being shorter in type 1 than in type 2 AIT (see below) [33]. Thyroid volume also affects the onset time [33]. Furthermore, because of the prolonged half-life of AMIO, AIT can also develop several months after AMIO withdrawal [34]. There are two main types of AIT. Type 1 AIT usually occurs in patients with underlying thyroid pathology, such as latent Graves' disease or nodular goitre. In these patients the sudden iodide load associated with AMIO administration triggers excess thyroid hormone synthesis and induces true hyperthyroidism (Jod-Basedow phenomenon) [26].

Type 2 AIT occurs in a substantially normal/slightly enlarged thyroid gland and results from a direct toxic effect of AMIO (or iodine) causing destructive thyroiditis [24]. Histopathological examination of the thyroid gland confirms an inflammatory response as evidenced by infiltration by histiocytes follicular swelling and fibrosis [35]. It may be difficult to differentiate between these two types of AIT. Indeed, both pathogenic mechanisms may concur to thyrotoxicosis in so-called mixed or indefinite forms of AIT (Table III).

Type 2 is nowadays the predominant form of AIT, accounting for about 90% of cases, with a changed trend in the last 20 years. The reason is not clear, but it is conceivable that patients who are candidates for elective AMIO treatment are screened for pre-existing

Table III. Differentiation of type 1 AIT and type 2 AIT

	Type 1 AIT	Type 2 AIT
Underlying thyroid abnormality	Yes	No (small goitre may be present)
Mechanism	Excessive hormone production (true hyperthyroidism)	Thyroid destruction (destructive thyroiditis)
Prevalence	More common in iodine deficient areas	More common in iodine replete areas
Duration of amiodarone intake	Usually shorter (< 1–2 years)	Usually longer (> 2 years)
Thyroid morphology	Multi-nodular or diffuse goitre	Occasionally small goitre
Iodine uptake	Low/normal/raised,	Low/absent
MIBI	Thyroid retention	Absent uptake
T4/T3 ratio	Usually < 4	Usually > 4
Thyroid antibodies/TRAb	present in GD	Usually absent
Spontaneous remission	No	Possible
Thyroid ultrasound	Nodular or diffuse goiter	Normal (hypoechoic) gland (small goitre)
Colour flow Doppler	High vascularity	Absent vascularity
Preferred medical therapy	Antithyroid medication	Steroids
Subsequent hypothyroidism	Unlikely	Possible
Subsequent therapy for the underlying thyroid disease	Likely	No

thyroid abnormalities more frequently than in the past, prior to AMIO therapy institution [35].

Clinical features of AIT

Many of the clinical features of AIT are similar to those of thyrotoxicosis of any other aetiology and include weight loss, heat intolerance, fatigue, muscle weakness, increased frequency of stools, oligomenorrhoea, nervousness, anxiety, and palpitations. However, some peculiar features of AIT include:

- AIT often occurs in the elderly, may be apathetic with atypical features, such as reduced appetite, absence of distal tremors, and depression [36]. In patients over 60 years of age, more than 50% may have a few symptoms of hyperthyroidism, weight loss being quite common;
- the recurrence or exacerbation of the underlying cardiac abnormality during AMIO therapy in a patient with previously stable cardiac conditions may represent the first symptom [37, 38];
- many patients with atrial fibrillation are treated with warfarin to lower the risk of clinical thromboembolism. Warfarin exerts its anticoagulation effect by inhibiting vitamin-K-dependent clotting factors II, VII, IX, and X. Although the pharmacokinetics of warfarin are unchanged in thyrotoxicosis, the rate of degradation of the coagulation factors dependent on vitamin K is increased in this setting, which results in potentiation of warfarin effects. Therefore, an unexplained change in warfarin sensitivity requiring a decrease in dosage should lead the treating

physician to suspect hyperthyroidism [39, 40]. AMIO *per se* can affect warfarin metabolism irrespective of thyrotoxicosis; the presence of concomitant genetic abnormalities affecting warfarin metabolism (CYP2C9*3/*3, VKORC1*3/*3) may further expose the patient to the risk of overtreatment [41]. Thus, in patients with AIT warfarin therapy should be initiated gradually, starting with low doses;

- in spite of the high thyroid hormones concentration, the course of AIT may be poorly symptomatic, especially at onset. An asymptomatic course of AIT may be the reason for misdiagnosis. This may be related to physiological AMIO actions, such as: antagonist effect on β -adrenergic receptors, inhibition of deiodination T4 to the metabolically active T3, and blockade of thyroid hormone binding to T3 receptors in the heart;
- on the other hand, AIT may also be heavily symptomatic, especially in younger patients whose clinical manifestations are indistinguishable from those of spontaneous hyperthyroidism [25, 31, 42].

Differentiation of amiodarone-induced thyrotoxicosis

Most centres recommend differentiation of two main forms of AIT because therapeutic options and outcome may differ [42]. Some centres suggest treating all patients with AIT in the same way (starting with either methimazole — MMI or steroids); however, this approach has to be validated in each country (for example,

according to iodine intake) and has not been performed in Poland. Suppressed serum TSH and elevated serum fT4 and fT3 are seen in both main types of AIT and cannot differentiate these two forms. An increased (> 4) T4/T3 ratio is a common feature of destructive thyroiditis [43], but this is not useful in individual AIT patients because serum fT4 is relatively higher than fT3 in all of them, due to the inhibition of D1 [35]. The search for thyroid-directed autoantibodies (particularly TSH receptor autoantibody) is relevant mainly in AIT patients whose underlying and pre-existing thyroid disorder is Graves' disease [2]. Only 8% of type 2 AIT patients have positive thyroid autoantibody tests. In a subset of patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis, AMIO may trigger a destructive process leading to AIT type 2. Thus, positivity of thyroid autoantibody tests does not always support diagnosis of the type 1 AI [35,44]. Other parameters, such as interleukin-6, C-reactive protein, and thyroglobulin, are not useful in clinical practice [45]. Radioiodine uptake (RAIU) is usually low in type 1 AIT, but can also be normal or raised because of avid uptake by autonomous thyroid tissue. Conversely, it is very low or suppressed in type 2 AIT because of destruction or damage of thyroid tissue [26]. The results of RAIU differ in published studies, probably due to selection of different cohorts of patients and other factors (e.g. iodine intake) that might affect the results [44].

Recently, thyroid [^{99m}Tc]2-methoxy-isobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy has been proposed as a potentially useful diagnostic tool [46]. In this study, MIBI diffuse retention, suggesting hyperfunctioning tissue, was detected in all type 1 AIT patients, while no uptake, suggesting a destructive process was observed in type 2 AIT; four patients with indefinite AIT had either a slight persistent MIBI uptake or showed a fast tracer washout [46]. Although promising, this diagnostic tool for AIT needs to be validated in larger series and is currently not used in clinical practice. Thyroid US is often revealed an increased thyroid volume, a hypoechogenic pattern, and/or nodular lesions in type 1 AIT, but it is usually normal in type 2 AIT, although there may be a small goitre. However, conventional echography does not provide functional information, and the presence of goitre/nodules does not necessarily identify the mechanism responsible for AIT. Colour flow Doppler sonography may reveal normal/high vascularity (indicating hyperfunctioning gland) in most type 1 AIT or low/absent vascularity (damage to thyroid gland) in type 2 AIT [47, 48]. Expertise in thyroid US is mandatory for proper evaluation.

Distinguishing between types of AIT is important because it has a major influence on subsequent management. A combination of several diagnostic procedures improves differentiation of types of AIT, but may fail in individual cases.

Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis

AIT bears a threefold increased rate of major adverse cardiovascular events compared to euthyroid patients, hence prompt implementation of treatment is important [38, 49, 50]. The decision regarding the continuation or otherwise of AMIO is difficult, with no definitive answer. Consideration must be given to the benefit of AMIO on life-threatening arrhythmias, the fact it has such a long half-life (and hence no immediate benefit on thyroid status if withdrawn), and the fact that AMIO reduces T4 to T3 conversion, so an initial exacerbation of thyrotoxic symptoms may occur on its cessation [38, 51].

It is also relevant that DEA binds to intracellular T3 receptors and acts as a T3 antagonist; hence continuing AMIO and treating with antithyroid drugs (ATDs) might be a feasible option in some patients [19].

Type 1 AIT

Management of type 1 AIT is based on the use of ATDs, particularly MMI, to block hormone synthesis [14, 50, 52]. In AMIO-treated patients the thyroid gland contains huge amounts of iodine and is thereby resistant to ATD action. Accordingly, very high starting doses of MMI, up to 60 mg/day, may be required. Propylthiouracil (PTU) was once favoured because it additionally inhibits peripheral 5' deiodinase activity. However, the US Food and Drug Administration (FDA) have recently released an advisory on PTU for its liver toxicity potential [53]. Patients on high-dose MMI should be advised about the possible adverse events, particularly bone marrow suppression. To increase the sensitivity of the thyroid gland and the response to thioamides, sodium, or potassium perchlorate, which decreases thyroid iodine uptake, is added for 2–6 weeks. It is recommended not to use doses > 1 g/day, which is sufficient in most patients to minimise the adverse events, especially on the kidney and blood marrow. Perchlorate reduces the intrathyroidal iodine stores because it decreases the entry of iodine into the thyroid and competitively inhibits thyroid iodine uptake [7]. Glucocorticoids are very important in severe cases or mixed cases.

Definitive treatment, by either radioiodine or surgery, after type 1 AIT has been controlled is recommended. The timing of this depends on the severity of thyrotoxicosis, the response to antithyroid drugs, RAIU, and the policy of the supervising endocrinologist. Definitive therapy cures the underlying thyroid disease and makes AMIO retreatment, if needed, feasible without any risk of recurrence of worrisome thyrotoxicosis.

Type 2 AIT

If AMIO is stopped in patients with type 2 AIT, some of them will become and remain euthyroid within 3–5 months of AMIO withdrawal [44, 54]. Some may eventually become hypothyroid [54]. Type 2 AIT may be self-limiting, and continuation of AMIO has been suggested by some authors not to influence the effectiveness of glucocorticoid treatment [55]. The latter are needed in the majority of patients with overt thyrotoxicosis. Initial prednisone dose is about 0.5–0.7 mg/kg body weight per day, and treatment is usually tapered down and discontinued after three months [2]. Response to treatment often is dramatic, and half of the patients are cured within four weeks [56]. However, a delayed response may be encountered, possibly related to the mixed pathogenesis of AIT. Using a mathematical model, euthyroidism may be predicted to be reached on average after 40 days of treatment [56]. Thioamides are not the first-line treatment in type 2 AIT because the underlying pathogenic mechanism is not an enhanced thyroid hormone synthesis. A recent retrospective cohort study of type 2 AIT showed that after about six weeks of therapy more than 85% of patients treated with ATDs were still thyrotoxic, compared to 24% of prednisone-treated patients [57]. Follow-up of these patients is necessary because disease may recur, thus requiring retreatment [14, 50]. Up to 17% of patients may eventually develop hypothyroidism, depending on the extension and severity of the destructive process [44]. In most cases, biochemical and clinical resolution of thyrotoxicosis begins within days of starting steroid therapy and is complete within the first month of treatment [52]. Iopanoic acid is an iodinated oral cholecystographic agent that inhibits type 2 deiodinase activity and is occasionally used, if available, for a brief period in some thyrotoxic conditions for a prompt control of thyrotoxicosis [58]. However, because of an escape phenomenon and recurrence of thyrotoxicosis, long-term treatment with this drug or other iodinated contrastographic agents is not advisable. Prednisolone is more effective than iopanoic acid, but the latter may be useful if type 2 AIT needs to be rapidly controlled, as in the event that emergent thyroidectomy needs to be performed [58].

