

**LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
INTERNĀS MEDICĪNAS KATEDRA**

**PRIEKŠKAMBARU FIBRILĀCIJAS ĀRSTĒŠANAS AR AMIODARONU
EFEKTIVITĀTE UN JODA INDUCĒTĀS HIPERTIREOZES RISKS**

Diplomdarbs

Autors: Natalja Guļtjajeva

Studenta apliecības Nr. : nm07013

Zinātniskais vadītājs: Prof. Dr.med. Valdis Pīrāgs

Recenzents: Dr. habil. med. asoc. profesore Renāte Ligere

Rīga 2013

Satura rādītājs

| | |
|---|----|
| Apzīmējumi | 4 |
| Kopsavilkums | 5 |
| Summary | 6 |
| Ievads | 7 |
| 1. Priekškambaru fibrilācijas epidemioloģija | 9 |
| 1.1 Priekškambaru fibrilācijas definīcija | 9 |
| 1.2 Priekškambaru fibrilācijas ārstēšana | 10 |
| 2. Vairogdziedzera hormonu biosintēze | 11 |
| 3. Amiodarona vēsture | 13 |
| 3.1 Amiodarona farmokoloģija | 13 |
| 3.2 Amiodarona ietekme uz patomehānismiem vairogdziedzerī | 14 |
| 4. Vairogdziedzera hormonu izmaiņas amiodarona ietekmē | 16 |
| 4.1. T ₄ un T ₃ izmaiņas | 16 |
| 4.2 fT ₃ un fT ₄ izmaiņas | 16 |
| 4.3. TSH izmaiņas | 16 |
| 4.4 Pārmaiņas hroniskā periodā | 16 |
| 5. Amiodarona izsauktas slimības | 18 |
| 5.1 Amiodarona inducētā hipotireoze | 18 |
| 5.2 Amiodarona inducētā tireotoksikoze | 18 |
| 5.2.1. AIT diagnostika | 18 |
| 5.2.2. Ārstēšana | 20 |
| 5.2.3. 1. tipa AIT ārstēšana | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2.4. 2. tipa AIT ārstēšana | 21 |
| 5.2.5. Jauktas AIT formas ārstēšana | 22 |
| 5.2.6 Citas ārstēšanas alternatīvas..... | 22 |
| 5.3 Monitorēšana amiodarona terapijas laikā | 23 |
| 6. Materiāli un metodes | 25 |
| 6.1. Pacientu atlase..... | 25 |
| 6.2. Datu apstrāde un statistiskā analīze | 25 |
| 6.3. Pētījuma ierobežojumi | 26 |
| 7. Rezultāti | 27 |
| 8. Diskusija | 34 |
| 9. Secinājumi | 35 |
| 10. Pateicības | 36 |
| Atsauces | 37 |
| DOKUMENTĀRĀ LAPA | 41 |

Apzīmējumi

A – amiodarons

AIH – amiodarona inducētā hipotireoze

AIT – amiodarona inducētā tireotoksikoze

AV-mezglis – atrioventrikulārais mezglis

DEA – dezetilamiodarons

fT_3 – brīvais trijodtironīns

fT_4 – brīvais tiroksīns

GKS – glikokortikosteroīdi

i/v – intravenozi

KSS - koronārā sirds slimība

NIS – nātrija-joda simptoms

PFib- priekškambaru fibrilācija

T_4 – kopējais tiroksīns

T_3 – kopējais trijodtironīns

rT_3 – reversais trijodtironīns

Tc-99^m-MIBI-scintigrāfija – tehnēcija 99^m 2-metoksi-izobutil-izonitril-scintigrāfija

TG – tireoglobulīns

Tgav – antivielas pret tireoglobulīnu

TPO – tireoperoksidāze

TPOav – antivielas pret tireoperoksidāzi

TSH – tireotropais hormons

TRH – tireoliberīns

USG – ultrasonogrāfija

Kopsavilkums

Darba aktualitāte: Latvijā nav veikti plaši pētījumi saistībā ar amiodarona blakusefektiem un vairogdziedzera patoloģiju.

Darba mērķis: Izanalizēt literatūras datus par amiodarona iedarbību uz vairogdziedzera hormoniem un amiodarona inducēto tireotoksikozi rašanās patoģenēzi, amiodarona inducēto tireotoksikozi diagnostiskajiem kritērijiem, ārstēšanas taktiku. Kā arī noskaidrot amiodarona inducēto tireotoksikozi rašanās un amiodarona lietošanu savstarpējās korelācijas.

