

DISFUNCTIILE GLANDEI
TIROIDE INDUSE DE MEDICAMENTE

Rezumat

În ultimele decenii un interes separat a prezentat studiul influenței medicamentelor asupra funcției glandei tiroide. S-a efectuat selectarea și analiza lucrărilor științifice în baza de date PubMed referitor la dereglările funcției glandei tiroide cauzate de medicamente. S-a constatat că medicamentele sunt capabile să afecteze funcția glandei tiroide la nivelul axei hipotalamus-hipofiză-tiroidă, sinteza, eliberarea, activarea, metabolismul și eliminarea hormonilor tiroidieni, precum și să influențeze efectele hormonilor tiroidieni la nivel celular și sistemic. S-a evidențiat o gamă variată de preparate (preparatele iodului, antiepilepticele, antituberculoasele, anticorpii monoclonali, glucocorticoizii, antitumoralele, estrogenii, citokinele imunostimulatoare, antiacidele, secheștrării acizilor biliari, amiodarona, heparina, furosemidul etc.), ce pot influența funcția glandei tiroide prin diferite mecanisme. Medicamentele pot induce hipotiroidism sau tireotoxicoză subclinică sau clinic manifestă. La examinarea pacientului cu presupusă patologie tiroidiană e necesar de colectat anamneza pentru evidențierea medicamentelor utilizate ca posibili factori etiologici ai disfuncției tiroidiene.

Cuvinte-cheie: hipotiroidism medicamentos, hipertiroidism medicamentos, medicamente și tiroidă, medicamente și hormoni tiroidieni.

Summary

Drug-induced thyroid gland dysfunctions

In recent decades a separate interest has been the study of the influence of drugs on thyroid function. The selection and analysis of scientific papers in the Pubmed database was carried out regarding the disorders of the function of the thyroid gland caused by drugs. It was found that the drugs are able to affect the function of the thyroid gland at the level of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, the synthesis, release, activation, metabolism and elimination of thyroid hormones, as well as to influence the effects of thyroid hormones at the cellular and systemic level. A wide range of drugs (iodine preparations, antiepileptics, antituberculosis drugs, monoclonal antibodies, glucocorticoids, antitumor drugs, estrogens, immunostimulatory cytokines, antacids, bile acid sequestrants, amiodarone, heparin, furosemide, etc.), have been identified, which can influence the function of the thyroid gland through different mechanisms. Drugs may induce subclinical or clinically manifest hypothyroidism or thyrotoxicosis. When examining the patient with suspected thyroid pathology, it is necessary to collect the anamnesis to highlight the drugs used as possible etiologic factors of thyroid dysfunction.

Keywords: drug-induced hypothyroidism, drug-induced hyperthyroidism, drugs and thyroid, drugs and thyroid hormones

Резюме

Дисфункции щитовидной железы, вызванные лекарствами

В последние десятилетия особый интерес представляет изучение влияния лекарственных препаратов на функции щитовидной железы. Выбор и анализ научных работ в базе данных PubMed по влиянию лекарственных средств на функции щитовидной железы. Установлено, что препараты способны влиять на функцию щитовидной железы на уровне гипоталамус-гипофиз-тиреоидной системы, на синтез, высвобождение, активацию, метаболизм и выведение тиреоидных гормонов, а также влиять на эффекты гормонов щитовидной железы на клеточном и системном уровне. Идентифицированы различные группы препаратов (препараты йода, противосудорожные препараты, противотуберкулезные препараты, моноклональные антитела, глюкокортикоиды, противоопухолевые препараты, эстрогены, иммуностимулирующие цитокины, антациды, секвестранты желчных кислот, амиодарон, гепарин, фуросемид и др.), способные влиять на функцию щитовидной железы посредством различных механизмов. Лекарственные препараты могут вызывать субклинический или клинически выраженный гипотиреоз или тиреотоксикоз. При обследовании пациента с подозрением на патологию щитовидной железы необходимо собрать анамнез, чтобы выделить препараты в качестве возможных этиологических факторов дисфункции щитовидной железы.

Ключевые слова: лекарственный гипотиреоз, лекарственный гипертиреоз, лекарства и щитовидная железа, лекарства и гормоны щитовидной железы

Introducere

Utilizarea pe scară largă a medicamentelor în practica medicală a determinat o incidență tot mai mare a dereglărilor funcțiilor organelor, inclusiv a glandei tiroide. Analiza literaturii a demonstrat că acestea pot: acționa la nivelul axei hipotalamus-hipofiză-glanda tiroidă; influența sinteza, depozitarea și eliberarea hormonilor hipotalamici, hipofizari și tiroidieni; deregla conversia tetraiodotironinei (T_4) în triiodotironină (T_3); interacționa cu preparatele hormonilor tiroidieni la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării; determina leziuni ale foliculilor tiroidieni; cauza modificări morfologice și ale testelor de laborator ale funcției tiroidiene [5, 6, 17,

18]. Aceste acțiuni se pot manifesta prin diminuarea (hipotiroidism) și/sau creșterea funcției (tireotoxicoză). S-a raportat că medicamentele pot interfera cu funcția glandei tiroide, cu terapia de substituție cu preparatele hormonilor tiroidieni și cu testele de laborator tiroidiene [6].