Mixed/indefinite type AIT

In mixed/indefinite type AIT or if diagnosis is uncertain, it is reasonable to start therapy with a combined therapy MMI 40–60 mg/day and prednisone 40–50 mg/day, to avoid delay in restoration of euthyroidism. If there is a rapid response, this may suggest prevailing type 2 phenomena, and consideration can be given to quitting MMI. A poor response may indicate prevailing type 1 phenomena. Gradual tapering of the dose of prednisone

and continuation of MMI may then be necessary. Close follow-up is required. Perchlorate, radioactive iodine (if feasible), or surgery should be considered if the response is not desirable [59]. Amiodarone-induced destructive thyroiditis may occur in patients with goitre, making differentiation of type 1 and mixed/indefinite forms very difficult. In these cases, many experts treat these patients with a combination of ATDs and glucocorticoids from the beginning [60]. Some experts are concerned about the fact that glucocorticoids may not be easy to handle in patients with cardiac diseases; accordingly, it has been suggested by some to start medical therapy of indefinite forms with thioamides for at least a month and to associate steroids only if response is poor or absent [61]. In our view, this somewhat expectant strategy may be harmful for a patient with severe cardiac disorders, whose thyrotoxicosis should be promptly corrected.

Therapeutic options in patients with severe AIT

Plasmapheresis

The effectiveness of plasmapheresis is, to say the least, controversial [1]. This procedure is rarely used because of its transient effects and its costs. It has been suggested that plasmapheresis is effective when drug treatment of thyrotoxicosis fails. Plasmapheresis allows rapid removal of iodine and excess thyroid hormones from circulation. Plasmapheresis might play a role before total thyroidectomy in patients with severe AIT who are refractory to intensive pharmacological therapy and, perhaps, in patients who need continued AMIO treatment [62, 63]. In our opinion, haemodynamically non-stable patients have poor prognosis associated with plasmapheresis, especially when heart failure deteriorates, associated with long exposure to excess thyroid hormone and other AMIO adverse events (mainly lung toxicity). In Krakow's Centre of Endocrinology one patient with severe AIT was submitted to plasmapheresis and died due to respiratory failure [64].

Total thyroidectomy

Total thyroidectomy is not the first-line treatment for AIT, especially in patients with severe cardiac disorders. However, this approach may be necessary in patients who are resistant to other treatments [65–67]. Recent studies have shown that total thyroidectomy can be performed in AIT patients without serious complications [68–71]. Pierret et al. [72] performed 11 thyroidectomies in patients with AIT: 9 patients had no morbidity after elective surgery, while 2 patients required emergency surgery for multiple organ failure and cardiac problems. Immediate post-operative complications occurred in both cases [72]. However, the decision is

difficult, and mainly centres with experienced endocrinologists, cardiologists, and surgeons should qualify for this treatment. In our opinion, surgery should not be delayed if haemodynamic status deteriorates [72]. Total thyroidectomy by rapidly restoring euthyroidism may improve cardiac function and reduce the risk of mortality in AIT patients with severe left ventricular systolic dysfunction [73]. To obtain a better control of thyrotoxicosis before surgery, a short course of iopanoic acid (in association with ATDs) [58] or plasmapheresis before surgery can be used. To avoid serum T3 surge after iopanoic acid withdrawal one should continue iopanoic acid for 7–10 days after surgery, particularly in patients with very high serum thyroid hormone concentrations before surgery. Appropriate preparation of AIT patient candidates to thyroidectomy is mandatory, using β -blockers and glucocorticoids [65]. In our opinion, surgery is safer than plasmapheresis and more effective. Surgery may be necessary even in the early stages of the disease, particularly during thyroid storm when immediate control of thyrotoxicosis is necessary and could be life saving. It is very important to make decision about operation in the proper time to keep the patient safe. In the Endocrinology Department in Krakow successful total thyroidectomy was performed in some cases of life-threatening AIT that were unresponsive to pharmacological treatment. Preoperative treatment with MMI IV, perchlorate, IV glucocorticoids, and β -blockers was performed. [64].

Surgery should be also performed as a definitive form of therapy in patients with suspicion of thyroid malignancy, large goitres, or compression of the trachea. A skilled surgeon and thorough preoperative anaesthesiological assessment are warranted.

RAI therapy

RAI therapy is usually not feasible in AIT patients because of low RAIU [2, 74]. An open study suggested, however, that RAI may have some value also in these cases, especially in patients with a predominately type 1 AIT [75]. Moreover, a recent report of four patients with type 2 AIT showed that, despite low RAIU values (< 4%), treatment with high doses (29–80 mCi) of RAI could restore euthyroidism or induce hypothyroidism [76]. In the Department of Endocrinology in Poznan RAI therapy was given in AIT patients with low RAIU, and none of their patients required a second RAI therapy [75]. Thyroid RAIU values might be increased by the administration of recombinant human TSH in type 1 AIT [77]. This approach may be risky, because recombinant human TSH administration in these patients may be followed by a sustained increase in serum thyroid hormone concentrations [78].

Thyroid arterial embolisation in patients with AIT

Thyroid arterial embolisation might represent a possible alternative in particular cases, but evidence on its effectiveness and safety in AIT patients is limited [79].

Controversies associated with AIT

Should AMIO be continued or withdrawn in AIT?

The decision of whether AMIO therapy can be discontinued requires a strict interaction between cardiologists and endocrinologists. It is often not possible, from the cardiological point of view, to withdraw this drug. Because AMIO (and/or iodine) is the cause of thyroid damage and related thyrotoxicosis in type 2 AIT, its withdrawal should ideally be beneficial. On the other hand, due to the long half-life of the drug [80], AMIO discontinuation might prove useless, at least in the short run. A few small studies suggested that continuing AMIO therapy does not reduce the cure rate of AIT patients receiving ATDs, glucocorticoids, or a combination of the two treatments [59, 80, 81]. Likewise, one study showed that continuation of AMIO treatment does not significantly affect the first normalisation of serum thyroid hormone levels in type 2 AIT patients treated with glucocorticoids [82]. However, the final cure time was significantly longer, and the final cure rate was lower in patients taking AMIO, although not reaching a statistical significance, probably due to the small sample size [82]. The observation that AMIO-taking patients achieved euthyroidism later than patients discontinuing AMIO argues against the idea that continuing AMIO therapy is devoid of any effect on the therapeutic outcome. This concept is reinforced by the observation that the recurrence rate of thyrotoxicosis was significantly more frequent in AIT patients continuing AMIO [82]. Furthermore, most patients taking AMIO had more frequently severe cardiac diseases than those discontinuing AMIO. In conclusion, AMIO continuation in type 2 AIT patients is associated with a longer cure time and delayed restoration of euthyroidism [82]. If cardiac conditions are stable and euthyroidism is expected to be restored in a short time (likely < 40 days), AMIO can be safely discontinued and eventually reinstated after euthyroidism restoration; if cardiac conditions are unstable and require AMIO continuation, the drug should not necessarily be withdrawn. In the latter situation, a balance between longer exposure of the heart to thyroid hormone excess and a prompt control of thyrotoxicosis with total thyroidectomy should be considered [65,69,83]. The problem is more complex with type 1 and mixed/indefinite AIT cases. There are no controlled and prospective clinical studies on this issue, but the effects of iodine overload

may last for several months after AMIO discontinuation [2]. In conclusion, endocrinologists often favour AMIO withdrawal, especially in type 1 AIT, if this is not risky for the patient from the cardiological standpoint.

The need to restart AMIO after a previous episode of AIT

Evidence is scarce as to thyroid outcome after reinstatement of AMIO therapy following a previous episode of AIT. Data from the literature suggest that type 2 AIT may progress towards hypothyroidism, either spontaneously or after re-exposure to iodine load [84,85]. Spontaneous progression towards hypothyroidism is in the long term much more frequent after type 2 AIT than after subacute thyroiditis [86]. This may not occur in type 1 AIT, because in this case the thyroid gland is intrinsically abnormal. Accordingly, while a periodical follow-up strategy is suggested in patients with type 2 AIT, prophylactic thyroid ablation (RAI or thyroidectomy) is frequently advised for type 1 AIT. If after restarting AMIO therapy hypothyroidism develops, AMIO should be continued and hypothyroidism should be treated with L-T4.

New drugs: alternative to AMIO?

Although several drugs that structurally resemble AMIO were tested, only dronedarone was registered for treating heart arrhythmias. Dronedarone (marketed as Multaq) is a non-iodinated benzofuran derivative of AMIO. Hence, dronedarone is less lipophilic than AMIO, with a much shorter half-life (24 hours) than AMIO [87]. Dronedarone does not appear to cause any of the thyroid, lung, and neurological adverse effects reported with AMIO. Dronedarone has been the subject of seven randomised controlled phase II/III clinical trials assessing its clinical efficacy in over 7000 patients [87,88]. It has proven to be superior to placebo in terms of rate control among patients with AF (atrial fibrillation) and in the prevention of AF recurrence following cardioversion. However, the only head-to-head comparison with AMIO of 504 patients demonstrated the superiority of AMIO over dronedarone in preventing AF recurrence [89]. Nevertheless, the FDA approved dronedarone on 2 July 2009, as did the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in 2010 [90]. According to the guidelines of European Society of Cardiology from 2012, dronedarone should be avoided in patients with symptomatic heart failure and/or ejection fraction less than 35%, and also in patients with permanent atrial fibrillation. Other, non-registered medications similar to AMIO are Celivarone and Budiodarone. Information on thyroid effects of these drugs is lacking.

