

Επίδραση φαρμάκων στη θυρεοειδική λειτουργία και μεταβολισμό θυρεοειδικών ορμονών

Z.A. ΕΥΣΤΑΘΙΑΔΟΥ

07

Επιμελήτρια Ενδοκρινολογικής Κλινικής
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει τη θυρεοειδική λειτουργία και η λίστα συνεχώς αυξάνει, καθώς νέα διαγνωστικά και θεραπευτικά σκευάσματα τίθενται στη διάθεση της ιατρικής.

Οι οδοί σύνθεσης, έκκρισης, μεταφοράς στην κυκλοφορία και μεταβολισμού των θυρεοειδικών ορμονών προσφέρουν, πληθώρα στόχων για αλληλεπιδράσεις. Επιπλέον, οι φαρμακευτικές επιδράσεις συμβαίνουν σε όλα τα επίπεδα ρύθμισης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής. Ας σημειωθεί δε, ότι πολλές ουσίες δρουν όχι μόνο σε ένα, αλλά σε περισσότερα επίπεδα. (Εικόνα 1)

Το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μπορεί να είναι είτε κλινικά εμφανής θυρεοειδική δυσλειτουργία, είτε βιοχημικές μεταβολές χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία, οι οποίες όμως προκαλούν σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Πίνακας 1. Ουσίες που επηρεάζουν την έκκριση TSH

Πίνακας 1. Ουσίες που επηρεάζουν την έκκριση TSH.	
Αύξηση συγκέντρωσης TSH και/ή απάντησης στην TRH.	
Ιώδιο και ιωδιούχα σκευάσματα	
Λίθιο	
Αποκλειστές υποδοχέων ντοπαμίνης (μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη)	
Αποκλειστές ντοπαμίνης (σουλπιρίδη)	
Αναστολείς L-DOPA (χλωροπρωμαζίνη, βιπερινίδη, αλοπεριδόλη)	
Αμφεταμίνες	
Μείωση συγκέντρωσης TSH και/ή απάντησης στην TRH.	
Θυρεοειδικές ορμόνες και ανάλογά τους	
Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές	
Ντοπαμίνη	
L-DOPA	
Βρωμοκρυπτίνη	
Γλυκοκορτικοειδή	
Οκτρεοτίδη	
α-νοραδρενεργικοί αποκλειστές (φενταλαμίνη, θειοριδαζίνη)	
ανταγωνιστές σεροτονίνης (μετεργολίδη, κυροεπτανίδη, μεθυσεργίδη)	
Οπιοειδή	
Αυξητική ορμόνη	
Φενκλαφινάκη	
L-ασπαργινάση	
Bexagolone (αυνδέτης του υποδοχέα του ρετινικού X)	

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

A. Επίδραση στην έκκριση TSH

Υπάρχουν πολλές ουσίες που επηρεάζουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς (Πίνακας 1). Η χρήση μερικών από αυτές τις ουσίες δεν δημιουργεί διακριτή μεταβολή στα επίπεδα της TSH, ωστόσο τροποποιεί την απάντηση της TSH μετά από διέγερση με TRH.

Ελάττωση της TSH ή της απάντησής της στην TRH

Η ισχυρότερη καταστολή της έκκρισης TSH επιτυγχάνεται από τις ίδιες τις θυρεοειδικές ορμόνες.

Και άλλα φάρμακα προκαλούν ελάττωση της έκκρισης TSH, με αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις TSH στο πλάσμα. Ωστόσο, οι τιμές δεν φτάνουν ποτέ σε επίπεδα τόσο χαμηλά όσο σε υπερθυρεοειδισμό. Η ευχέρεια στη διάκριση μεταξύ της φαρμακευτικής καταστολής της TSH και του υπερθυρεοειδισμού εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου μέτρησης της TSH. Έτσι, εάν η ευαισθησία είναι 0.01 μU/ml και με δεδομένο ότι κατά την φαρμακευτική πτώση τα επίπεδα της ορμόνης κυμαίνονται μεταξύ 0.08 και 0.4 μU/ml, τότε εύκολα αυτή διακρίνεται από τον υπερθυρεοειδισμό, όπου συνήθως η TSH είναι μη ανιχνεύσιμη.

Τέτοια φάρμακα είναι η ντοπαμίνη (σε δόση τουλάχιστον 1μg/kg/min), τα γλυκοκορτικοειδή σε φαρμακολογικές δόσεις (πχ υδροκορτιζόνη σε δόση από 100mg/ημέρα) και η οκτρεοτίδη (σε δόση από 100μg/ημέρα).

Ωστόσο, ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως γλυκοκορτικοειδή και οκτρεοτίδη δεν παρουσιάζουν συνεχόμενη μείωση της TSH ούτε υποθυρεοειδισμό, πιθανώς λόγω ενεργοποίησης των αντιρροπιστικών μηχανισμών από την χαμηλή έκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Εντούτοις, η έγχυση ντοπαμίνης για περισσότερες ημέρες οδηγεί σε ελάττωση έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών που πρέπει να διαφοροδι-αγνωσθεί από το σύνδρομο ευθυρεοειδικής νόσου. Οι αγωνιστές της ντοπαμίνης (L-Dopa, βρωμοκρυπτίνη) ασκούν επίσης κατασταλτική δράση στην TSH.