Scopul studiului

Studierea medicamentelor implicate în disfuncțiile glandei tiroide, pentru familiarizarea medicilor cu posibila implicare a medicamentelor în geneza patologiilor tiroidiene.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului au fost selectate și analizate în baza de date PubMed circa 50 de articole științifice în limba engleză, din perioada 2005-2024, preponderent de tip review, referitoare la dereglările funcției glandei tiroide cauzate de medicamente prin intermediul termenilor „medicamentele și tiroida”, „hipotiroidismul medicamentos”, „hipertiroidismul medicamentos”, „medicamentele și hormonii tiroidieni”. În bibliografia finală au fost incluse 18 surse ce au permis realizarea obiectivelor propuse.

Rezultate și discuții

Analiza literaturii științifice a demonstrat implicarea unui număr mare de preparate medicamentoase cu influență asupra glandei tiroide utilizate obișnuit în practica medicală. Consecințele neintenționate ale influenței medicamentelor asupra glandei tiroide variază de la modificări ale testelor de laborator până la disfuncție tiroidiană gravă. Semnificația clinică a acestor modificări nu s-a demonstrat a fi relevantă în cazul tuturor medicamentelor, dar simptomele clinice și modificările testelor de laborator necesită o analiză minuțioasă și interpretare adecvată pentru a stabili diagnosticul cert și o utilizare rațională a farmacoterapiei [5, 6, 12, 18]. Pentru analiza influenței medicamentelor asupra glandei tiroide s-a recurs la diferite criterii de subdivizare, precum nivelul acțiunii (hipotalamus, hipofiză, glanda tiroidă), interferența cu sinteza, depozitarea, metabolismul și eliberarea hormonilor tiroidieni, tipul disfuncției cauzate sau interacțiunea cu preparatele hormonilor tiroidieni.

Burch H.B. și coaut. (2019) au propus următoarea clasificare a efectelor medicamentelor asupra glandei tiroide [6]:

A. Preparatele ce interferează

1. medicamentele ce afectează controlul hipotalamo-hipofizar: a) liganzii receptorului retinoid X (bexaroten); b) anticorticoizii (mitotan); c) anticorpii monoclonali ai inhibitorilor antigenului citotoxic al T-limfocitelor (CTLA-4: ipilimumab, tremelimumab) și inhibitorii receptorilor de moarte programată (PD-1: nivolumab, pembrolizumab); d) glucocorticoizii

în doze mari (dexametazonă, prednisolon etc.); e) agonistii dopaminergici (dopamină); f) analogii somatostatinei (octreotid); g) biguanidele (metformină);

2. medicamentele ce afectează sinteza sau eliberarea hormonilor tiroidieni: a) preparatele ce conțin iod (kaliu iodid, substanțe iodate de contrast, amiodaronă, povidonă-iod, expectorantele (guaifenezină), suplimente ce conțin iod); b) preparatele antitiroidiene (tiamazol, litiu, perclorat de potasiu); c) anticorticoizii (aminoglutetimidă);

3. medicamentele ce intensifică procesele autoimune în glanda tiroidă: a) inhibitorii antigenului citotoxic al T-limfocitelor (CTLA-4: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) și inhibitorii receptorilor de moarte programată (PD-1); b) citokinele imunostimulatoare (interferon-alfa, interleukina-2); c) anticorpii monoclonali față de antigenul de suprafață celulară CD52 (alemtuzumab);

4. medicamentele ce provoacă leziuni tiroidiene directe: a) antiaritmice (amiodaronă); b) inhibitorii tirozin kinazei (sunitinib, sorafenib etc.);

5. medicamentele ce influențează cuplarea hormonilor tiroidieni cu proteinele: a) medicamentele ce cresc nivelul tiroglobulinei specifice: estrogenii; modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (clomifen, tamoxifen etc.); opioidele (heroină, metadonă); anticorticoizii (mitotan); antitumorale (fluoruracil); b) medicamentele ce micșorează nivelul tiroglobulinei specifice: androgenii; glucocorticoizii (dexametazonă, prednisolon); niacină; c) medicamentele ce deplasează legarea cu proteinele plasmatic: antiepilepticele (fenitoină, carbamazepină); antiinflamatoarele nesteroidiene; heparina; furosemidul (doze mari).

B. Preparatele ce interferează terapia cu hormoni tiroidieni:

1. medicamentele ce afectează absorbția hormonilor tiroidieni: a) inhibitorii pompei protonice (omeprazol, lansoprazol etc.); b) secheștrantii acizilor biliari (colestiramină, colestipol, colessevelam); c) acidele (hidroxid de aluminiu, carbonat de calciu); d) preparatele de fier (sulfat feros); e) produsele alimentare (laptele, cafeaua, soia);

2. medicamentele ce inhibă activarea, conversia T_4 în T_3 : a) antiaritmicele (amiodaronă); b) glucocorticoizii (dexametazonă, prednisolon etc.); c) beta-adrenoblocantele (propranolol etc.); d) antitiroidienele (propiltiouracil); substanțele de contrast (acid ipanoic);

3. medicamentele ce intensifică metabolismul și eliminarea hormonilor tiroidieni: a) inductorii citocromului P-450 și glucuroniltransferazei (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, rifampicină etc.); b) inhibitorii tirozin kinazei (sunitinib, sorafenib); c) secheștrantii acizilor biliari (colestiramină, colastipol, colessevelam).