Amiodarone-induced hypothyroidism

AIH is relatively more frequent than AIT in iodine-replete areas [91]. In the SAFE-Trial subclinical hypothyroidism, defined as a TSH of 4.5-10 mU/L with normal thyroid hormone levels [28] was detected in 25.8% of patients taking amiodarone, while overt hypothyroidism (TSH > 10 mU/L) occurred in 5% [28]. Apparently there is no clear association between the daily or cumulative doses of AMIO and the occurrence of AIH [92], although some studies suggested that the incidence of AIH decreases to 5-10% after long-term treatment (≥ 1 year) with AMIO [91, 92]. This reduction in prevalence may result from adaptation of the thyroid autoregulatory mechanisms to iodine excess. Chronic autoimmune thyroiditis is the main risk factor for the development and persistence of AIH, and is the likely explanation for the preponderance of AIH in female gender (female-to-male ratio: 1.5:1) [92]. AMIO may accelerate the natural course of chronic autoimmune thyroiditis via iodine- (or amiodarone-) induced thyroid cell damage [43]. The risk of developing AIH is 14-fold higher when a combination of pre-existing thyroid-directed autoantibodies and female gender is present than in men without thyroid autoimmunity [26,92]. Other patients at risk are those who fail to escape from the Wolff-Chaikoff effect and develop permanent hypothyroidism [93]. AIH may, however, spontaneously remit, especially in the absence of underlying thyroid autoimmune disease [94]. According to clinical investigations, the predictors for AMIO-associated hypothyroidism were: baseline serum TSH levels > 1.4 mU/L, left ventricular function < 45%, and diabetes mellitus [95,96]. It should be kept in mind that AMIO treatment *per se*, in the absence of hypothyroidism, is associated with increased TSH levels and lower ft3 levels, bradycardia, and also increased total and LDL cholesterol levels.

Clinical features

Symptoms of AIH are identical to those of AMIO-unrelated primary hypothyroidism, and include dry skin, fatigue, mental sluggishness, weakness, constipation, menorrhagia, and cold intolerance. AIH may worsen ventricular irritability, for example torsades de pointes, if hypothyroidism is sustained or severe. Less commonly, AIH has been associated with acute renal failure, which is reversible after treatment with L-thyroxin and discontinuation of AMIO [27]. Hypothyroidism may develop as soon as 2 weeks or as late as 39 months after institution of AMIO treatment [97].

Diagnosis

Diagnosis of hypothyroidism is usually straightforward and is confirmed by the finding of a persistently high

serum TSH concentration (> 10 mU/L) in combination with a low-normal (subclinical type) or overtly low fT4 [44, 92]. Low serum total T3 or fT3 concentrations are a less reliable indicator of hypothyroidism as they may occur in euthyroid patients during AMIO treatment [26]. Sometimes diagnosis can be troublesome because high serum TSH and low fT4 and especially low fT3 might reflect non-thyroidal illness in patients with severe cardiac or other non-thyroidal disorders [44].

Management

AMIO should be continued at the discretion of the cardiologist, keeping in mind that spontaneous remission of hypothyroidism may occur. Withdrawal of AMIO therapy is far less important in AIH than in AIT. If AMIO treatment is discontinued, the decision to initiate L-thyroxin replacement can be delayed [2]; if thyroid hormone treatment has been started, the dose of L-thyroxin should be adjusted according to maintain serum TSH levels within the normal range [98, 99]. Many patients without pre-existing thyroid disease become euthyroid within 2-4 months after quitting AMIO treatment. Because of AMIO effects on thyroid hormone metabolism, higher doses of T4 may be required [100,101]. Particular caution is warranted to avoid overtreatment, in view of the frequent severe underlying cardiac problems. Treatment with L-thyroxin has no effect on the antiarrhythmic properties of AMIO [102]. The decision concerning treating subclinical hypothyroidism has to be made individually for each patient.

Amiodarone and pregnancy

AMIO has been assigned to pregnancy category D by the FDA. There are no data from controlled human pregnancy studies. AMIO should be given during pregnancy only when there are no alternatives and when the benefits outweigh the risks. AMIO and its metabolites cross the placenta; therefore, in severe cases of heart arrhythmias in the foetus, AMIO may be given. The average umbilical cord to maternal plasma drug concentration ratio ranges from 0.1 to 0.6. While there are numerous reports describing the safety of AMIO during pregnancy, some reports of congenital goitre, hypothyroidism and hyperthyroidism, foetal bradycardia, and growth and psychomotor retardation have also been reported [103–105]. It is recommended that neonates whose mothers were treated with AMIO should have complete thyroid function tests performed; in addition, foetal echocardiography should be considered in all pregnancies exposed to AMIO in the embryonic period. In a review of 64 pregnancies in which AMIO was given to the mother, 11 cases of hypothyroidism were reported, and only 2 newborns had transient hypothyroxinaemia [105]. Neurodevelopment

assessment of the hypothyroid infants showed mild abnormalities, most often reminiscent of Non-verbal Learning Disability Syndrome; however, these features were also reported in some AMIO-exposed euthyroid infants, suggesting that there might be a direct neurotoxic effect of AMIO during foetal life [106]. It seems prudent to advise that foetal/neonatal hypothyroidism be treated, as soon as the diagnosis is made, even in utero, to avoid neurodevelopment abnormalities, although the latter may occur independently of hypothyroidism. Twelve cases with gestational exposure to AMIO were identified in Canada: of six newborns with first-trimester exposure, one had congenital nystagmus with synchronous head titubation, there was one case of transient neonatal hypothyroidism (9%), and one of transient neonatal hyperthyroidism (9%): a fourth child, exposed to AMIO from the 20th week of gestation, had developmental delay, hypotonia, hypertelorism, and micrognathia [107]. AMIO is excreted into human milk, so breast-feeding should not be initiated or should not be continued if the mother is treated with AMIO.

Conclusions

1. AMIO remains a very effective and broadly used antiarrhythmic drug, with high efficacy and safety in patients with heart failure and decreased ejection fraction.
2. Recently developed drugs, similar to AMIO, might be associated with less frequent abnormalities of thyroid function, but also with lower cardiac effectiveness than AMIO.
3. The potential occurrence of thyroid abnormalities/dysfunctions during AMIO administration should not represent a contraindication to its use, if required by cardiac conditions.
4. A common-sense approach to thyroid status assessment before starting AMIO (if treatment is not emergent) and subsequent periodical monitoring of thyroid function allows identification of patients at increased risk of thyroid dysfunction, and facilitate its early detection and treatment.
5. The following tests should be performed before initiating AMIO therapy: serum TSH and fT4, TPOAb, and thyroid US. If possible, patients with decreased serum TSH concentration should undergo further evaluation before AMIO treatment: fT3, TRAb, and thyroid scintigraphy. TSH should be monitored at least every 6 months during AMIO therapy and 6-12 months after discontinuing therapy.
6. AIT remains a diagnostic and therapeutic challenge for the physician. Identification of different subtypes may be difficult and is often imprecise. The difficulty in the initial assessment may hamper a correct therapeutic approach.

7. First-line treatment of AIT is generally medical. When a clear-cut diagnosis of type 1 AIT is made, thioamides are the first-line treatment; if type 2 AIT is diagnosed, glucocorticoids are the treatment of choice. In mixed/indefinite forms, combination therapy should be initiated. However, if rapid restoration of euthyroidism is necessary and the general conditions of the patient might further deteriorate due to uncontrolled thyrotoxicosis, total thyroidectomy is a valid therapeutic option.
8. The decision of whether to continue or withdraw AMIO in AIT remains complex. Due consideration must be given to the benefit of AMIO in life-threatening arrhythmias and the harmful prolonged exposure to thyroid hormone excess.
9. Diagnosis of hypothyroidism is usually straightforward, but biochemical changes related to non-thyroidal illness (low T3 syndrome) and not reflecting hypothyroidism should be taken into account. Occurrence of AIH does not require AMIO withdrawal.

References

1. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 300–305.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240–254.
3. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312–1322.
4. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 115–126.
5. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563–568.
6. Zosin I, Balaš M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Pol J Endocrinol* 2012; 63: 2–9.
7. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706–714.
8. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R et al. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment. *Endocrinology* 2010; 151: 5961–5970.
9. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR et al. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106: 840–847.
10. Nattel S, Talajic M, Fermini B et al. Amiodarone: pharmacology, clinical actions and relationships between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 266–280.
11. Melmed S, Nademane K, Reed AW et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 997–1001.
12. Koehn RJ. Regulation of type I iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid* 2005; 15: 835–840.
13. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29: 898–938.
14. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: A case series and brief review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1548–1554.
15. Krenning EP, Docter R, Bernard B et al. Decreased transport of thyroxine (T₄), 3,3',5-triiodothyronine (T₃) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT₃) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett* 1982; 140: 229–233.
16. Bakker O, van Beeren HC, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a non-competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone beta 1-receptor protein. *Endocrinology* 1994; 134: 1665–1670.
17. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. 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.
18. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:59–64.
19. Honegger UE, Zuehlke RD, Scuntaro I et al. Cellular accumulation of amiodarone and desethylamiodarone in cultured human cells. Consequences of drug accumulation on cellular lipid metabolism and plasma membrane properties of chronically exposed cells. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 349–356.
20. Goldschlager N, Epstein A, Naccarelli G et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741–1748.
21. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF et al. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 695–702.
22. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26: 704–728.
23. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Amiodarone decreases gene expression of low density lipoprotein receptor at both the mRNA and the protein level. *Metabolism* 1998; 47: 1052–1057.
24. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994; 134: 2277–2282.
25. Fiorini A. Monitoring thyroid function status in elderly patients on amiodarone. *Malta Med J* 2006; 18: 19–24.
26. Newman CM, Price A, Davies DW et al. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79: 121–127.
27. Harjai K, Licata A. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63–73.
28. Batchelor EL, Tang XC, Singh BN et al., SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007; 120: 880–885.
29. Grabczak EM, Zielonka TM, Wiwala J et al. Amiodarone induced pneumonitis and hyperthyroidism: case report. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 524–529.
30. Żach M, Kryjan K, Ambroziak U et al. Nacząynność tarczycy po podaniu środków cieniujących zawierających jod. *Kardiologia* 2013; 71: 752–756.
31. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34–41.
32. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism: Assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy with propyluracil and perchlorate. *Aust NZ J Med* 1988; 18: 37–44.
33. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L et al. The onset time of Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol* 2014;171: 363–368. doi: 10.1530/EJE-14-0267.
34. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone: A common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26: 158–171.
35. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E et al. Proportion of the type I and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 533–537.
36. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery* 1993; 114: 1114–1119.
37. Conen D, Melly L, Kaufmann C et al. Amiodarone induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2350–2355.
38. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and the review of the literature. *Postgrad Med J* 1980; 56: 356–358.
39. Lu Y, Won KA, Nelson BJ et al. Characteristic of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 947–952.
40. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z et al. Complex-drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 107–113.
41. Tomisti L, Del Re M, Bartalena L et al. Effects of amiodarone, thyroid hormones and CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin metabolism: a review of the literature. *Endocr Pract* 2013; 19: 1043–1049.
42. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529–2535.
43. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour flow-Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 33–38.
44. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L et al. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 340–348.
45. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 643–648.
46. Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 423–429.
47. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E et al. Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol Invest* 2003; 26: 635–640.
48. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 541–545.