Το αντινεοπλασματικό φάρμακο L-ασπαραγινάση σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη φαίνεται ότι προκαλεί υποθαλαμικό ή υποφυσιακό υποθυρεοειδισμό ή απλώς κατάργηση της απάντησης της TSH σε διέγερση με TRH.

Η φενκλοφαινάκη και τα σαλικυλικά καταστέλλουν την TSH πιθανώς αποκλειστικά μέσω απελευθέρωσης ελεύθερης T4 από την θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη και όχι με άλλο αμεσότερο μηχανισμό.

Το bexarotene που είναι συνδότης των retinoid X υποδοχέων αναφέρεται να προκαλεί κεντρικό υποθυρεοειδισμό.

Η μετφορμίνη σε μια αναφορά προκάλεσε καταστολή των επιπέδων TSH σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς υπό υποκατάσταση με θυροξίνη, αλλά ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος.

Αύξηση της TSH ή της απάντησής της στην TRH

Το ιώδιο και τα οργανικά ιωδιούχα σκευάσματα προκαλούν μια ταχεία αύξηση των βασικών και των μετά διέγερση με TRH επιπέδων της TSH. Αυτή η αύξηση της TSH όμως δεν προκαλείται από άμεση επίδραση στον υποθάλαμο/υπόφυση, αλλά έμμεσα λόγω της μείωσης της έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών από το θυρεοειδή ή και λόγω περαιτέρω επιλεκτικής μείωσης της T3 λόγω αναστολής της 5' - αποϊωδάσης.

Οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης επιφέρουν αύξηση στην έκκριση της TSH, που είναι εμφανής τόσο στα βασικά επίπεδα όσο και μετά διέγερση με TRH.

Η θεραπεία με κλομιφαίνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της TSH, που πιθανώς οφείλεται σε μικρή ελάττωση των ελεύθερων ορμονικών κλασμάτων T4 και T3.

B. Επίδραση στην έκκριση θυρεοειδικών ορμονών

Εκτός από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα (μεθιμαζόλη/καρβιμαζόλη και προπυλθειουρακίλη), που χορηγούνται με σκοπό την ελάττωση παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών σε υπερθυρεοειδισμό, υπάρχουν και αρκετά άλλα κοινά φάρμακα που επηρεάζουν την έκκριση θυρεοειδικών ορμονών.

Φάρμακα που προκαλούν υποθυρεοειδισμό (Πίνακας 2)

Το λίθιο φαίνεται να έχει πολλαπλές επιδράσεις στη θυρεοειδική λειτουργία. Η συγκέντρωσή του στο θυρεοειδή είναι 3-4 φορές περισσότερο από τα επίπεδά του στο πλάσμα. Αναστέλλει την έκκριση θυρεοειδικών ορμονών μέσω διαταραχής του πολυμερισμού της τουμπουλίνης, όσο και αναστολής του c-AMP. Ακόμη, δρα κεντρικά αυξάνοντας ελαφρώς τα βασικά και μετά διέγερση με TRH επίπεδα της TSH.

Το λίθιο μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα θυρεοειδική αυτοανοσία. Η μακροχρόνια θεραπεία με λίθιο έχει σαν συνέπεια την εμφάνιση βρογχοκήλης σε 50% των ασθενών, υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε 20% και κλινικού υποθυρεοειδισμού σε 20%.

Πίνακας 2. Ουσίες που αναστέλλουν την σύνθεση και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών

Πίνακας 2. Ουσίες που αναστέλλουν την σύνθεση και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών.
Αναστολή μεταφοράς ιωδίου στο θυρεοειδή
Λίθιο
Εθιοναμίδη
Υπερχλωρικό
Αναστολή ιωδίωσης T_g και σύζευξης ιωδοτυροσινών
Θειοναμίδες και θειουρινένες (προπυλθειουρακίλη, μεθιμαζόλη, καρβιμαζόλη)
Σουλφοναμίδες (ακεταζολαμίδη, σουλφραδιαζίνη, σουλφισαξαζόλη)
Σουλφονουρίες (τολβουταμίδη, μεταεξαμίδη, χλωροπροπαμίδη)
Σαλικυλίδες (p-αμινοσαλικυλικά, p-αμινοβενζοϊκό οξύ)
Αμφενόνη και αμινογλουτεθιμίδη
Κετοκαζόλη
Αναστολή έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών
Ιώδιο
Λίθιο
Άγνωστοι μηχανισμοί
Φαινιλβουταζόνη
Ιντερλευκίνη 2
Ιντερφερόνη α

Η επίδραση της χορήγησης ιωδίου σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια διαφέρει από αυτή σε φυσιολογικά άτομα. Έτσι, το αόργανο ιώδιο όταν δοθεί σε δόσεις 1-2mg επιπλέον της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης θα προκαλέσει μια παροδική πτώση των T3/T4 και παροδική αύξηση της TSH. Αυτό θα συμβεί γιατί η αυξημένη πρόσληψη ιωδίου σε φυσιολογικά άτομα οδηγεί σε μια παροδική ελάττωση της οργανικοποίησης του ιωδίου και της θυρεοειδικής ορμονοσύνθεσης (φαινόμενο Wolff-Chaikoff). Ωστόσο, οι ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και έχουν λάβει ραδιενεργό ιώδιο ως θεραπεία ή έχουν υποστεί μερική θυρεοειδεκτομή πιθανώς να εμφανίσουν μόνιμο υποθυρεοειδισμό μετά από αντίστοιχη πρόσληψη ιωδίου, γιατί αδυνατούν να αντιπαρέλθουν του φαινομένου Wolff-Chaikoff.