C. Medicamentele ce interferează cu testele de laborator tiroidiene la persoanele eutiroidiene: a)

vitaminele (biotină); b) antiaritmicele (amiodaronă); c) anticoagulantele (heparină, enoxaparină); d) antiepilepticele (carbamazepină, oxacarbamazepină, fenitoină); e) antiinflamatoarele nesteroidiene [6].

Surks M.I. (2024) a propus subdivizarea preparatelor ce afectează glanda tiroidă în [18]:

A. Medicamentele ce cauzează hipotiroidism prin:

1. diminuarea absorbției levotiroxinei: colestiramină, colestipol, colesvelam, hidroxid de aluminiu, carbonat de calciu, sucralfat, sulfat de fier, raloxifen, omeprazol, lansoprazol, sevelamer, carbonat de lantan și crom;

2. inhibarea sintezei și/sau eliberării hormonului tiroidian: tionamide (tiamazol), litiu, perclorat, aminoglutetimidă, talidomidă, iod și medicamente care conțin iod, inclusiv amiodarona, substanțe de contrast, expectorante (de exemplu, guaifenesină), tablete de alge, soluții de potasiu iodid, instilații cu betadină, antiseptice topice;

3. disfuncție imună: interferon alfa, interleukina-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab;

4. suprimarea eliberării hormonului tireotrop (TSH): dopamina și dopaminomimeticele;

5. distrucția tiroidei: sunitinib, sorafenib, nivolumab, pembrolizumab și ipilimumab);

6. creșterea activității deiodinazei tip 3: sorafenib;

7. creșterea clearance-ului de T_4 și suprimarea TSH: bexaroten.

B. Medicamentele care provoacă tireotoxicoză prin:

1. stimularea sintezei și/sau eliberării de hormoni tiroidieni: iod, amiodaronă

2. disfuncție imună: interferon alfa, interleukina-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab;

C. Medicamentele care determină teste anormale ale funcției tiroidiene fără disfuncție tiroidiană prin:

1. micșorarea tiroglobulinei specifice (TBG) în ser: androgeni, danazol, glucocorticoizi, niacină cu eliberare lentă (acid nicotinic), L-asparaginază;

2. majorarea TBG serice: estrogeni, tamoxifen, raloxifen, metadonă, heroină, clofibrat, 5-fluorouracil, mitotan;

3. reducerea cuplării T_4 cu TBG: salicilați, antiinflamatoare nesteroidiene, furosemid, heparină (prin intermediul acizilor grași liberi);

4. intensificarea clearance-ului T_4 (pacienții hipotiroidieni care iau levotiroxină pot necesita o creștere a dozei de levotiroxină): fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, medicamente antivirale combinate cu ritonavir (nirmatrelvir-ritonavir);

5. suprimarea secreției de TSH: dobutamină, glucocorticoizi, octreotid;

6. afectarea conversiei T_4 în T_3 : amiodaronă,

glucocorticoizi, substanțe radioopace (acid iopanoic), propiltiouracil, propranolol, nadololol [18].

E necesar de remarcat că majoritatea medicamentelor menționate pot influența funcția glandei tiroide prin mai multe mecanisme. În acest context vom analiza unele grupe de preparate mai frecvent utilizate în practica medicală și cu consecințe manifeste asupra parametrilor tiroidieni.

Preparatele ce conțin iod. Medicamentele ce conțin iod (kaliu iodid, substanțe iodate de contrast, amiodaronă, expectorante (guaifenezină) povidon-iod) și alimentele bogate în iod pot determina atât hipotiroidism, cât și hipertiroidism prin inhibarea sau stimularea sintezei și eliberării de T_4 . S-a constatat că excesul de iod inhibă oxidarea iodurilor și sinteza hormonilor tiroidieni, manifestând efectul Wolff-Chaikoff. S-a ipotizat că mecanismul poate fi determinat de inhibarea acută a peroxidazei tiroidiene (TPO) prin generarea de iodați intratiroidieni (iodopeptide, iodolactone, iodoaldehide) cu inhibarea ARNm al TPO și sintezei proteinelor. Acest mecanism s-a constatat în cazul tiroiditei limfocitare subiacente sau ablației parțiale a tiroidei cu iod radioactiv sau a tiroidectomiei. O parte din pacienți (nou-născuți, cu boală cronică, boala Graves tratați anterior) nu evită efectul Wolff-Chaikoff și dezvoltă hipotiroidism [5, 6,16]. Hipertiroidismul s-a raportat la pacienții cu gușă eutiroidă, indusă de deficiența de iod, supuși excesului de iod, sau la bolnavii eutiroidieni aflați în zonele cu iod suficient, dar cu patologie tiroidiană anterioară. Acești bolnavi pot dezvolta fenomenul Jod-Basedow, hipertiroidism datorat aportului crescut de iod sau iodură într-o glandă anormală (gușă multinodulară preexistentă) [18].