49. Yiu KH, Jim MH, Siu CW et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 154: 533.
50. Leung PM, Quinn ND, Belchetz PE. Amiodarone induced thyrotoxicosis: not a benign condition. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 44–46.
51. Leger AF, Massin JP, Laurent MF et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases. *Eur J Clin Invest* 1994; 14: 449–455.
52. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2930–2933.
53. Food and Drug Administration (2010). Propylthiouracil tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm209256.htm>
54. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 511–519.
55. Franklyn JA, Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 662–666.
56. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556–562.
57. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757–3762.
58. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1114–1117.
59. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC et al. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275–1277.
60. Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 812–818.
61. Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 650–651.
62. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K et al. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Intern Med J* 2004; 34: 369–370.
63. Babic BK, Ljubic D, Brnic D et al. The Role of Plasmapheresis in the Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Dialys Transplant* 2007; 36: 227–229.
64. Kostecka-Matyja M, Motyka M, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Urgent thyroidectomy in a patient with severe amiodarone-induced hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2011; 0. Launching issue: 174, abstr. P245.
65. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Is there a place for surgery? *World J Surg* 1993; 17: 622–626.
66. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004; 28: 1083–1087.
67. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006; 30: 1957–1961.
68. Lorberboym M, Schachter P. Drug-induced thyrotoxicosis: the surgical option. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 79–82.
69. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg* 1998; 22: 537–542.
70. Franzese CB, Fan CY, Stack BC Jr. Surgical management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 565–570.
71. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006; 30: 1957–1961.
72. Pierret C, Tourtier JP, Pons Y et al. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for preoperative medical preparation? *J Laryngol Otol* 2012; 126: 701–705.
73. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3515–3521.
74. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 433–438.
75. Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30: 209–214.
76. Gursoy A, Tutunacu NB, Gencoglu A et al. Radioactive iodine in the treatment of type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc* 2008; 100: 716–719.
77. Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 810–811.
78. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C et al. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:133–134.
79. Kaminski G, Jaroszuk A, Zybek A et al. The calcium-phosphate balance, modulation of thyroid autoimmune processes and other adverse effects connected with thyroid arterial embolization. *Endocrine* 2013; 46: 292–299.
80. Uzan L, Guignat L, Meune C et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf* 2006; 29: 231–236.
81. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:735–751.
82. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3374–3380.
83. Farwell AP, Abend SL, Huang SK et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990; 263: 1526–1528.
84. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. *Arch Intern Med* 1993; 153: 886–892.
85. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 1273–1277.
86. Bogazzi F, Dell'Unto E, Tanda ML et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 694–699.
87. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY et al. Dronedronarone: an overview. *Ann Med* 2012; 44: 60–72.
88. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Kober L. Efficacy and safety of dronedronarone: a review of randomized trials. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 189–199.
89. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597–605.
90. NICE (2010) Dronedronarone for the treatment of nonpermanent atrial fibrillation. NICE technology appraisal 197. Available at: www.nice.org.uk/guidance/TA197.
91. Martino E, Aghini LF, Bartalena L et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2722–2726.
92. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507–511.
93. Tedelind S, Larsson E, Johanson C et al. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate-and iodine-independent mechanism. *Endocrinology* 2006; 147: 2936–2943.
94. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS et al. Amiodarone-induced hypothyroidism. A common complication of prolonged therapy: a report of eight cases. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1016–1019.
95. Ahmed S, Van Gelder IC, Weisfeld AC et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 388–394.
96. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 227–237.
97. Nademanee K, Singh BN, 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.
98. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725–1735.
99. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med* 2001; 344: 501–509.
100. Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring. *Am Fam Phys* 2003; 68: 2189–2196.
101. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 175–184.
102. Polikar R, Goy JJ, Schlapfer J et al. Effect of oral triiodothyronine during amiodarone treatment for ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1986; 58: 987–991.
103. Pavan-Senn CC, Nesi-Franca S, Pelaez J et al. Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy — two cases report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 126–30.
104. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004; 24: 397–399.
105. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–130.
106. Magee LA, Nulman I, Rovet JF et al. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 261–265.
107. Magee LA, Downar E, Sermer M et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1307–1311.

Polish version

Wstęp

Amiodaron (AMIO) jest jednym z najpowszechniej stosowanych leków antyarytmicznych [1]. Amiodaron należy do III klasy leków antyarytmicznych, po raz pierwszy opisany około 40 lat temu jako lek rozszerzający naczynia wieńcowe [1]. Jego właściwości antyarytmiczne zostały poznane w 1968 roku, zaś Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła lek do stosowania w nawracających, zagrażających życiu komorowych zaburzeniach rytmu serca w 1985 roku [2, 3]. Aktualnie AMIO jest stosowany w wielu arytmiiach, zarówno komorowych, jak i nadkomorowych, mimo że zalecenia FDA nie zmieniły się od 1985 roku.

Wpływ AMIO na funkcję tarczycy i metabolizm hormonów tarczycowych

Nadmiar jodu

Amiodaron jest pochodną benzofuranu, zawiera około 37% jodu, zaś strukturalnie wykazuje duże podobieństwo do hormonów tarczycowych [4, 5]. Pacjent, który otrzymuje dziennie standardową dawkę leku (200 mg) dostaje 75 mg jodu organicznego na dobę, co znacznie przewyższa zalecaną dobową podaż jodu (150–200 µg). Metabolizm leku powoduje, że każdego dnia uwalnia się około 6 mg wolnego jodu [6, 7]. Nie jest jasne, czy AMIO samodzielnie, czy poprzez główny metabolit desetylamiodaron (DEA) wpływa na zmianę funkcji tarczycy. Desetylamiodaron powstaje w wyniku metabolizmu AMIO poprzez cytochrom P4503A (CYP3A), obydwie cząsteczki wykazują długi okres półtrwania, pomiędzy 40–58 dni i 36–61 dni, odpowiednio [8–10]. Lek kumuluje się w wielu tkankach i narządach organizmu, takich jak: tkanka tłuszczowa, wątroba, płuca, rzadziej w nerkach, sercu, mięśniach szkieletowych, tarczycy i mózgu [11]. Zdrowa tarczyca odpowiada na nadmiar jodu zahamowaniem syntezy hormonów tarczycowych (efekt Wolff-Chaikoff). Następnie w prawidłowej tarczycy występuje efekt ucieczki od efektu Wolffa-Chaikoffa (*escape phenomena*).

Zahamowanie konwersji T4 do T3

Powszechnie wiadomo, że przynajmniej częściowo efekt AMIO na tarczycę wynika z działania odpowiednich dejodynaz [12, 13]. Amiodaron hamuje dejodynację tyroksyny (T4) poprzez hamowanie aktywności 5-dejodynazy (D1 i D2). Prowadzi to do zmniejszenia powstawania trójiodotyroniny (T3) z T4, zmniejszenia usuwania odwrotnej T3 (rT3), a w konsekwencji kumulację rT3 [14].

Podobieństwo do T3

Budowa chemiczna AMIO i DEA jest podobna do struktury T3 i niektóre efekty leku mogą być wynikiem zahamowania transportu hormonów tarczycowych przez błonę komórkową [15] i/lub bezpośredniego łączenia się z receptorem dla hormonów tarczycowych [16, 17], prawdopodobnie również z zależnej od receptora tarczycowego (TR) transkrypcji genów [18]. Dodatkowo, DEA jest niekompetycyjnym inhibitorem wiązania receptora (TR) β z hormonem tarczycowym (T3) [19]. Opisane powyżej zjawiska są przyczyną występowania efektów podobnych do niedoczynności tarczycy u pacjentów leczonych AMIO i pozostających w eutyreozie, włączając w to przejściowy wzrost TSH w surowicy [20]. Leczenie AMIO zmniejsza ekspresję genów wrażliwych na hormony tarczycowe, powodując *down-regulation* genów mięśnia serca, takich jak SERCA2A (*sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase-2*), gen łańcucha ciężkiego miozyny (α MHC) oraz zwiększa aktywność β MHC. Wszystkie te zjawiska są obserwowane w niedoczynności tarczycy [21, 22]. Dodatkowo zmniejszenie aktywności wątrobowego receptora dla LDL prowadzi do zwiększenia stężenia cholesterolu w surowicy krwi [23].

Destrukcja tyreocytów

Amiodaron i DEA mają również bezpośredni toksyczny efekt na komórki tarczycowe, chociaż nadmiar jodu *per se* może być także odpowiedzialny za cytotoksyczność [24].

Zmiany stężeń hormonów tarczycowych podczas leczenia AMIO

Tyreotropina jest pierwszym hormonem, którego wartość zmienia się, jego wartości wzrastają w ciągu 48 godzin i osiągają średnio 2,7-krotnie wyższą wartość od normalnej około 10 dnia leczenia [25]. Od początku terapii pojawia się efekt Wolffa-Chaikoffa, co powoduje obniżenie stężenia T4 i T3, jednak później (ok. 2 tygodnie) zaczyna pojawiać się efekt ucieczki. Wtedy pojawia się wczesny wzrost stężenia T4, rT3 i wolnej frakcji T4, który osiąga szczyt po 10 tygodniu leczenia [11]. Przeciwnie, w tym samym czasie wartości T3 obniżają się. W ciągu 3 miesięcy leczenia ustala się stałe stężenie w surowicy krwi dla całkowitej i wolnej frakcji T4 oraz rT3, pozostają one w górnym przedziale normy lub nieznacznie podwyższone. Wartości T3 mają tendencję do utrzymywania się w dolnych granicach normy po 3 miesiącach leczenia, zaś TSH w górnym przedziale normy. Podczas długotrwałej terapii AMIO może pojawić się obniżenie wartości TSH [2] (tab. I).

Tabela I. Zmiany stężeń hormonów tarczycowych u pacjentów w eutyreozie podczas terapii AMIO

Stężenie hormonów w surowicy	Wczesne efekty (< 3 miesięcy)	Późne efekty (> 3 miesięcy)
ft4 and TT4	↑ 50%	↑ 20–40% od wartości podstawowych (może nieznacznie przekraczać normę)
T3	↓ 15–20%	Pozostaje niskie/niskie prawidłowe
TSH	↑ 20–50%, przejściowy	Prawidłowe

Działania niepożądane długotrwałej terapii AMIO

Długotrwałe stosowanie AMIO może wiązać się z wieloma działaniami niepożądanymi (tab. II) [26]. Większość pacjentów pozostaje w eutyreozie podczas leczenia AMIO, u około 15–20% rozwijają się zaburzenia funkcji tarczycy, które mogą przebiegać od postaci bezobjawowych do pełnoobjawowej choroby, zarówno niedoczynności indukowanej AMIO (AIH, *amiodarone-induced hypothyroidism*), jak i nadczynności tarczycy (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) [27]. Zaburzenia funkcji tarczycy mogą pojawić się w dowolnym momencie podczas leczenia [28]. Kontrola parametrów tarczycowych jest konieczna przed włączeniem leczenia, okresowo podczas leczenia oraz do 6–12 miesięcy po zakończonym leczeniu.

Należy również pamiętać o pozatarczycowych działaniach ubocznych AMIO (tab. II), ponieważ w szczególności powikłania płucne i wątrobowe mogą pogarszać przebieg AIT [29].

Kontrola hormonalna podczas leczenia AMIO

Podstawowe badania powinny obejmować:

- TSH i ft4 (i ft3, jeżeli konieczne)
- przeciwciała przeciw-tarczycowe anty-TPO i anty-TG

— USG tarczycy (US). Chociaż większość towarzyszy endokrynologicznych nie zaleca rutynowego wykonywania badania USG, badanie to jest pomocne w krajach z dużą częstością występowania wola guzowatego, może również sugerować lub potwierdzić obecność autoimmunizacyjnej choroby tarczycy.