Τα οργανικά σκευάσματα που περιέχουν ιώδιο (Πίνακας 3) είναι δυνατό να υποστούν μερική αποϊωδίωση in vivo και να προκαλέσουν με τον ίδιο μηχανισμό θυρεοειδική δυσλειτουργία. Τέτοια σκευάσματα είναι τα ιωδιούχα σκιαστικά που χρησιμοποιούνται ευρέως στη διαγνωστική σε δόσεις 100 -150 ml. Αυτά αποβάλλονται συνήθως σε 10 με 14 ημέρες, αλλά ακόμη και ελάχιστη αποϊωδίωση (0.1%) θα αποδώσει στον οργανισμό 14-175 mg ιωδίου. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται από του στόματος για χολοκυστεογραφία απεκκρίνονται ακόμη πιο αργά και προκαλούν ακόμη πιο παρατεταμένο υποθυρεοειδισμό.

Η αμιοδαρόνη, ένα ιωδιούχο παράγωγο του βενζοφουρανίου, περιέχει πολύ υψηλό ποσοστό ιωδίου, το οποίο αποτελεί το 37% του μοριακού της βάρους. Ένα δισκίο 100mg αμιοδαρόνης παρέχει στον οργανισμό δόση ιωδίου 250 φορές μεγαλύτερη από την ημερήσια συνιστώμενη δόση. Οι μεταβολές που επιφέρει στη θυρεοειδική λειτουργία οφείλονται τόσο στο υψηλό περιεχόμενό της σε ιώδιο όσο και σε άμεση τοξική δράση στο θυρεοειδικό παρέγχυμα. Η λήψη αμιοδαρόνης φαίνεται ότι προκαλεί υποθυρεοειδισμό κυρίως σε περιοχές όπου υπάρχει επάρκεια ιωδίου, ενώ αντίθετα σε ιωδοπενικές περιοχές είναι συνηθέστερη η εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού.

Η αμινογλουτεθιμίδη, οι σουλφοναμίδες και η τολβουταμίδη παρεμβάλλονται

Πίνακας 3. Σκευάσματα που περιέχουν ιώδιο

Πίνακας 3. Σκευάσματα που περιέχουν ιώδιο
Αποχρεμπτικά
Ιωδιούχο Κάλιο
Ιωδιούχος γλυκερίνη
Ιωδιούχα διαλύματα
Ιωδιούχο κάλιο
Διάλυμα Lugol
Αντισθματικά
Μουδράνη
Ιοφυλλίνη
Αντιαρρυθμικά
Αμιοδαρόνη
Αντιμοιβαδικά
Ιοδοκινόλη
Τοπικά αντισηπτικά
Povidone Iodine
Ακτινοσκιαστικά
Iopanoic acid
Iodate sodium
ενδοφλέβια παρασκευάσματα
Θεραπείες για την κυτταρίτιδα

στην ιωδίωση της Tg και στη σύζευξη των ιωδοτυροσινών προκαλώντας μεταβολές των θυρεοειδικών ορμονών εντός των φυσιολογικών ορίων, αν και σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού.

Η δράση της ΤΡΟ αναστέλλεται από φλαβονοειδή της διατροφής και η υπερκατανάλωσή τους μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό.

Φάρμακα που προκαλούν υπερθυρεοειδισμό

Το ιώδιο και φάρμακα που περιέχουν ιώδιο (ιωδιούχα σκιαστικά και αμιοδαρόνη) είναι δυνατόν να προκαλέσουν υπερθυρεοειδισμό σε ασθενείς που παρουσιάζουν θυρεοειδική αυτονομία, δηλαδή πολυοζώδη βρογχοκήλη ή αυτόνομο αδένωμα ή πάσχουν από νόσο του Graves, αλλά κατοικούν σε ιωδοπενικές περιοχές.

Όσον αφορά την αμιοδαρόνη, της οποίας η δράση στη θυρεοειδική λειτουργία είναι πολύπλευρη και πολύπλοκη, προκαλεί θυρεοτοξίκωση στο 23% των ασθενών που την λαμβάνουν και φαίνεται πως είναι πιο συχνή αυτή η επιπλοκή σε ιωδοπενικές περιοχές. Διακρίνονται δύο τύποι θυρεοτοξίκωσης από αμιοδαρόνη, ο τύπος I ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών από τον αδένω, οφείλεται στο ιώδιο και είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε άτομα με προϋπάρχουσες διαταραχές του θυρεοειδή, όπως πολυοζώδη βρογχοκήλη, και ο τύπος II που συνίσταται σε καταστροφική θυρεοειδίτιδα και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών που υπήρχαν προσχηματισμένες στον κατεστραμμένο θυρεοειδικό ιστό. Συχνά η διάκριση μεταξύ των δύο τύπων υπερθυρεοειδισμού είναι πολύ δυσχερής, αφού ακόμη και η πρόσληψη 123I από τον αδένω δεν είναι διαγνωστική, καθώς είναι χαμηλή και στις δύο μορφές.