S-a constatat că amiodarona conține într-o singură doză de 200 mg circa 7-21 mg iod anorganic în circulația sistemică în timpul metabolismului său hepatic, ce depășește de 50-100 de ori necesarul zilnic de iod (150-250 μ g) [16]. Preparatul s-a dovedit a provoca disfuncție tiroidiană (atât hipotiroidism, cât și hipertiroidism) la circa 15-20% din pacienți. Hipertiroidismul indus de amiodaronă s-a raportat a fi de tip 1, tip 2 și mixt. Hipertiroidismul tiroidian tip 1 s-a demonstrat a se dezvolta datorită conținutului mare de iod la bolnavii cu glanda tiroidă afectată (gușa nodulară, boala Graves) când se scapă de efectul Wolff-Chaikoff. La acești pacienți s-a recomandat tratamentul cu tioamide, curs scurt de perclorat de kaliu, cu sau fără glucocorticoizi. Hipertiroidismul tiroidian tip 2 s-a raportat a fi cauzat de distrugerea foliculilor tiroidieni sau dezvoltarea tiroiditei cu eliberarea hormonilor tiroidieni în circulația sistemică la pacienții fără boala tiroidiană subiacentă. La acești bolnavi s-a dovedit a fi majorat nivelul proteinei C reactive și interleukinei-6, dar care nu pot fi considerați ca repere de diagnostic din cauza variabilității. Tratamentul cu glucocorticoizi s-a considerat rațional cu suspendarea concomitentă

a amiodaronei [5]. S-a raportat că amiodarona inhibă activitatea deiodinazei I la periferie, ceea ce determină micșorarea concentrației serice a T_3 , creșterea nivelului T_4 și T_3 invers, iar inhibarea deiodinazei tip II la nivel pituitar s-a considerat responsabilă de majorarea conținutului în ser a TSH-ului. Amiodarona s-a dovedit că diminuează transportul T_4 în celulă și cuplarea T_3 cu receptorul său [16].

Antiepilepticele și tiroida. Dereglări ale funcțiilor glandei tiroide s-au constatat la 1/3 dintre pacienții tratați cu preparate antiepileptice, care în marea majoritate s-au dovedit a avea o evoluție subclinică. Aceste tulburări s-au relevat prin micșorarea nivelului hormonilor tiroidieni, în principal T_4 . S-a raportat că preparatele antiepileptice pot modifica funcția glandei tiroide prin următoarele mecanisme: concurența cu hormonii tiroidieni pentru cuplarea cu tireoglobulina ce transportă T_4 ; accelerarea metabolismului hormonilor tiroidieni datorită inducerii citocromului P-450 și glucuroniltransferazelor; creșterea conversiei periferice a T_4 în T_3 . S-a constatat că fenitoina, fenobarbitalul și carbamazepina s-au manifestat ca inductori ai enzimelor citocromului P-450 și glucuroniltransferazelor, iar gabapentina, etosuximida, tiagabina și vigabatrina nu au influențat activitatea acestora [13]. În studiile experimentale s-a demonstrat că acidul gama-aminobutiric (GABA) este produs și metabolizat nu numai în creier, dar și în glanda tiroidă. S-a raportat că gabapentina a crescut nivelul acidului gama-aminobutiric (GABA) în creier, iar studiile experimentale au remarcat că GABA se produce și cumulează, în afară de creier, și în glanda tiroidă. Concomitent, s-a dovedit că GABA inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni stimulați de TSH, iar creșterea producției de GABA, indusă de gabapentină, ar afecta tiroida prin mecanism feedback negativ. S-a raportat că fenitoina, în funcție de doză, a inhibat cuplarea nucleară a T_3 și eliberarea de TSH stimulată de rilizing hormonul tiroidian (TRH). Astfel, fenitoina și gabapentina pot induce dereglări tiroidiene prin mecanisme diferite, dar la utilizarea combinată ar putea crește probabilitatea apariției hipotiroidismului clinic sever. S-a raportat că fenitoina poate cauza hipotiroidism după o durată scurtă de utilizare, dar s-a relatat că riscul este mai mare la utilizarea de lungă durată [13]. S-a relatat că la tratamentul cu preparatele antiepileptice se pot dezvolta dereglări hormonale tiroidiene și hipotiroidism subclinic, manifestate prin următoarele dereglări ale hormonilor tiroidieni: micșorarea nivelului T_4 , tetraiodtironinei libere (fT_4), triiodtironinei libere (fT_3), precum și o majorare a TSH-ului. Reducerea nivelului T_4 și T_3 cel mai frecvent s-a constatat la utilizarea carbamazepinei și fenitoinii, iar majorarea TSH-ului – la utilizarea topiramatului. Administrarea oxacarbamazepinei a determinat diminuarea fT_4 și fT_3 în ser și un hipotiroidism central. Tratamentul cu fenobarbital a determinat o

reducere a nivelului fT_3 . S-a raportat că topiramatul poate fi responsabil de hipotiroidism clinic manifest, în timp ce valproatul și levetiracetamul – de hipotiroidism subclinic. Disfuncțiile tiroidiene cauzate de antiepileptice s-au dovedit reversibile la suspendarea tratamentului. Modificările induse de antiepileptice pot fi determinate de: inducția citocromului P-450 cu reducerea concentrațiilor hormonilor tiroidieni liberi (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină); concurența cu hormonii tiroidieni pentru cuplarea T_4 cu tireoglobulina (fenobarbital); inhibarea enzimelor cu micșorarea concentrațiilor hormonilor prin conjugare și oxidare a glucuronidelor (valproat); promovarea mecanismelor GABA-ergice cu micșorarea TSH-ului prin diminuarea somatostatinei (valproat); mecanisme neurochimice implicate în sinteza neurohormonilor hipotalamici (hormonul de eliberare a gonadotropinei și tirotopinei); blocarea canalelor de natriu și calciu; creșterea transmisiunii GABA-ergice și antagonismul cu glutamatul (fig.1) [10].