Pacjenci z obniżonym/zahamowanym TSH powinni mieć wykonane dodatkowe badania diagnostyczne — przeciwciała przeciw receptorowi dla TSH (TRAb) oraz scyntyografię tarczycy [30]. U pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy spowodowaną obecnością toksycznego wola guzowatego lub chorobą Gravesa i Basedowa należy rozważyć ablację tarczycy (radiojod lub usunięcie tarczycy), przed rozpoczęciem leczenia AMIO, jeśli jest to możliwe. Podczas leczenia AMIO należy kontrolować funkcję tarczycy przynajmniej co 6 miesięcy. Zaleca się kontrolę funkcji tarczycy przed włączeniem leczenia AMIO oraz 1 miesiąc i 3 miesiące po włączeniu leczenia, następnie w trakcie trwania terapii AMIO w odstępach co 3–6 miesięcy. Nie jest zalecana kontrola przeciwciał przeciw-tarczycowych w trakcie leczenia AMIO, ponieważ terapia AMIO nie wiąże się z pojawieniem się autoimmunizacyjnej choroby tarczycy.

Nadczynność tarczycy indukowana AMIO

Nadczynność tarczycy indukowana AMIO występuje 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet [31]. Nad-

Tabela II. Działania niepożądane terapii AMIO

Narząd	Częstość	Działania niepożądane
Endokrynne — tarczyca	15–20%	Nieprawidłowe wyniki testów tarczycowych, niedoczynność, nadczynność
Układ sercowo-naczyniowy	< 10%	Bradykardia (5%), wydłużenie QT, bloki serca, rzadko (< 1%) <i>torsades de pointes</i>
Układ oddechowy	1–17%	Lipidowe zapalenie płuc (zwykle bezobjawowe), efekt toksyczny pod postacią pneumonitis (0,1–1,6%) (przewlekły kaszel, trudności z oddychaniem i nacieki śródmiąższowe w RTG), bardzo rzadko zespół niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS)
Skóra	≤ 75%	Wrażliwość na słońce (25–75%), ciemnoszara pigmentacja (< 10%), łysienie (< 10%)
Wątroba	≤ 30%	Nieprawidłowości w testach wątrobowych (< 30%), zapalenie wątroby, marskość (< 3%)
Układ nerwowy	3–35%	Drżenie, problemy z pamięcią, poznawcze. Czuciowo-ruchowa polineuropatia (≤ 1%) zlokalizowana głównie dystalnie, zapalenie i neuropatia nerwu wzrokowego (≤ 1%)
Oczy	≤ 100%	Oczy (≤ 100%), mikrodepozyty rogowki (100%) — odwracalne po zakończeniu leczenia. Zapalenie i neuropatia nerwu wzrokowego

Tabela III. Różnicowanie 1 i 2 typu AIT

	Typ 1 AIT	Typ 2 AIT
Obecność wcześniejszej patologii tarczycy	Tak	Nie (małe wole może być obecne)
Mechanizm	Nadmierna produkcja hormonów tarczycowych (prawdziwa nadczynność tarczycy)	Destrukcja tarczycy (zapalenie tarczycy z rozpadem)
Występowanie	Częściej obecne na terenie niedoboru jodu	Częściej obecne na terenach z wystarczającą podażą jodu
Okres przyjmowania amiodaronu	Zwykle krótszy (< 1–2 lat)	Zwykle dłuższy (> 2 lat)
Morfologia tarczycy	Wole wieloguzkowe lub rozlane	Okazjonalnie małe wole
Wychwyty jodu	Niski/prawidłowy/zwiększony	Niski/brak
MIBI	Retencja znacznika w tarczycy	Brak wychwyty
Stosunek T4/T3	Zwykle < 4	Zwykle > 4
Przeciwciała przeciw-tarczycowe/TRAb	Obecne w chorobie Gravesa-Basedowa	Zwykle nieobecne
Samoistna remisja	Brak	Możliwa
USG tarczycy	Obecność guzków lub wole rozlane	Prawidłowa (hipoechogeniczna)/małe wole
Badanie z użyciem Dopplera	Zwiększone unaczynienie	Brak unaczynienia
Preferowany rodzaj terapii	Leczenie przeciw-tarczycowe	Steroidy
Następową niedoczynność tarczycy	Raczej nie	Możliwe
Późniejsze leczenie choroby tarczycy	Prawdopodobne	Nie

czynność tarczycy indukowana AMIO zwykle występuje po kilku miesiącach leczenia AMIO, ale może też wystąpić w ciągu kilku początkowych tygodni leczenia [32]. Początek AIT zależy od typu AIT, krótszy jest w przypadku typu 1 niż w typie 2 (patrz poniżej) [33]. Objętość tarczycy również wpływa na czas wystąpienia AIT [33]. Z powodu długiego okresu półtrwania AMIO, AIT może również pojawić się kilka miesięcy po zakończeniu leczenia [34]. Wyróżniamy dwa główne typy AIT. Typ 1 AIT występuje u pacjentów z wcześniejszą patologią tarczycy, taką jak wole guzowate czy utajona choroba Gravesa-Basedowa. U tych chorych nagłe obciążenie jodem spowodowane stosowaniem AMIO, może wyzwolić zwiększoną syntezę hormonów w gruczole tarczycy i wywołać jawną nadczynność tarczycy (efekt Jod-Basedow) [26].

Typ 2 AIT pojawia się u pacjentów z prawidłową lub nieznacznie powiększoną tarczycą i wynika bezpośrednio z toksycznego działania AMIO (lub jodu), wywołując zapalenie tarczycy z rozpadem [24]. Badanie histopatologiczne tkanki tarczycowej może potwierdzić obecność procesu zapalnego, nacieki histiocytów oraz włóknienie [35]. Zdarza się, że różnicowanie obu typów AIT jest trudne. W niektórych przypadkach oba typy AIT oraz patomechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie choroby mogą współistnieć u jednego chorego, taki typ nazywamy mieszanym lub niezdefiniowanym (tab. III).

W ciągu ostatnich 20 lat trend dotyczący występowania typów AIT zmienił się. Aktualnie typ 2 występuje częściej, jest to około 90% wszystkich przypadków AIT.

Nie do końca znane są przyczyny tego stanu, należy wziąć pod uwagę fakt, że pacjenci kwalifikowani do leczenia AMIO są dokładnie badani w kierunku występowania chorób tarczycy w porównaniu z tym co było w przeszłości [35].

Kliniczne objawy AIT

Większość objawów AIT jest podobna do tych występujących w nadczynności tarczycy o innej etiologii i obejmują spadek masy ciała, nietolerancję ciepła, męczliwość, osłabienie siły mięśniowej, biegunki, skąpe miesiączkowanie, nerwowość i kołatanie serca. Dodatkowo u chorych z AIT mogą występować następujące objawy:

- AIT często występuje u osób starszych, u osób tych może występować apatia, spadek apetytu czy depresja [36]. U chorych powyżej 60. roku życia ponad 50% może mieć typowe objawy nadczynności tarczycy, przy czym dominuje spadek masy ciała;
- nawrót lub zaostrzenie choroby serca lub arytmii podczas leczenia AMIO u chorych, u których wcześniej choroba serca była dobrze kontrolowana może być pierwszym objawem AIT [37, 38];
- wielu chorych z migotaniem przedsionków jest leczonych lekami przeciwkrzepliwymi, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Warfaryna hamuje syntezę czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, VII, IX i X). W nadczynności tarczycy farmakokinetyka warfaryny nie zmienia się, jednak zwiększa się degradacja czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, co nasila efekty

działania warfaryny. Uważa się, że niewyjaśniona zwiększona wrażliwość na warfarynę oraz konieczność zmniejszenia jej dawki pozwala podejrzewać nadczynność tarczycy [39, 40]. Amiodaron może wpływać na metabolizm warfaryny *per se*, niezależnie od nadczynności tarczycy; obecność zaburzeń genetycznych wpływających na metabolizm warfaryny (CYP2C9*3/*3, VKORC1*3/*3) może dodatkowo zwiększać ryzyko przedawkowania leku [41]. Leczenie warfaryną u chorych z AIT powinno być wprowadzane powoli, zaczynając od małych dawek leku;

- niezależnie od stężenia hormonów tarczycowych, przebieg AIT może być skąpoobjawowy, szczególnie na początku choroby. Skąpoobjawowy przebieg choroby może być przyczyną pomyłek diagnostycznych. Przebieg taki może wynikać z fizjologicznego działania AMIO, takiego jak: antagonistyczny efekt na receptory β -adrenergiczne, hamowanie dejodynacji T4 do T3, blokada wiązania hormonów tarczycowych do receptora T3 w sercu.
- z drugiej strony, AIT może charakteryzować się bardzo ciężkim przebiegiem, szczególnie u osób młodych, u których kliniczna manifestacja jest identyczna jak w przypadku spontanicznej nadczynności tarczycy [25, 31, 42].

Różnicowanie nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem

Większość ośrodków wyróżnia dwa główne typy AIT, ponieważ ich leczenie i przebieg znacząco się różnią [42]. Niektóre ośrodki zalecają leczenie wszystkich chorych z AIT w ten sam sposób, zaczynając od metimazolu (MMI) i steroidów; takie postępowanie wymaga sprawdzenia w różnych populacjach (np. odnośnie spożycia jodu). Zahamowane TSH i podwyższone fT4 oraz fT3 występują w obu typach AIT i nie różnicują typu choroby. Zwiększony (> 4) stosunek T4/T3 jest bardziej charakterystyczny dla zapalenia tarczycy z rozpadem [43], ale nie jest istotnie pomocne w indywidualnych przypadkach chorych z AIT, ponieważ w chorobie tej fT4 jest zwykle wyższe od fT3 i wynika to z hamowania dejodynazy D1 [35]. Poszukiwanie typowych przeciwciał (szczególnie przeciwko receptorowi dla TSH) jest wskazane u pacjentów, u których podłoża choroby leży najpewniej choroba Gravesa-Basedowa [2]. Tylko 8% pacjentów z typem 2 AIT ma obecne przeciwciała przeciw tarczycowe w badaniach laboratoryjnych. U pacjentów w eutyreozie, z utajonym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, AMIO może wywołać proces rozpadu tarczycy, prowadząc do rozwoju typu 2 AIT [35, 44]. Oznaczanie innych wskaźników, takich jak interleukina-6, białko C-reaktywne, tyreoglobulina nie jest użyteczne w praktyce klinicznej [45]. Wychwyty

jodu (RAIU) zwykle jest niski w typie 1 AIT, ale może być prawidłowy lub podwyższony z powodu obecności autonomicznej tkanki tarczycowej. Przeciwnie, w typie 2 wychwyty jest bardzo niski lub całkowicie zahamowany z powodu rozpadu i zniszczenia tkanki tarczycowej [26]. Wyniki dotyczące RAIU różnią się zależnie od publikacji, prawdopodobnie z powodu różnic w kwalifikacji chorych do badań oraz obecności czynników wpływających na wychwyty jodu (np. spożycie jodu), co ostatecznie mogło wpłynąć na wyniki [44].