Το λίθιο μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερθυρεοειδισμό στα πλαίσια της άμεσης τοξικής επίδρασης στα θυρεοειδικά κύτταρα ή της εμφάνισης σποραδικής ανώδυνης θυρεοειδίτιδας.

Γ. Επίδραση στην απορρόφηση T4

Οι μεταβολίτες των T3/T4 εκκρίνονται μέσω της χολής στο έντερο και εκεί ένα μέρος αποδεσμεύεται και επαναρροφάται (εντεροηπατικός κύκλος). Αυτό αποτελεί μια πολύ μικρή μερίδα της ημερήσιας παραγωγής T4 (λιγότερο από 10%), έτσι ώστε σε άτομα με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, τυχόν γαστρεντερικές διαταραχές ή και λήψη φαρμάκων που αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση να μην προκαλούν μεταβολές στις θυρεοειδικές ορμόνες. Σε ασθενείς όμως που λαμβάνουν εξωγενώς θυροξίνη, η ελάττωση της απορρόφησης της T4 από την παρουσία αυτών των φαρμάκων στο έντερο θα μπορούσε να οδηγήσει και σε υποθυρεοειδισμό. Τέτοια φάρμακα είναι τα δεσμευτικά των χολικών οξέων χολεστυραμίνη και χολεστυπόλη, οι δεσμευτές φωσφόρου υδροχλωρική σεβελαμέρη και ανθρακικό λανθάνιο, το υδροξείδιο του αργιλίου, ο θειϊκός σίδηρος, η σουκραλάτη και το ανθρακικό ασβέστιο.

Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εάν συσταθεί στον ασθενή να λαμβάνει την θυροξίνη σε απόσταση αρκετών ωρών από τα προαναφερθέντα φάρμακα.

Μείωση της απορρόφησης της εξωγενώς χορηγούμενης θυροξίνης προκαλεί και η χρόνια χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων.

Δ. Επίδραση στην μεταφορά T4/T3 στο πλάσμα

Σχεδόν όλα τα φάρμακα που επηρεάζουν την μεταφορά των T4/T3 το κάνουν μέσω μεταβολής της θυρεοδεσμευτικής σφαιρίνης (TBG) ή της συγγενείας της με τις θυρεοειδικές ορμόνες (Πίνακας 4).

Φάρμακα που αυξάνουν την TBG3

Η πιο συχνή αιτία αύξησης της TBG είναι η αύξηση παραγωγής οιστρογόνων, όπως συμβαίνει κατά την κύηση, ή η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων, είτε ως αντισύλληψη είτε ως οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ).

Τα οιστρογόνα οδηγούν σε αύξηση της σιαλοποίησης του γλυκοπρωτεϊνικού μορίου της TBG, με αποτέλεσμα το βραδύτερο καταβολισμό της από το ήπαρ και την αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα.

Η αύξηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη, έτσι ώστε, στις συνήθεις δόσεις αιθυνυλοιστραδιόλης που περιέχεται στα σύγχρονα αντισυλληπτικά δισκία (20-35μg/ημέρα), η αύξηση της TBG αντιστοιχεί περίπου σε 30-50% και της συγκέντρωσης της ολικής T4 σε 20-35%. Οι μεταβολές αρχίζουν περίπου 2 εβδομάδες από την έναρξη της λήψης οιστρογόνων και η νέα ισορροπία επιτυγχάνεται περίπου σε 4-8 εβδομάδες. Οι περιγραφείσες επιδράσεις αφορούν μόνο τα χορηγούμενα από το στόματος οιστρογόνα, γιατί σε αυτά παρατηρείται το φαινόμενο της «πρώτης διόδου» από το ήπαρ. Έτσι, η διαδερμική ή άλλες οδοί χορήγησης οιστρογόνων δεν έχουν την ίδια επίδραση, παρόλο που οι τελικές συγκεντρώσεις στο αίμα δεν διαφέρουν σε σχέση με την εντερική οδό.

Πίνακας 4. Ουσίες που επηρεάζουν την μεταφορά T4 και T3

Πίνακας 4. Ουσίες που επηρεάζουν την μεταφορά T4 και T3
Αύξηση συγκέντρωσης TBG
Οιστρογόνα
Ηρωίνη και μεθαδόνη
Κλοφιμπράτη
5-φθορισουρακίλη
Μιποτάνη
Ταμοξιφαίνη και ραλοξιφαίνη
Μείωση συγκέντρωσης TBG
Ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή
Γλυκοκορτικοειδή
L-Ασπαραγινάση
Νικοτινικό οξύ
Ανταγωνισμός στη σύνδεση με την TBG
Σαλικιλικά
Φουροσεμίδη
Σουλφονουριές
Ηπαρίνη
Μιποτάνη
Φαινυλβουταζόνη
Φαινκλοφενάκη
Διφαινυλδαντοΐνη

Τα προγεσταγόνα, είτε μόνα είτε ως συνδυασμός με οιστρογόνα, δεν επηρεάζουν τις θυρεοειδικές ορμόνες.