Metformina. S-a raportat o coexistență relativ frecventă a diabetului zaharat tip 2 și hipotiroidismului la același pacient, care administrează concomitent metformină și levotiroxină. S-a sugerat o potențială interacțiune dintre aceste 2 medicamente la nivelul absorbției sau prin afectarea directă a axei hipotalamo-hipofizare. Un șir de studii au raportat că metformina la pacienții cu hipotiroidism a determinat o reducere a TSH-ului în ser fără a modifica nivelul fT_4 și fT_3 [1]. Concomitent s-a constatat că metformina reducea nivelul TSH-ului la pacienții cu hipotiroidism manifest, ce urmau levotiroxină, și subclinic fără tratament de substituție, dar nu-l modifica la bolnavii eutiroidieni. S-a ipotizat că metformina poate influența nivelul TSH-ului prin următoarele mecanisme: inhibarea secreției hormonului eliberator de tirotropină (TRH); creșterea tonusului sistemului dopaminergic din hipotalamus cu inhibarea secreției de TSH de hipofiză în asociere cu creșterea sensibilității la insulină; suprimarea proteinkinazei activate de adenosinmonofosfat (AMPK) la nivelul hipotalamusului cu inhibarea secreției TSH-ului și/sau contracararea acțiunii hipotalamice a T_3 ; afectarea directă a receptorilor de tiroxină prin creșterea biodisponibilității de tiroxină; modificarea afinității receptorilor la hormonii tiroidieni, cuplării hormonilor tiroidieni, biodisponibilității și metabolismului hormonilor tiroidieni. S-a raportat că metformina exercită efect antitumoral și proapoptotic, inclusiv în cancerul tiroidian. S-a menționat că tratamentul cu metformină a determinat o diminuare semnificativă a dimensiunilor nodulilor (30-55%) la persoanele cu noduli tiroidieni și cu rezistență la insulină, posibil, prin influențarea căilor de semnalizare a insulinei [1,15]. La persoanele sănătoase metformina nu a influențat absorbția iodului în glanda tiroidă. Concomitent, la pacienții cu hipotiroidism preparatul a redus nivelul

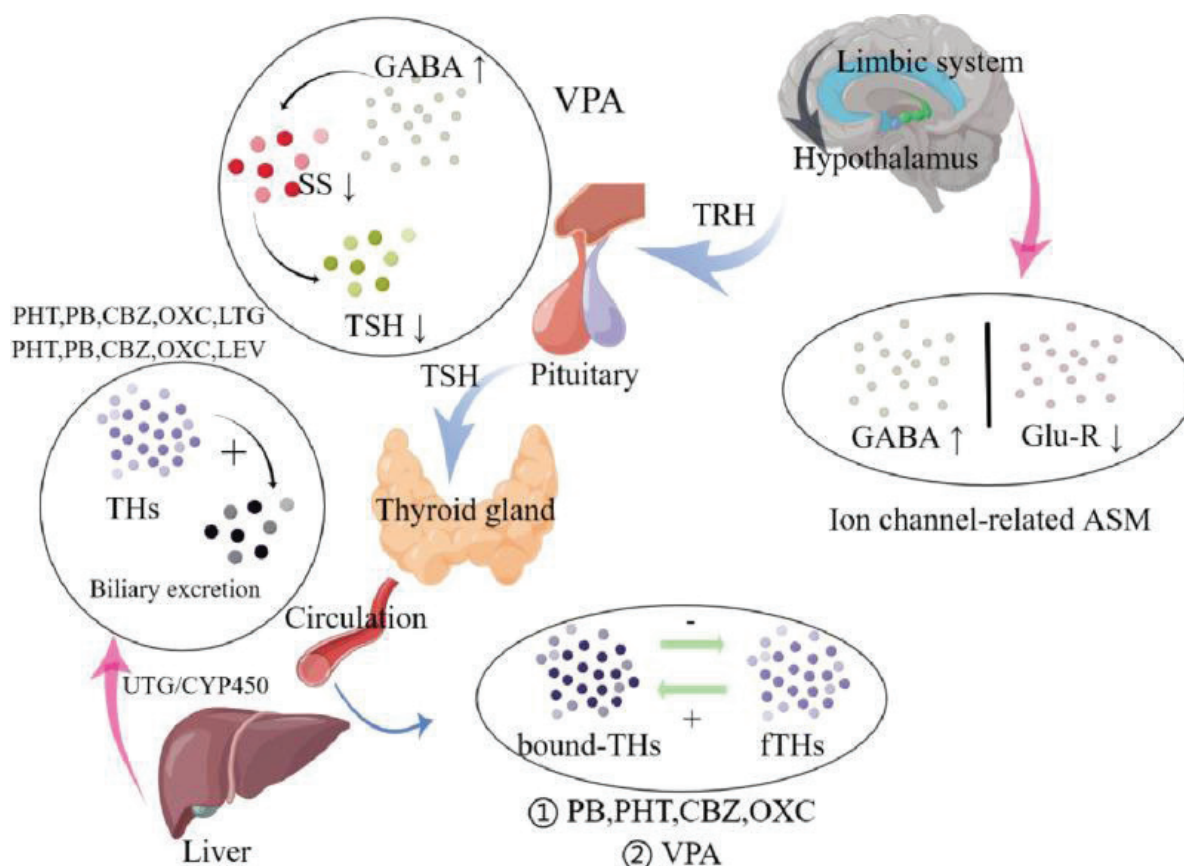


Figura 1. Mecanismele presupuse ale dereglărilor hormonilor tiroidieni induse de antiepileptice [10]