Ostatnio, scyntygrafia tarczycy z użyciem [^{99m}Tc]2-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) była proponowana jako badanie potencjalnie pomocne w różnicowaniu typów AIT [46]. W jednym badaniu stwierdzono obecność wychwyty znacznika w typie 1 AIT, co sugeruje nadczynność tkanki tarczycowej, podczas gdy w typie 2 nie stwierdzono obecności wychwyty MIBI; 4 pacjentów z nieokreślonym typem AIT miało również nieznaczny, przetrwały wychwyty MIBI oraz szybkie wypłukiwanie znacznika [46]. Mimo obiecujących wyników, badanie wymaga oceny większej grupy chorych i nie jest jeszcze stosowane w praktyce klinicznej.

Badanie USG tarczycy często wykazuje obecność wola, obniżoną echogeniczność i/lub zmiany ogniskowe w typie 1 AIT, zaś w typie 2 AIT obraz tarczycy w badaniu USG jest zwykle prawidłowy lub może występować niewielkie wole. Jednak tradycyjna sonografia nie daje informacji dotyczących czynności gruczołu, zaś obecność wola/guzków nie zawsze przesądza o mechanizmie AIT. Ultrasonografia z użyciem Dopplera może ujawnić prawidłowy/zwiększony przepływ (w gruczole nadczynnym) w większości przypadków AIT typu 1 lub zmniejszony/brak przepływu (rozpad gruczołu) w 2 typie AIT [47, 48]. Ocena tarczycy w badaniu USG jest niezbędna dla prawidłowego rozpoznania.

Różnicowanie między oboma typami AIT jest ważne, ponieważ ma bezpośredni wpływ na postępowanie z chorym. Zastosowanie kilku narzędzi diagnostycznych poprawia różnicowanie AIT, ale niekiedy może być zawodne.

Postępowanie w nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem

Nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem niesie za sobą 3-krotnie większe ryzyko ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych niż u osób w eutyreozie, z tego powodu najważniejsze jest szybkie włączenie odpowiedniego leczenia [38, 49, 50]. Decyzja dotycząca kontynuowania lub zaprzestania stosowania AMIO jest trudna i nie ma w tym względzie jednoznacznego konsensusu. Przy podejmowaniu decyzji z jednej strony należy brać pod uwagę pozytywny efekt AMIO na zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca,

z drugiej strony należy również pamiętać, że AMIO ma długi okres półtrwania (dlatego brak jest natychmiastowej poprawy w zakresie czynności tarczycy po jego odstawieniu), oraz dodatkowo zmniejsza on konwersję T4 do T3. Z tego powodu po odstawieniu AMIO może się pojawić zaostrzenie objawów sercowych oraz nasilenie objawów nadczynności tarczycy [38, 51].

Istotne jest również, że DEA wiąże się z wewnątrz-komórkowym receptorem dla T3 i działa jako antagonistą T3, stąd kontynuowanie stosowania AMIO i leczenie lekami przeciwtarczycowymi (ATDs) może być jedyną opcją u niektórych chorych [19].

Typ 1 AIT

Postępowanie w typie 1 AIT jest oparte na stosowaniu leków przeciwtarczycowych (ATD), szczególnie metamizolu (MMI), w celu blokowania syntezy hormonów tarczycowych [14, 50, 52]. U pacjentów leczonych AMIO, tarczyca zawiera ogromne ilości jodu i jest oporna na stosowanie ATD. Odpowiednio, bardzo duże dawki początkowe metamizolu (nawet do 60 mg/d.) mogą być konieczne. Propylotiouracyl (PTU) kiedyś był lekiem szczególnie zalecanym, gdyż hamuje aktywność 5' dejodynazy. Ostatnio jednak FDA wydała ostrzeżenie dotyczące potencjalnego toksycznego działania PTU na wątrobę [53]. Pacjenci otrzymujący duże dawki MMI powinni być ostrzegani przed potencjalnymi działaniami niepożądanymi, głównie dotyczącymi działania supresyjnego na szpik. Aby zwiększyć wrażliwość tarczycy i jej odpowiedź na tionamidy zaleca się stosowanie nadchloranu sodu lub potasu, który zmniejsza wychwyt jodu przez tarczycę, jest stosowany 2–6 tygodni. Zaleca się stosowanie dawek nie większych niż 1 g/dobę, co wystarcza. Stosowanie dawek nieprzekraczających 1 g/dobę jest wystarczające u większości pacjentów w celu zminimalizowania działań niepożądanych, zwłaszcza na nerki i szpiku kostny [7]. Glukokortykoidy są zalecane w ciężkich i mieszanych przypadkach.

Radykalne leczenie, poprzez zastosowanie leczenia radiojodem (z wyboru) lub zabieg operacyjny po uzyskaniu kontroli w typie 1 AIT jest zwykle zalecane. Termin leczenia zależy od ciężkości nadczynności tarczycy, odpowiedzi na leki, RAIU oraz zaleceń prowadzącego endokrynologa. Radykalne leczenie nadczynności tarczycy pozwala na ponowne włączenie AMIO, jeśli byłoby to konieczne, bez ryzyka nawrotu nadczynności tarczycy.

Typ 2 AIT

Jeżeli po stwierdzeniu wystąpienia AIT typu 2 AMIO nie jest kontynuowany to większość pacjentów uzyskuje eutyreozę w ciągu 3–5 miesięcy od zaprzestania stosowania leku [44, 54]. Niektórzy pacjenci mogą przejść

w niedoczynność tarczycy [54]. Typ 2 AIT może ulec samoistnemu wyleczeniu, dlatego niektórzy autorzy sugerowali, że kontynuowanie AMIO nie wpływa na skuteczność leczenia glikokortykoidami [55]. Te ostatnie są konieczne u większości chorych z jawną nadczynnością tarczycy. Początkowa dawka prednizonu wynosi od 0,5 do 0,7 mg/kg masy ciała na dobę, dawka powinna być stopniowo zmniejszana i odstawiona zwykle po 3 miesiącach stosowania [2]. Odpowiedź na leczenie jest natychmiastowa, połowa pacjentów jest wyleczona w ciągu 4 tygodni [56]. W niektórych przypadkach odpowiedź na leczenie może być opóźniona, najpewniej w wyniku mieszanej etiologii choroby. Używając matematycznego modelu, można przewidywać pojawienie się eutyreozy po średnio 40 dniach leczenia [56]. Tionamidy nie są lekami pierwszego rzutu w typie 2 AIT, ponieważ mechanizm choroby nie jest zależny od zwiększonej syntezy hormonów. Ostatnie badania retrospektywne wśród chorych z typem 2 AIT pokazują, że po około 6 tygodniach terapii więcej niż 85% pacjentów leczonych ATD było nadczynnych, w porównaniu z jedynie 24% leczonych prednizonem [57]. Dalsza obserwacja tych pacjentów jest konieczna, ponieważ choroba może nawrócić i leczenie będzie ponownie konieczne [14, 50]. U 17% pacjentów może rozwinąć się niedoczynność tarczycy, zależny od rozległości i nasilenia rozpadu tarczycy [44]. W większości przypadków, biochemiczne i kliniczne ustępowanie tyreotoksykozy rozpoczyna się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii [52]. Kwas jopanowy jest doustnym związkem kontrastowym stosowanym do badań radiologicznych z użyciem kontrastu, jego dodatkową cechą jest hamowanie aktywności dejodynazy 2. W wyjątkowych sytuacjach jest stosowany przez krótki czas w stanach nadczynności tarczycy w celu szybszej kontroli tyreotoksykozy [58]. Z powodu wystąpienia efektu ucieczki i nawrotu nadczynności tarczycy długoterminowe stosowanie kwasu jopanowego lub innych środków kontrastowych zawierających jod nie jest zalecane. Prednizon jest lekiem skuteczniejszym od kwasu jopanowego, ale może on być zastosowany w typie 2 AIT, jeśli potrzebna jest szybka kontrola choroby, jak to ma miejsce w sytuacji wskazań do pilnej tyreoidektomii [58].

Mieszany/nieokreślony typ AIT

W typie mieszanym/nieokreślonym AIT lub jeśli diagnoza jest niepewna uzasadnione jest rozpoczęcie terapii łączonej: metamizolem w dawce 40–60 mg/dobę i prednizonem 40–50 mg/dobę, aby uniknąć opóźnienia w uzyskaniu eutyreozy. Wystąpienie szybkiej poprawy przemawia za typem 2 i powinno zostać rozważone odstawienie MMI. Słaba odpowiedź na leczenie wskazuje na typ 1 choroby. Wtedy zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu i kontynuowanie leczenia

MMI. Wymagana jest ścisła obserwacja. Nadchlorań, leczenie radiojodem (jeśli możliwe) lub zabieg chirurgiczny powinny zostać rozważone, jeśli odpowiedź na prowadzone leczenie nie jest wystarczająca [59]. Indukowane jodem zapalenie tarczycy z rozpadem może wystąpić również u pacjentów z wolem, co czyni różnicowanie typu 1 od mieszanego/nieokreślonego bardzo trudnym. W tych przypadkach wielu ekspertów zaleca leczenie chorych z użyciem ATD i glikokortykoidów od samego początku [60].

Niektórzy eksperci obawiają się stosowania glikokortykosteroidów u pacjentów z chorobami serca, dlatego zasugerowano rozpoczęcie terapii od tiamidów przez co najmniej miesiąc, a steroidy dołączyć tylko wtedy, gdy odpowiedź na leczenie jest słaba lub nie występuje [61]. W opinii autorów artykułu strategia ta może okazać się szkodliwa u pacjentów z ciężkimi chorobami serca, u których czynność tarczycy powinna być niezwłocznie wyrównana.

Opcje terapeutyczne u pacjentów z ciężką postacią AIT

Plazmafereza

Skuteczność plazmaferezy jest, ogólnie mówiąc, kontrowersyjna [1]. Procedura ta jest rzadko stosowana z powodu nietrwałych efektów i wysokich kosztów. Sugerowano, że zadowalających efektów. Plazmafereza pozwala na szybkie usunięcie nadmiaru jodu i hormonów tarczycy z krwioobiegu. Plazmafereza może również odgrywać rolę przed tyreoidektomią u chorych z ciężką postacią AIT, którzy są oporni na intensywną terapię farmakologiczną, a być może również u pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia AMIO [62, 63]. W naszej opinii, niestabilni hemodynamicznie chorzy mają złe rokowanie związane z zabiegiem plazmaferezy, szczególnie gdy niewydolność serca pogarsza się. Związane to jest ze zbyt długą ekspozycją na nadmiar hormonów tarczycy i innymi niepożądanymi działaniami AMIO, głównie z toksycznym wpływem na płuca. W Klinice Endokrynologii w Krakowie jeden chory z ciężką postacią AIT został poddany zabiegowi plazmaferezy i zmarł z powodu niewydolności oddechowej [64].