Ας σημειωθεί ότι η κύηση ως μια φυσιολογική κατάσταση αυξημένων οιστρογόνων επιφέρει τις ίδιες μεταβολές. Σε γυναίκες που έχουν υποθυρεοειδισμό και λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης θυροξίνης, θα χρειαστεί μια αύξηση της δόσολογίας της τάξεως του 45% περίπου για να διατηρήσουν φυσιολογικά επίπεδα TSH.

Η ταμοξιφαίνη, ασκώντας ασθενή οιστρογονική δράση στο ήπαρ αυξάνει ελαφρά τη συγκέντρωση της TBG. Ακόμη, γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη παρουσιάζουν μικρή αύξηση της TSH με φυσιολογικά επίπεδα FT4. Αύξηση της TBG προκαλεί και η ραλοξιφαίνη, χωρίς σημαντική μεταβολή των T4 και FT4.

Η ηρωίνη και η μεθαδόνη αυξάνουν επίσης την TBG, ενώ η κοκαΐνη δεν φαίνεται να έχει αντίστοιχη δράση.

Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι τα αντισεπτασματικά φάρμακα 5-φθοριοουρακίλη και μιτοτάνη αυξάνουν την TBG, με αποτέλεσμα οι υπό θεραπεία ασθενείς να εμφανίζουν ελαφρώς αυξημένα ολικά κλάσματα T4 και T3 με φυσιολογική TSH και FT4.

Φάρμακα που μειώνουν την TBG

Αντίθετα με τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα και τα αναβολικά στεροειδή οδηγούν σε μείωση των επιπέδων της TBG και της ολικής T4, ενώ οι TSH και FT4 παραμένουν φυσιολογικές και οι ασθενείς ευθυρεοειδικοί. Επίσης η μακροχρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε μικρή μείωση της TBG.

Το νικωτινικό οξύ ελαττώνει την TBG και τα επίπεδα της T4.

Από τα αντισεπτασματικά φάρμακα, η L-ασπαραγινάση, καθώς και η συνδυασμένη θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες και ποδοφυλίνη, αναφέρονται ότι ελαττώνουν τα επίπεδα της TBG.

Αναστολή της σύνδεσης των T4/T3 με την TBG

Αρκετά είναι και τα φάρμακα που στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις παρεμβάλλονται ανταγωνιστικά και αναστέλλουν τη σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών στην TBG. Αυτό κατά την αρχική χορήγηση θα οδηγήσει σε παροδική αύξηση της συγκέντρωσης της FT4 που θα ακολουθηθεί, εφόσον συνεχιστεί η χορήγηση του φαρμάκου, από ελάττωση της ολικής T4, και επανάκτηση φυσιολογικών επιπέδων FT4 και TSH. Τέτοια φάρμακα είναι η φουροσεμίδα, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις >80mg ή όταν συσσωρεύεται λόγω νεφρικής ανεπάρκειας και ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Το σαλικυλικό οξύ σε δόσεις >2gr/ημέρα είναι ένα από αυτά. Οι αρχικές μεταβολές είναι αυτές που περιγράφονται παραπάνω και όταν οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις παραμείνουν, τότε ως αποτέλεσμα θα επέλθει πτώση κατά 20-30% της ολικής T4 στο πλάσμα.

Η ηπαρίνη οδηγεί σε ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, που απελευθερώνονται από τη δράση της τελευταίας στο λιπώδη ιστό, ανταγωνίζονται τη θυροξίνη για τις θέσεις σύνδεσής της στις πρωτεΐνες μεταφορείς. Η χορήγηση κατά συνέπεια ηπαρίνης έχει ως αποτέλεσμα μια παροδική αύξηση της FT4.

Ε. Επίδραση στο μεταβολισμό T4/T3

Τα ένζυμα που καταλύουν το μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών είναι ευαίσθητα σε αρκετά από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα (Πίνακας 5).

Φάρμακα που επιδρούν στις οδούς που δεν σχετίζονται με αποϊώδωση

Η φαινοβαρβιτάλη και η ριφαμπικίνη αυξάνουν το μεταβολισμό των T4/T3 μέσω επαγωγής των UGTs (Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferases) και άλλων ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σε άτομα με υποθυρεοειδισμό που λαμβάνουν θυροξίνη ως υποκατάσταση. Η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν πιο πολύπλοκες δράσεις. Έτσι, αφενός αυξάνουν τον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών μέσω ενζυμικής επαγωγής, αλλά αφετέρου δρουν όπως τα σαλικυλικά, οπότε, αναστέλλοντας τη σύνδεση των T4 και T3 με την TBG, προκαλούν μια κατάσταση χαμηλής TBG. Η χορήγηση σκευασμάτων βιταμίνης Β σε ασθενείς υπό αντιεπιληπτική αγωγή, ενώ προκαλεί μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (που συχνά αυξάνονται σε τέτοια αγωγή), δεν επηρεάζει τις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών. Το αντιεπιληπτικό oxcarbazepine, η δράση του οποίου ελάχιστα σχετίζεται με τα ηπατικά ένζυμα, δεν επιδρά στον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών, όμως έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πρόκλησης κεντρικού υποθυρεοειδισμού κατά τη χρήση του.