CBZ - carbamazepină; CYP450 - citocrom P450; GABA - acid γ -aminobutiric; LEV - levetiracetam; LTG - lamotrigină; OXC - oxcarbazepină; PB - fenobarbital; PHT - fenitoină; SS - somatostatină; TRH - hormon de eliberare a tiotropinei; TSH - hormon de stimulare a tiroidei; UGT - uridină 5'-difosfo-glucuronosiltransferază; VPA - valproat; THs - hormoni tiroidieni; Glu-R - receptori de glutamat.

TSH-ului. Administrarea metforminei (1700 mg/zi) timp de 6 luni la persoanele eutiroidiene cu rezistență la insulină a determinat o diminuare a masei corporale, a rezistenței la insulină și a nivelului TSH-ului cu o reducere a volumului tiroidian și dimensiunilor nodulilor tiroidieni [8, 11].

Preparatele antituberculoase. Hipotiroidismul s-a raportat a fi una din reacțiile adverse cauzate de preparatele antituberculoase la tratamentul tuberculozei cu polirezistență multiplă cu o incidență de 54-69%. În aceste situații hipotiroidismul poate fi de 2 categorii: hipotiroidism primar (TSH-ul crescut, fT_3 și fT_4 micșorat) și hipotiroidism subclinic (TSH-ul majorat, fT_4 și fT_3 normal). S-a constatat că incidența hipotiroidismului a crescut de la 10% (la finele a 3 luni de la inițierea tratamentului) până la 63% (după 6 luni de tratament), dar s-a dovedit reversibil la suspendarea tratamentului [2, 14]. S-a menționat că rifampicina, etionamida, pretionamida și acidul paraaminosalicilic sunt preparatele antituberculoase cel mai frecvent responsabile de hipotiroidism.

Printre mecanismele responsabile de dezvoltarea hipotiroidismului s-ar enumera: dereglarea sintezei hormonilor prin inhibarea peroxidazei tiroidiene și blocarea organizării iodului; inducția enzimelor microzomiale hepatice (CYP3A4-rifampicina) cu creșterea metabolismului și clearance-ului hormonilor tiroidieni; dereglarea semnalizării prin modificări la nivelul receptorilor tiroidieni (etionamida). S-a recomandat ca pacienții în cursul terapiei cu preparatele antituberculoase să fie monitorizați minuțios prin simptomele clinice și paraclinice (testul la TSH la fiecare 3-6 luni), pentru a evidenția hipotiroidismul subclinic, care deseori se poate manifesta prin simptome nespecifice. Bolnavii cu tuberculoză și hipotiroidism trebuie să administreze levotiroxina în doze adecvate cu monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene [2, 7, 14].

Preparatele antitumorale s-au dovedit a cauza disfuncție tiroidiană, precum: a) inhibitorii punctelor de control imunitar: hipofizită cu hipotiroidie secundară (ipilimumab, nivolumab) și disfuncție tiroidiană

primară (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab); b) inhibitorii tirozinazei: hipotiroidism (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, vandetanib, motesanib) și creșterea necesarului de levotiroxină la pacienții cu tiroidectomie (imatinib, sorafenib, motesanib); c) interferon- α : hipotiroidism și tiroidita distructivă; d) interleukina-2: hipotiroidism; e) alemtuzumab: boala Graves; f) analogii talidomidei: hipotiroidism și tiroidită ischemică (talidomidă, lenalidomidă); g) terapia cancerului cu iod radioactiv: hipotiroidism și tiroidită postradiațională; h) liganzii receptorului retinoid X: hipotiroidism central (bexaroten); k) agenți convenționali: modificarea cuplării cu proteinele care leagă hormonii tiroidieni (relevantă clinic) (mitotan, 5-fluorouracil, estrogeni, tamoxifen, podofilină, L-asparaginaza) [3, 4, 9]. Anticorpii monoclonali utilizați cu succes în tratamentul tumorilor de diferită localizare s-au dovedit a viza proteine celulare specifice, precum proteina 4 asociată limfocitelor T citotoxice (CTLA-4), proteina 1 a morții celulare programate (PD-1) și ligandul acesteia (PD-L1). Utilizarea acestor medicamente s-a dovedit a fi însoțită de un șir de efecte adverse legate de imunitate, inclusiv endocrinopatii. Disfuncția tiroidiană s-a raportat a fi una dintre cele mai frecvente endocrinopatii induse de terapia cu inhibitorii punctelor de control imunitar (ICI), care se poate manifesta prin tiroidită, hipotiroidism, tireotxicoză, boala Graves. S-a estimat că se dezvoltă o tiroidită distructivă indusă de un răspuns autoimun acut mediat de celule T. Concomitent s-a constatat și dezvoltarea autoanticorpilor împotriva tiroglobulinei (Tg), a peroxidazei tiroidiene (TPO) și a receptorului hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Astfel, determinarea testelor de laborator (TSH, fT_4 , autoanticorpii anti-TPO și anti-Tg) are o importanță majoră atât pentru un diagnostic precis, cât și pentru controlul înainte și în timpul tratamentului cu ICI. Patologia tiroidiană indusă de ICI, din punct de vedere clinic, poate varia de la cazuri asimptomatice până la manifestări severe și deces [9].