Całkowite usunięcie tarczycy

Całkowite wycięcie tarczycy nie jest leczeniem pierwszego rzutu w AIT, szczególnie u pacjentów z ciężkimi chorobami serca. Jednak postępowanie to może okazać się konieczne u pacjentów opornych na inne sposoby leczenia [65–67]. Ostatnie badania wykazały, że całkowite wycięcie tarczycy może być przeprowadzone u pacjentów z AIT bez poważnych powikłań [68–71]. Pierret i wsp. [72] przeprowadzili 11 tyroidektomii

u pacjentów z AIT: 9 pacjentów nie miało żadnych powikłań po planowej operacji, zaś 2 pacjentów wymagało operacji ratującej życie z powodu niewydolności wielonarządowej oraz powikłań sercowych. Bezpośrednie powikłania pooperacyjne wystąpiły w obu przypadkach [72]. Decyzja o kwalifikacji do zabiegu jest, dlatego do takiego postępowania kwalifikować powinien zespół złożony z doświadczonych endokrynologów, kardiologów i chirurgów. W opinii autorów artykułu, operacja nie powinna być opóźniana, jeśli pogarsza się stan hemodynamiczny pacjenta [72]. Całkowite wycięcie tarczycy, poprzez szybkie przywrócenie eutyreozy może poprawić czynność serca i zmniejsza ryzyko zgonu u pacjentów z ciężką niewydolnością skurczową lewej komory [73]. W celu uzyskania lepszej kontroli nadczynności tarczycy przed operacją konieczne jest zastosowanie przez krótki okres kwasu jopanowego (w połączeniu z ATD) [58] lub wykonanie plazmaferezy. Aby uniknąć wyrzutu T3 po odstawieniu kwasu jopanowego, należy kontynuować jego stosowanie przez 7–10 dni po operacji, szczególnie u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem hormonów tarczycowych przed operacją. Konieczne jest właściwe przygotowanie pacjentów z AIT do zabiegu za pomocą β -adrenolityka i glikokortykosteroidów [65]. Autorzy pracy uważają, że operacja jest bezpieczniejsza i skuteczniejsza od plazmaferezy. Operacja może być konieczna, nawet we wczesnym stadium choroby, zwłaszcza w przełomie tarczycowym, gdy konieczne jest natychmiastowe wyrównanie czynności tarczycy i może uratować życie chorego. Bardzo ważne jest podjęcie decyzji o zabiegu w odpowiednim czasie. W Katedrze Endokrynologii w Krakowie przeprowadzono z sukcesem zabieg całkowitego wycięcia tarczycy w kilku przypadkach AIT zagrażających życiu, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne. Prowadzone było przedoperacyjne leczenie MMI dożylnie, nadchlorańem sodu, glikokortykosteroidami parenteralnie oraz β -adrenolitykiem [64]. Operacja powinna być także wykonywana jako ostateczna forma terapii u pacjentów z podejrzeniem nowotworu tarczycy, wolem oraz z dużym uciskiem na tchawicę. Zaleca się, aby zabieg był przeprowadzony przez wykwalifikowanego chirurga oraz została dokonana dokładna przedoperacyjna ocena anestezjologiczna.

Leczenie radiojodem

Terapia RAI nie jest zazwyczaj możliwa u pacjentów z AIT z powodu niskiego wychwytu jodu (RAIU) [2, 74]. Niektóre badania pokazują jednak, że stosowanie RAI w tych przypadkach może czasami być uzasadnione, zwłaszcza u pacjentów z AIT o przewodze typu 1 [75]. Ponadto ostatnie badanie dotyczące 4 pacjentów z AIT typu 2 pokazuje, że pomimo niskiej wartości RAIU (< 4%), leczenie dużymi dawkami (29–80 mCi) RAI

może przywrócić eutyreozę lub wywoływać niedoczynność tarczycy [76]. W Klinice Endokrynologii w Poznaniu leczono RAI chorych z AIT z niskim RAIU i żaden z leczonych pacjentów nie wymagał terapii RAI po raz drugi [75]. Wartości RAIU może zostać zwiększona poprzez podawanie rekombinowanego ludzkiego TSH u chorych z AIT typu 1 [77]. Podejście to może być ryzykowne, ponieważ rekombinowany ludzki TSH u tych chorych może spowodować wystąpienie trwałego wzrostu stężenia hormonów tarczycy w surowicy [78].

Embolizacja tętnicy tarczowej u chorych z AIT

Embolizacja tętnicy tarczowej może stanowić potencjalną alternatywę w niektórych przypadkach, ale brak jest dowodów na efektywność i bezpieczeństwo takiego leczenia u chorych z AIT [79].

Kontrowersje związane z AIT

Czy stosowanie AMIO powinno być kontynuowane czy zaprzestane po rozpoznaniu AIT?

Decyzja, czy terapię AMIO można przerwać wymaga ścisłego porozumienia między kardiologiem i endokrynologiem. Często wycofanie leku z kardiologicznego punktu widzenia nie jest możliwe. Amiodaron (i/lub jod) jest przyczyną uszkodzenia tarczycy i związaną z tym nadczynność tarczycy w przebiegu AIT typu 2, z tego też powodu wycofanie leku powinno mieć korzystny wpływ na przebieg choroby. Z drugiej strony, ze względu na długi okres półtrwania leku [80], przerwanie stosowania AMIO może okazać się bezużyteczne, przynajmniej w początkowym okresie od odstawienia. Kilka niewielkich badań pokazuje, że kontynuowanie terapii AMIO nie zmniejsza odsetka wyleczeń pacjentów z AIT, którzy otrzymują ATD, glikokortykosteroidy lub łącznie obydwie rodzaje leków [59, 80, 81]. Podobnie jedno z badań wykazało, że kontynuacja leczenia AMIO nie wpływa znacząco na normalizację stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi u pacjentów z AIT typu 2 leczonych glikokortykosteroidami [82]. Ostateczny czas do osiągnięcia eutyreozy był znacznie dłuższy, a wskaźnik wyleczeń był niższy u pacjentów przyjmujących AMIO, choć nie osiągnął istotności statystycznej prawdopodobnie ze względu na małą liczebność próby [82]. Zaobserwowano, że kontynuacja stosowania AMIO opóźnia efekt leczenia u chorych z AIT pozwala odrzucić tezę, że kontynuowanie terapii AMIO nie wpływa na wynik leczenia w AIT. Koncepcja ta znajduje również potwierdzenie w obserwacji, że częstość nawrotu nadczynności tarczycy była znacznie częstsza u pacjentów kontynuujących AMIO [82]. Ponadto pacjenci przyjmujący AMIO mieli częściej ostre incydenty sercowe niż ci, u których AMIO było przerwane. Podsumowując, można stwierdzić, że

kontynuowanie stosowania AMIO u pacjentów z AIT typu 2 wiąże się z dłuższym czasem do wyleczenia i opóźnionym uzyskaniem eutyreozy [82]. Jeśli stan pacjenta jest stabilny i pozwala na to choroba serca oraz oczekuje się, że stan eutyreozy zostanie osiągnięty w krótkim czasie (prawdopodobnie < 40 dni), stosowanie AMIO można bezpiecznie przerwać i ponownie włączyć do leczenia po osiągnięciu stanu eutyreozy. Jeśli zaś choroba serca jest niestabilna i wymaga kontynuacji AMIO, lek nie musi być wycofany. W tej ostatniej sytuacji należy rozstrzygnąć, czy istotniejsze jest szybsze wyrównanie nadczynności tarczycy, czy kontynuacja AMIO, a przez to wydłużona ekspozycja serca na hormony tarczycowe [65, 69, 83]. Problem jest bardziej złożony u chorych z typem 1 AIT oraz w postaciach mieszanych/nieokreślonych. Brak jest kontrolowanych badań klinicznych na ten temat, wiadomo jednak, że efekty związane z nadmiarem jodu mogą utrzymywać się nawet kilka miesięcy po odstawieniu leku [2]. Podsumowując, endokrynolodzy często preferują wycofanie AMIO, zwłaszcza w typie 1 AIT, jeśli nie jest to niebezpieczne dla pacjenta z kardiologicznego punktu widzenia.

Potrzeba ponownego zastosowania AMIO po wcześniejszym epizodzie AIT

Dowody wskazujące na ponowne wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy po ponownym włączeniu AMIO są niewystarczające. Dane z piśmiennictwa wskazują, że typ 2 AIT może prowadzić do niedoczynności tarczycy, dzieje się to samoistnie lub po ponownej ekspozycji na jod [84, 85]. Spontaniczny postęp w kierunku niedoczynności tarczycy jest w dłuższej perspektywie znacznie częstszy po AIT typu 2 niż po podoстрыm zapaleniu tarczycy [86]. W typie 1 podobne zjawisko nie występuje, ponieważ tarczyca jest od samego początku nieprawidłowa. W związku z powyższym zaleca się okresową obserwację i kontrolę chorych z AIT typu 2, zaś u chorych z typem 1 profilaktyczną ablację tarczycy (RAI lub tyreoidektomia). Jeśli po ponownym zastosowaniu terapii AMIO rozwija się niedoczynność tarczycy, AMIO powinien być kontynuowany, zaś niedoczynność tarczycy leczona lewotyroksyną.

Nowe leki: alternatywa dla AMIO?

Chociaż kilka leków, które strukturalnie są zbliżone do AMIO było testowanych, tylko dronedaron zarejestrowano do leczenia arytmii. Dronedaron (nazwa handlowa Multaq) jest niejedową pochodną benzofuranu. Dronedaron jest mniej lipofilny niż AMIO oraz ma znacznie krótszy okres półtrwania (24 h) niż AMIO [87]. Dronedaron wydaje się nie wywoływać działań niepożądanych w zakresie tarczycy, płuc oraz układu

nerwowego. Dronedaron był przedmiotem siedmiu randomizowanych badań klinicznych fazy II/III oceniających jego skuteczność u ponad 7000 pacjentów [87, 88]. Okazał się on być skuteczniejszy od placebo w zakresie kontroli rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) oraz w zapobieganiu nawrotom AF następującym po kardiowersji. Jednak tylko porównanie *head-to-head* z AMIO u 504 pacjentów wykazało wyższość AMIO nad dronedaronem w zapobieganiu nawrotom AF [89]. Niemniej jednak FDA zaaprobowała dronedaron do stosowania klinicznego w dniu 2 lipca 2009 roku, zaś Narodowy Instytut Zdrowia (NICE, *National Institute of Health and Clinical Excellence*) w 2010 roku [90]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego od 2012 roku dronedaronu nie należy stosować u pacjentów z objawową niewydolnością serca i/lub frakcją wyrzutową poniżej 35%, a także u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków. Inne, niezarejestrowane leki podobne do AMIO to celiwaron i budiodaron. Informacje dotyczące działań niepożądanych w zakresie tarczycy są niewystarczające.