Πίνακας 5. Ουσίες που επηρεάζουν τον εξωθυρεοειδικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών

Πίνακας 5. Ουσίες που επηρεάζουν τον εξωθυρεοειδικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών
Αναστολή μετατροπής T4 σε T3
Προπυλθειουρακίλη
Γλυκοκορτικοειδή
Προπρανολόλη
Ιωδιούχα σκιστικά (iodate, iopanoic acid)
Αύξηση ορμονικού καταβολισμού
Διφαινυλιδανταΐνη
Καρβαμαζεπίνη
Φαινοβαρβιτάλη
Ριφαμπικίνη
Αύξηση εντερικής απέκκρισης
Χολεστυραμίνη και χολεστυπόλη
Θεϊκός σίδηρος
Υδροξείδιο του αλουμινίου
Σουκραλφάτη
Ανθρακικό σβέστιο

Επίδραση στην 5' - αποϊώδωση

Το μεγαλύτερο μέρος της T3 παράγεται εξωθυρεοειδικά από την T4 με τη δράση του ενζύμου 5' - αποϊώδωση. Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν αυτό το ένζυμο οδηγούν σε μείωση των συγκεντρώσεων της T3, λόγω ελαττωμένης παραγωγής της από την T4, αλλά περιστασιακά θα οδηγήσουν και σε μικρή αύξηση των επιπέδων T4.

Η προπυλθειουρακίλη, από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, είναι η μόνη που έχει ανασταλτική δράση σε αυτό το ένζυμο και αυτό την κάνει αποτελεσματικότερη στην ελάττωση των επιπέδων της T3 σε βαρύ υπερθυρεοειδισμό σε σχέση με τη μεθιμαζόλη/καρβιμαζόλη.

Τα ιωδιούχα σκιαστικά *iovanic acid* και *sodium ipodate* έχουν επίσης αυτή την ιδιότητα. Κατά τη λήψη τους παρατηρείται μια ταχεία πτώση της T3 και αύξηση των T4 και rT3. Οι μεταβολές αυτές συνοδεύονται από αύξηση της TSH, λόγω της αναστολής της παραγωγής T3 στην υπόφυση, και ενεργοποίηση του συστήματος θετικής επανατροφοδότησης. Τα φαινόμενα αυτά διαρκούν περίπου δύο εβδομάδες.

Το μόριο της αμιοδαρόνης φαίνεται να έχει μια δομική ομοιότητα με αυτό της T4. Έτσι, εκτός των άλλων διαταραχών που προκαλεί στη θυρεοειδική λειτουργία, η πλειοψηφία των ατόμων που λαμβάνουν το φάρμακο και έμειναν ευθυρεοειδικά θα εμφανίσει αύξηση των T4 και FT4 που φτάνει μέχρι τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και πτώση των επιπέδων της T3 ως τα κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ η TSH θα παραμένει φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη. Ο κύριος μηχανισμός είναι η αναστολή της 5' αποϊώδωσης της T4, όμως φαίνεται ότι η αμιοδαρόνη έχει και άλλες δράσεις και συγκεκριμένα ελαττώνει την είσοδο των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα, τη σύνδεσή τους με τον υποδοχέα και τέλος ανταγωνίζεται τη δράση τους σε κυτταρικό επίπεδο.

Η προπρανολόλη σε μεγάλες δόσεις μπορεί επίσης να αναστείλει την 5' - αποϊώδωση και να οδηγήσει στα ίδια ευρήματα, καθώς και η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλές δόσεις (πχ δεξαμεθαζόνη σε δόση πάνω από 4mg/ημέρα). Η αναστολή της παραγωγής T3, κατά τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή θα οδηγήσει σε μείωση του λόγου T3/T4.

ΣΤ. Κυτοκίνες και θυρεοειδική λειτουργία

Η μακροχρόνια χορήγηση κυτοκινών για χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η ιντερφερόνη-α που χρησιμοποιείται κατά κόρον στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, σχετίζεται με δύο διακριτές κλινικές καταστάσεις: α) την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα από ιντερφερόνη που εκδηλώνεται ως νόσος Graves' θ. Hashimoto ή απλή ανάπτυξη αντισωμάτων και β) τη μη αυτοάνοση μορφή που εκδηλώνεται ως καταστροφική θυρεοειδίτις ή/και υποθυρεοειδισμός. Στην παθογένεια φαίνεται να

έχουν ρόλο τόσο οι ανοσολογικές δράσεις της ιντερφερόνης όσο και απευθείας τοξικές επιδράσεις στο θυρεοειδή, ενώ ο HCV φαίνεται επίσης να συμμετέχει στην ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας από ιντερφερόνη.

Επίσης, η ιντερλευκίνη-2 και η denileukin diftitox σχετίζονται με εμφάνιση παροδικής ανώδυνης θυρεοειδίτιδας.