Preparatele ce afectează absorbția hormonilor tiroidieni. Medicamentele pot influența disponibilitatea preparatelor hormonilor tiroidieni prin modificarea farmacocineticii (absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării). S-a constatat că absorbția levotiroxinei poate fi afectată la administrarea concomitentă cu colestiramina, carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu, sulfatul feros, orlistatul, cărbunele activat și sucralfatul cu diminuarea T_4 în ser și majorarea nivelului TSH-ului. S-a stipulat că medicamentele respective pot forma complexe insolubile sau inhiba transportul levotiroxinei de către celulele epiteliale intestinale. S-a recomandat ca levotiroxina să fie administrată la interval de 3-6 ore, deoarece circa 62-82% din doza de levotiroxină se absoarbe în primele 3 ore [6, 12, 17].

Preparatele ce afectează cuplarea hormonilor tiroidieni cu proteinele. În sânge T_4 și T_3 se află în stare

cuplată cu 3 proteine: tireoglobulina specifică (TGB), transtiretina și albumina, în proporție respectivă de 99,97% și 99,7%. S-a estimat că concentrația totală de hormoni nu reflectă de facto concentrația hormonilor liberi. S-a menționat că un număr considerabil de medicamente pot crește (estrogenii, raloxifenul, tamoxifenul, metadona, heroina, fluoruracilul, mitotanul etc.) sau micșora nivelul TGB (androgenii, anabolizanții steroidieni, glucocorticoizii, niacina etc.). La pacienții cu hipotiroidism, tratați cu levotiroxină, utilizarea preparatelor ce conțin estrogeni a determinat un nivel scăzut al fT_4 , ceea ce poate duce la administrarea unei doze mai mari de levotiroxină. La persoanele cu funcția tiroidă normală estrogenii vor determina o creștere a producției de hormoni tiroidieni endogeni. E necesar de menționat că aceste efecte s-au constatat la administrarea internă a estrogenilor și practic au fost absente la utilizarea topică a estradiolului datorită efectului primului pasaj hepatic al estrogenului [6, 18]. S-au relatat interacțiuni ale hormonilor tiroidieni la nivelul cuplării cu proteinele plasmatice în cazul administrării concomitente cu preparatele caracterizate printr-o capacitate mare (de peste 90%) de cuplare cu proteinele (antiinflamatoarele nesteroidiene, fenitoina, carbamazepina, heparina, furosemidul etc.). Aceste aspecte nu trebuie neglijate, deoarece pot determina consecințe clinice imprevizibile. Antiinflamatoarele nesteroidiene substituie T_4 și T_3 din cuplarea cu proteinele datorită unei afinități mai accentuate față de acestea. Salicilații inhibă legarea T_4 și T_3 de TBG și de transtiretină cu majorarea concentrațiilor serice de fT_4 . S-a raportat că furosemidul în doze mari (peste 100 mg), îndeosebi intravenos inhibă cuplarea T_4 . Flavonoidele, datorită structurii similare cu hormonii tiroidieni, s-au dovedit a diminua cuplarea T_4 cu transtiretina, dar nu cu TGB [5, 6, 18]. Modificările nivelului hormonilor liberi afectează după principiul feedback secreția de TSH, transportul tisular și eliberarea hormonilor tiroidieni. Dozele mari de heparină pot modifica distribuția T_4 între plasmă și țesuturi cu majorarea nivelului în ser și micșorarea în țesuturi. S-a presupus că efectul heparinei se datorează activării lipoproteinlipazei cu hidroliza trigliceridelor în acizi grași liberi, dar nivelul acestora trebuie să atingă o concentrație de 2,5-3 mEq/L care se constată rar. Acestea pot fi întâlnite în timpul hemodializei și hiperalimentației intravenoase, în special dacă nivelele serice de albumină sunt scăzute și dacă pacientul este tratat cu heparină. Aceste modificări nu au consecință clinică, ci diagnostică, deoarece pacienții tratați cu heparină nu devin tireotoxici [12]. Difuziunea în celulă a hormonilor tiroidieni poate fi alterată de amiodaronă, benzodiazepine, blocantele canalelor de calciu. S-a constatat că amiodarona selectiv a micșorat transportul T_4 în ficat și T_3 în hipofiză. S-a demonstrat că benzodiazepinele inhibă captarea celulară de T_3 datorită asemănării conformaționale cu

hormonul. Blocantele canalelor de calciu (nifedipina, verapamil, diltiazem) reduc captarea T_3 datorită unui mecanism dependent de calciu [6, 12].

Concluzii

1. Utilizarea medicamentelor trebuie considerată ca o cauză probabilă a disfuncțiilor glandei tiroide prin influența asupra axei hipotalamus-hipofiză-tiroidă, proceselor de sinteză, depozitare, distribuție, eliberare, activare, metabolizare și eliminare a hormonilor tiroidieni, precum și de modificare a proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor hormonilor tiroidieni.