Niedoczynność tarczycy indukowana Amiodaronem

Niedoczynność tarczycy indukowana Amiodaronem jest stosunkowo częstsze niż AIT na obszarach bogatych w jod [91]. W badaniu SAFE subkliniczną niedoczynność tarczycy, definiowaną jako TSH między 4,5–10 mU/l, z prawidłowym stężeniem hormonów tarczycy [28] stwierdzono u 25,8% pacjentów przyjmujących AMIO, natomiast jawna niedoczynność tarczycy (TSH > 10 mU/l) wystąpiła u 5% [28]. Nie stwierdza się wyraźnego związku między codzienną lub skumulowaną dawką AMIO na częstość występowania AIH [92], chociaż niektóre badania sugerują, że częstość występowania AIH spada do poniżej 5–10% po długotrwałym leczeniu AMIO (≥ 1 rok) [91, 92]. To zmniejszenie częstości występowania może wynikać z adaptacji tarczycy oraz wystąpienia mechanizmów autoregulacyjnych do nadmiaru jodu. Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy jest głównym czynnikiem ryzyka dla rozwoju i utrzymywania się AIH i stanowi prawdopodobne wyjaśnienie dla większej częstości AIH u płci żeńskiej (stosunek kobiet do mężczyzn: 1,5:1) [92]. Amiodaron może przyspieszyć naturalny przebieg przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy poprzez nadmiar jodu (lub bezpośrednie działanie AMIO) oraz wywoływać uszkodzenie komórek tarczycy [43]. Ryzyko rozwoju AIH jest 14-krotnie wyższe, przy połączeniu istniejącej wcześniej obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciw tarczycy i płci żeńskiej niż u mężczyzn bez autoimmu-

nizacji [26, 92]. Inna grupa pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju AIH to chorzy z nieprawidłowym efektem ucieczki od efektu Wolffa-Chaikoffa [93]. Niedoczynność tarczycy indukowana Amiodaronem może spontanicznie ustępować, zwłaszcza w przypadku braku autoimmunizacyjnej choroby tarczycy [94]. Według badań klinicznych, wskaźnikami ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy indukowanej AMIO są: wyjściowe stężenie TSH w surowicy > 1,4 mU/l, funkcja lewej komory EF < 45% oraz cukrzyca [95, 96]. Należy również pamiętać, że leczenie AMIO *per se*, nawet w przypadkach bez niedoczynności tarczycy, wiąże się ze wzrostem stężenia TSH i niższym stężeniem fT3, bradykardią, a także zwiększonym stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji LDL.

Objawy kliniczne

Objawy AIH są identyczne jak w niedoczynności niezwiązanej ze stosowaniem AMIO i obejmują suchość skóry, zmęczenie, spowolnienie umysłowe, osłabienie, zaparcia, obfite miesiączki oraz zmniejszenie tolerancji na zimno. Niedoczynność tarczycy indukowana Amiodaronem może pogorszyć wrażliwość komórek, na przykład na wystąpienie *torsade de pointes*, gdy niedoczynność tarczycy się utrzymuje lub ma ciężki przebieg. Rzadziej AIH może być związana z ostrą niewydolnością nerek, która jest odwracalna po leczeniu lewotyrosyny i odstawieniu AMIO [27]. Niedoczynność tarczycy może rozwinąć się bardzo szybko, już po dwóch tygodniach lub dopiero 39 miesięcy po rozpoczęciu leczenia AMIO [97].

Rozpoznanie

Rozpoznanie niedoczynności tarczycy jest zwykle proste i potwierdza je stwierdzenie utrzymujących się wysokich wartości TSH w surowicy krwi (> 10 mU/l), w połączeniu z prawidłowym (subkliniczna) lub niskim (jawna niedoczynność tarczycy) stężeniem fT4 [44, 92]. Całkowite stężenie T3 lub fT3 w surowicy krwi są mniej wiarygodnym wskaźnikiem niedoczynności tarczycy, gdyż mogą być one niskie nawet u pacjentów w eutyreozie podczas leczenia AMIO [26]. Czasami diagnoza może być utrudniona, ponieważ wysokie wartości TSH oraz niskie fT4 i szczególnie niskie fT3 mogą wstąpić u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami serca lub innych pozataarczycowych chorobach [44].

Postępowanie

Podawanie amiodaronu powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniem kardiologa, biorąc pod uwagę fakt, że może wystąpić spontaniczna remisja niedoczynności tarczycy. Przerwanie leczenia AMIO jest znacznie mniej ważne w AIH niż AIT. Jeśli leczenie AMIO zostanie przerwane, decyzja o wszczęciu stosowania lewotyrosyny może zostać opóźniona [2]; jeśli

rozpoczęto leczenie, dawka lewotyroksyny powinna być odpowiednio dostosowana, tak aby utrzymać TSH w prawidłowym zakresie [98, 99]. Wielu pacjentów bez wcześniejszej choroby tarczycy po zaprzestaniu stosowania AMIO uzyskuje eutyreozę w ciągu 2–4 miesięcy. Ze względu na fakt, że AMIO wpływa na metabolizm hormonów tarczycy, w leczeniu mogą być wymagane wyższe dawki tyroksyny [100, 101]. Szczególnie należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi chorobami serca ze względu na możliwość powikłań kardiologicznych związanych ze stosowaniem zbyt dużych dawek tyroksyny. Leczenie lewotyroksyną nie ma wpływu na właściwości antyarytmiczne AMIO [102]. Decyzja dotycząca leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy musi być podjęta indywidualnie u każdego pacjenta.

Amiodaron i ciąża

Amiodaron został zarejestrowany przez FDA jako lek kategorii D. Nie ma danych z kontrolowanych badań nad stosowaniem tego leku w ciąży u kobiet. Amiodaron należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy nie ma innej możliwości, a korzyści przewyższają ryzyko. Amiodaron i jego metabolity przenikają przez łożysko, z tego powodu AMIO może być stosowany w ciężkich przypadkach zaburzeń rytmu serca u płodu. Stosunek średniego stężenia leku we krwi pępowinowej do stężenia leku w osoczu krwi matki wynosi od 0,1 do 0,6. Choć istnieje wiele doniesień opisujących bezpieczeństwo stosowania AMIO w czasie ciąży, to istnieją również doniesienia o występowaniu wrodzonego wola, niedoczynności czy nadczynności tarczycy u płodu, płodowej bradykardii oraz występowaniu opóźnienia psychoruchowego [103–105]. Zaleca się, aby u noworodków, których matki były leczone AMIO wykonywać pełne testy czynnościowe tarczycy. Ponadto należy rozważyć badanie echokardiograficzne płodu w przypadkach narażonych na AMIO w okresie embrionalnym. W przeglądzie 64 ciąż, w których AMIO stosowano u matek, odnotowano 11 przypadków niedoczynności tarczycy, tylko dwa noworodki miały przejściową hypotyroksynemię [105]. Ocena rozwoju neurologicznego niemowląt z niedoczynnością tarczycy wykazała łagodne zaburzenia, najczęściej przypominające zespół upośledzonej zdolności niewerbalnego uczenia się (*Non-verbal Learning Disability Syndrome*); jednak podobne objawy były również zgłaszane u niemowląt narażonych na AMIO, ale będących w eutyreozie, sugerując, że może to być bezpośrednie neurotoksyczne działanie AMIO podczas życia płodowego [106]. Wydaje się rozsądne, aby niedoczynność tarczycy u płodu/novorodka była leczona natychmiast po postawieniu rozpoznania, nawet wewnątrzmacicznie, aby uniknąć rozwoju zaburzeń neurologicznych,

choć one mogą występować niezależnie od niedoczynności tarczycy. W Kanadzie opisano dwanaście przypadków wewnątrzmacicznej ekspozycji na AMIO: 6 noworodków z ekspozycją na AMIO w pierwszym trymestrze ciąży, jeden z nich miał wrodzony oczopląs. Wśród nich był też jeden przypadek przejściowej niedoczynności tarczycy noworodków (9%) oraz jeden przypadek przejściowej noworodkowej nadczynności tarczycy (9%). Czwarte dziecko, narażone na AMIO w 20. tygodniu ciąży, miało opóźnienie rozwoju, hipotonię, hiperteloryzm i mikrognatię [107]. Amiodaron przenika do mleka kobiecego. W związku z powyższym, karmienie piersią nie powinno być rozpoczynane i/lub kontynuowane, jeśli matka przyjmuje AMIO.

Wnioski

1. Amiodaron wciąż jest bardzo skutecznym i szeroko stosowanym lekiem antyarytmicznym, o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie dla pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową.
2. Ostatnio badane leki, podobne do AMIO, mogą być związane z mniejszą częstością zaburzeń funkcji tarczycy, ale także mniejszą skutecznością antyarytmiczną niż AMIO.
3. Potencjalna możliwość wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy podczas stosowania AMIO nie powinna stanowić przeciwwskazania do jego stosowania, jeżeli jest to podyktowane chorobą serca.
4. Ocena stanu tarczycy przed rozpoczęciem terapii AMIO (jeśli leczenie nie wynika ze wskazań pilnych), a następnie okresowe monitorowanie czynności tarczycy pozwala na wczesną identyfikację pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności tarczycy oraz ich leczenie.
5. Przed rozpoczęciem leczenia AMIO należy wykonać następujące badania: TSH i fT4, antyTPO, USG tarczycy. Jeśli to możliwe, pacjenci z obniżonym stężeniem TSH w surowicy powinni być dalej diagnozowani przed ewentualnym leczeniem AMIO: fT3, TRAb i scyntygrafia tarczycy. Stężenie TSH należy monitorować co najmniej raz na 6 miesięcy w trakcie terapii AMIO i 6–12 miesięcy po zakończeniu leczenia.
6. AIT pozostaje nadal wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla lekarza. Różnicowanie podtypów może być trudne i często w pełni niemożliwe. Trudność w ocenie wstępnej może utrudnić podjęcie prawidłowego leczenia.
7. Leczenie pierwszego rzutu w AIT jest głównie farmakologiczne. Po jednoznacznym rozpoznaniu AIT typu 1 lekami pierwszego rzutu są tiamidy; jeśli zaś rozpoznane zostanie AIT typu 2 to wtedy podstawą leczenia są glikokortykosteroidy. W mieszanych/nieokreślonych postaciach

choroby prowadzone jest leczenie skojarzone. Jeśli nadczynność tarczycy może spowodować dalsze pogarszanie się stanu pacjenta i potrzebne jest szybkie przywrócenie eutyreozy wtedy zaleca się całkowite wycięcie tarczycy.

8. Decyzja, czy kontynuować czy wycofać AMIO w AIT pozostaje nadal bardzo trudna. W tej sytuacji należy rozważyć konieczność stosowania leku

z powodu zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca, a długotrwałe szkodliwe narażenie na nadmiar hormonów tarczycy .

9. Rozpoznanie niedoczynności tarczycy jest zwykle proste, ale zmiany biochemiczne związane z pozataarczycową chorobą i zespołem powinny być brane pod uwagę. Występowanie AIH nie wymaga zaprzestania stosowania AMIO.