Z. Αναστολείς τυροσινικών κινασών και θυρεοειδική λειτουργία

Αυτή είναι μια νέα κατηγορία φαρμάκων για τον καρκίνο που φαίνεται ότι επηρεάζει τη θυρεοειδική λειτουργία και ρύθμιση τόσο σε αθυρεωτικούς ασθενείς σε υποκατάσταση, όσο και σε ασθενείς με φυσιολογικό θυρεοειδή. Αυτό γίνεται με διάφορους μηχανισμούς όπως επιτάχυνση της κάθαρσης εξωγενώς χορηγούμενης ορμόνης και αναστολή εντερικής απορρόφησης, ενώ ειδικότερα για τη σουνιτιμίμη και σοραφεμπίμη φαίνεται να υπάρχει τοξική δράση σε ακέραιο θυρεοειδή με πρόκληση αυτοάνοσης ή μη θυρεοειδίτιδας και τελικά υποθυρεοειδισμού.

ΣΥΝΟΨΗ

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων και διαγνωστικών μέσων που επιδρούν στη θυρεοειδική λειτουργία είτε επηρεάζοντας τη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς είτε παρεμβαίνοντας στη μεταφορά, το μεταβολισμό, την απέκκριση και τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Ορισμένα φάρμακα δρουν σε περισσότερα από ένα επίπεδα, όπως τα γλυκοκορτικοειδή και η αμιοδαρόνη.

Κάποια φάρμακα δρουν μέσω αναστολής ή διέγερσης της έκκρισης της TSH. Στην πρώτη περίπτωση χαρακτηριστικά αναφέρονται η ντοπαμίνη και οι αγωνιστές της, τα γλυκοκορτικοειδή, και τα οπιοειδή. Αντίθετα, οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης αυξάνουν την έκκριση TSH. Ωστόσο, στην πλειοψηφία τους οι αλλαγές που παρατηρούνται στην TSH δεν έχουν σημαντικές μεταβολικές συνέπειες.

Άλλα σκευάσματα οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό μέσω αναστολής της ορμονοσύνθεσης ή ορμονικής έκκρισης, όπως τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα (μεθιμαζόλη/καρβιμαζόλη, προπυλθειουρακίλη), το λίθιο, το ιώδιο και τα σκευάσματα που περιέχουν ιώδιο.

Τα οιστρογόνα, η ταμοξιφαίνη, η ραλοξιφαίνη η ηρωίνη, η μεθαδόνη, η μιτοτάνη, τα ανδρογόνα, τα αναβολικά στεροειδή, τα γλυκοκορτικοειδή, η ηπαρίνη και η φαινκλοφαινάκη παρεμβαίνουν στη μεταφορά των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, είτε μεταβάλλοντας τα επίπεδα των πρωτεϊνών φορέων είτε παρεμβαλλόμενα στη σύνδεσή τους με τις θυρεοειδικές ορμόνες. Η συνέπεια της διαταραχής της ισορροπίας των πρωτεϊνών φορέων είναι η αύξηση ή η ελάττωση της συγκέντρωσης των ολικών κλασμάτων των θυρεοειδικών ορμονών.

Τα γλυκοκορτικοειδή, η προπρανολόλη, η αμιοδαρόνη και κάποια ιωδιούχα σκιστικά αναστέλλουν την εξωθυρεοειδική παραγωγή T3. Το αποτέλεσμα είναι ελάττωση της συγκέντρωσης T3 και μικρή ή καθόλου αύξηση της T4.