2. Preparatele medicamentoase pot determina hipo- sau hiperfuncția glandei tiroide cu evoluție subclinică, simptome clinice manifeste și modificări ale testelor de laborator caracteristice.

3. O gamă variată de grupe și preparate poate fi responsabilă de disfuncțiile tiroidiene, precum: suplimentele și preparatele ce conțin iod, substanțele de contrast, antiaritmicele, antiepilepticele, antituberculoasele, anticorpii monoclonali, glucocorticoizii, antitumoralele, estrogenii și modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici, citokinele imunostimulatoare, glucocorticoizii, antiinflamatoarele nesteroidiene, anticoagulantele, antiacidele, secheștrantii acizilor biliari etc.

4. La examinarea pacientului cu presupusă patologie tiroidiană o anamneză minuțioasă a medicamentelor administrate de bolnav poate fi esențială pentru interpretarea adecvată a simptomelor clinice și testelor de laborator în vederea stabilirii diagnosticului și a conduitei de tratament.

Declarația conflict de interes

Autorii declară absența conflictelor de interes.

Bibliografie

- AL-ALUSI, M.A., DU L., LI N. et al. Metformin Does Not Suppress Serum Thyrotropin by Increasing Levothyroxine Absorption. In: *Thyroid*. 2015 nr. 25(10), pp.1080-4. doi: 10.1089/thy.2015.0211.
- BACINSCHI, N., VUDU, L., BACINSCHI-GHEORGHITA, S., BACINSCHI, A. Hipotiroidismul indus de preparatele antituberculoase. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022, nr. 3(74), pp. 200-204. ISSN: 1857-0011. doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.40.
- BENVENGA, S. L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 nr. 11, 607446. doi: 10.3389/fendo.2020.607446.
- BHATTACHARYA, S., GOYAL, A., KAUR, P. et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. In: *Eur Endocrinol*. 2020 nr.16(1), pp.32-39. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.32.
- BORAN, G., SEHEULT, J. Drug effects on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and thyroid hormone concentration. In: *CPD Bulletin Clinical Biochemistry*. 2013, nr. 11(3), pp. 92-98.
- BURCH, H.B. Drug Effects on the Thyroid. In: *N Engl J Med*. 2019, nr. 381, pp. 749-61. doi: 10.1056/NEJMra1901214.
- CHENG, L.T., CHUNG, C.H., PENG, C.K. et al. Bidirectional Relationship Between Tuberculosis and Hypothyroidism: An 18-Year Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study. In: *Front Med (Lausanne)*. 2022 nr. 9, 900858. doi: 10.3389/fmed.2022.900858.
- FROLDI, G. View on Metformin: Antidiabetic and Pleiotropic Effects, Pharmacokinetics, Side Effects, and Sex-Related Differences. In: *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 nr.17(4), 478. doi: 10.3390/ph17040478.
- KARAVITI, D., KANI, E.R., KARAVITI, E. et al. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors. In: *Endocrine*. 2024 nr. 12. doi: 10.1007/s12020-024-03718-2.
- LI, Q., ZHANG, Z., FANG, J. Hormonal Changes in Women with Epilepsy. In: *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024 nr. 20, pp.373-388. doi: 10.2147/NDT.S453532.
- MENG, X., XU, S., CHEN, G. et al. Metformin and thyroid disease. In: *J Endocrinol*. 2017 nr. 233(1), R43-R51. doi: 10.1530/JOE-16-0450.
- MEIER, C.A., BURGER, A.C. Effects of Drugs and Other Substances on Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. In: *Braerman LE, Utiger RD, editors. Warner and Ingbar's The Thyroid*. 9. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005. pp. 229-246.
- MIYAKE, ZENSHI, ISHII, KAZUHIRO, TAMAOKA, AKIRA. Hypothyroidism induced by phenytoin and gabapentin: A Case Report. In: *Medicine*. 2018, nr. 97(43), e12938, doi: 10.1097/MD.00000000000012938.
- QUIROZ-ALDAVE, J.E., DURAND-VÁSQUEZ, M.D.C., GAMARRA-OSORIO, E.R. et al. Drug-induced hypothyroidism in tuberculosis. In: *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2024 nr. 19(3), pp. 199-206. doi: 10.1080/17446651.2024.2307525.
- PAPPA, T., ALEVIZAKI, M. Metformin and thyroid: an update. In: *Eur Thyroid J*. 2013 nr.2(1), pp.22-28. doi: 10.1159/000346248.
- RIZZO, L.F., MANA, D.L., SERRA, H.A. Drug-induced hypothyroidism. In: *Medicina buenos aires*. 2017, nr. 77, 5. PMID: 29044016.
- SANDE, C.M., TONDI RESTA, I., LIVOLSI, V.A. The Thyroid Pathologist Meets Therapeutic Pharmacology. In: *Endocr Pathol*. 2023 nr. 34(1), pp.48-56. doi: 10.1007/s12022-023-09749-1.
- SURKS, M.I. Drug interactions with thyroid hormones. In: *UpToDate*. 2024.

Stela Bacinschi-Gheorghița,
asistent universitar
Catedra de endocrinologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 079874448,
e-mail: stela.bacinschi@usmf.md