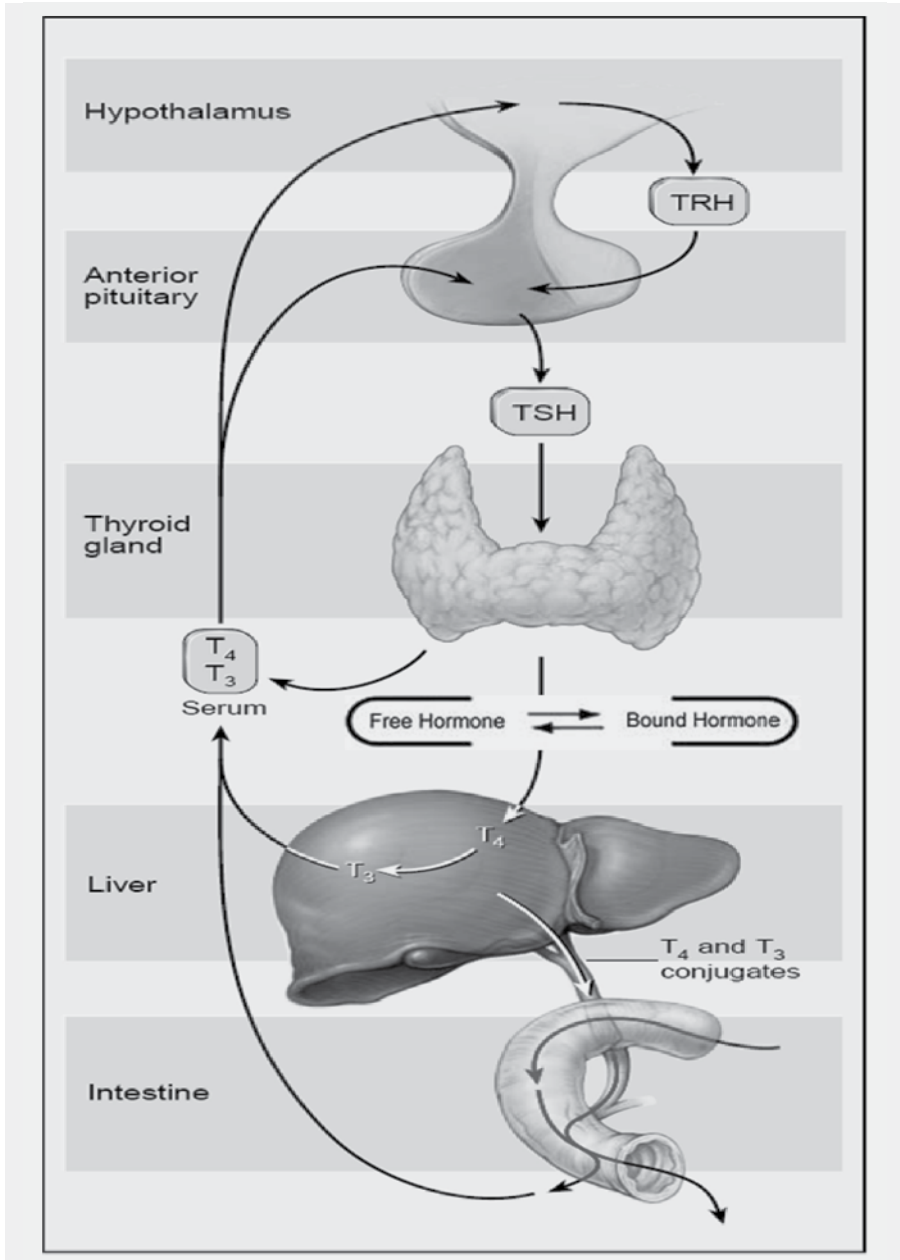
Ο μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών επιταχύνεται από την διφαινυλυδαντοΐνη και τη φαινοβαρβιτάλη μέσω επαγωγής ηπατικών ενζύμων. Η κατάσταση εξισορροπείται με αύξηση της θυρεοειδικής έκκρισης ορμονών. Οι υπολιπιδαιμικές ρεζίνες (χολεστυραμίνη και χολεστυπόλη) αυξάνουν την ορμονική απώλεια από το έντερο και αυτό προκαλεί πρόβλημα σε όσους λαμβάνουν εξωγενώς θυροξίνη.

Υπάρχουν ακόμη φάρμακα που προκαλούν θυρεοειδίτιδα, όπως το λίθιο, η αμιοδαρόνη, η ιντερφερόνη και η ιντερλευκίνη.

Είναι σημαντικό λοιπόν ο κλινικός γιατρός να έχει υπόψη του όλες αυτές τις επιδράσεις, για την σωστή ερμηνεία των εξετάσεων του θυρεοειδούς και για τη διαφορική διαγνωστική της θυρεοειδικής νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1688-1694.
2. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med* 2000; 172:102-6
3. Yeung S-CJ, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gager RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998; 19: 144-172.
4. Vagenakis AG, Downs P, Braverman LE, Burger A, Ingbar SH. Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J Clin Invest* 1973; 52: 528-532.
5. Philippou G, Koutras DA, Pipingos G, Souvatzoglou A, Mouloupoulos SD. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 573-578.
6. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706-714.
7. Lazarus JH. Lithium and the thyroid. *Best Clin Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:723-33



Εικόνα 1. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς και οδοί μεταβολισμού των θυρεοειδικών ορμονών

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Αμιοδαρόνη και θυρεοειδική λειτουργία: ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό;
 - α. Μπορεί να έχει άμεση τοξική επίδραση στα κύτταρα του θυρεοειδούς
 - β. Επάγει την 5' αποϊώδωση
 - γ. Προκαλεί μείωση της TSH
 - δ. Αυξάνει τα επίπεδα της TBG
2. Καταστολή της TSH προκαλούν τα εξής φάρμακα:
 - α. Αμιοδαρόνη
 - β. Οκτρεοσίδη
 - γ. Ντοπαμίνη
 - δ. Γλυκοκορτικοειδή
3. Γλυκοκορτικοειδή και θυρεοειδική λειτουργία:
 - α. Αυξάνουν την TSH
 - β. Καταστέλλουν την TSH
 - γ. Αναστέλλουν την 5' αποϊώδωση
 - δ. Τίποτα από τα παραπάνω
4. Αναστολή της 5' αποϊώδωσης προκαλούν
 - α. Η προπρανολόλη
 - β. Τα οιστρογόνα
 - γ. Η αμιοδαρόνη
 - δ. Το λίθιο
5. Λίθιο και θυρεοειδική λειτουργία
 - α. Οδηγεί σε εμφάνιση βρογχοκήλης σε 50% των ασθενών που το λαμβάνουν
 - β. Συχνότερα συνδέεται με υπερθυρεοειδισμό
 - γ. Αναστέλλει την έκκριση θυρεοειδικών ορμονών
 - δ. Επιδεινώνει προϋπάρχουσα θυρεοειδική αυτοανοσία
6. Τα οιστρογόνα
 - α. Δεν επηρεάζουν την TBG
 - β. Αυξάνουν την TBG αυξάνοντας την παραγωγή της
 - γ. Αυξάνουν την TBG συντελώντας στην επιβράδυνση του καταβολισμού της
 - δ. Ελαττώνουν την TBG

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

α,β,γ,α,α