Materiāli un metodes: Retrospektīvā, aprakstošā pētījumā tika analizēt slimības vēsturēs iekļauti dati. Dati atlasīti pēc iepriekš sastādītā plāna: vecums, dzimums, klīniskā diagnoze, TSH, fT_4 un fT_3 hospitalizācijas sākumā, TSH, fT_4 un fT_3 hospitalizācijas beigās, amiodarona devas un lietošana mājās, stacionārā. Pētījums norisinājās Rīgā, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcā laika posmā 2011.gada janvāra līdz 2011.gada maijam. Pētījuma laikā tika analizēti 496 pacienti ar priekškambaru fibrilāciju, kas stacionēti slimnīcas 11. nodaļā. Pētījums saņēmis LU EKMI apstiprinājumu. Dati apstrādāti ar SPSS 20.0 programmu.

Rezultāti: Vidējais vecums pētāmajā grupā bija 63 gadi. Vīriešu grupa ar priekškambaru fibrilāciju visbiežāk pārstāvētā, kura atbilst 259 (52,1%) pacientiem. Sieviešu īpatsvars pētījuma grupā 237 (47,9%). Vairogdziedzera hormonu līmeņi slimnīcā pirms amiodarona lietošanas bija noteikti tikai 38,7% (N=139) gadījumos, bet pēc amiodarona lietošanas tikai 8,1% (N=40) gadījumos. Konstatēju, ka no 179 pacientiem, kuriem bija noteikti vairogdziedzera hormoni ar amiodarona inducēto tireotoksikozi saslima tikai 2,2% (N=4). Apkopojot datus, nav statistiski ticama saistība starp amiodarona lietošanu un amiodarona inducēto hipertireozi ($p=0,195$)

Secinājumi: Cēloniska sakarība starp amiodarona lietošanu un tireotoksikozes attīstību netika konstatēta. Iespējams, ka amiodarona inducētās tireotoksikozes sastopamība ir biežāka nekā to parādīja veiktā slimības vēsturu datu retrospektīvā analīze, jo nepieciešama vairogdziedzera hormonu līmeņa (fT_4 , fT_3) un TSH noteikšana visiem pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju gan pirms, gan pēc amiodarona terapijas uzsākšanas

Summary

Natalja Guļtjajeva¹, prof. Valdis Pīrags²

¹University of Latvia Faculty of Medicine, ²University of Latvia Department of Internal Diseases (Latvia).

Background and current situation: In Latvia there are no extensive research about side effects of amiodarone and it affects on thyroid gland.

Purpose: To analyze the literature data about side effects of amiodarone and it's effect on thyroid hormones, also the pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT), diagnosis criteria, and management. Also to look for correlation in amiodarone use and AIT.

Materials and Methods: Retrospective, descriptive study, health records where analyzed. Data was selected according to plan: age, sex, clinical diagnosis, TSH, FT4 and FT3, TSH at the beginning of hospitalization, FT4 and FT3 at the end of the hospitalization, amiodarone dose and use at home or during the hospitalization. The study took place in Riga, P.Stradina Clinical University Hospital during the period January 2011 to May 2011. During the study where analyzed 496 patient records with atrial fibrillation hospitalized 11th section. The study received the approval of Latvian University Academic Ethics Commission. Data processed with SPSS 20.0 program.

Results: Average age of study group was 63 years. In the study mostly was represented a group of man with atrial fibrillation, which included N=259 (52.1%) patients. Proportion of women in the study was N=237 (47.9%). The level of thyroid hormone before hospitalization was determined in 38,7% of cases (N=139), but after the use of amiodarone the hormone level was determined only in 8,1% of cases (N=40). Was found that from 179 patient, with determined hormone levels, only 2,2% (N=4) had thyrotoxicosis. There is no statistically significant relationship between the use of amiodarone and amiodarone-induced hyperthyroidism ($p = 0.195$)

Conclusions: A causal relationship between amiodarone use and the development of thyrotoxicosis was not detected. It is possible that amiodarone induced thyrotoxicosis incidence is higher than showed medical records of retrospective analysis of data, the need for thyroid hormone levels (FT4, FT3) and TSH determination is required for all patients with atrial fibrillation before and after of amiodarone therapy start.

Ievads

Priekškambaru fibrilācija ir visbiežāk sastopamais aritmijas veids kardioloģijā. Populācijā ar priekškambaru fibrilāciju slimo 1 – 2 % iedzīvotāji. (Stewart S et al, 2001.g.) Eiropā vairāk kā sešiem miljoniem iedzīvotāju diagnosticēta priekškambaru fibrilācija. Pēc literatūras datiem tuvāko piecdesmit gadu laikā tās biežums palielināsies divreiz. (Go AS et al, 2001.g.)

Priekškambaru fibrilācija biežums palielinās, pieaugot pacientu vecumam. To novēro mazāk kā 0,5% pacientu vecumā no 40 līdz 50 gadiem un 5 – 15% pēc 80 gadu vecuma. (Miyasaka Y et al, 2006.g.) Vīrieši slimo biežāk nekā sievietes. (Naccarelli GV et al, 2009.g.)

Vairāk nekā viena trešdaļa hospitalizāciju gadījumu, kas ir saistīti ar sirds ritma traucējumiem ir priekškambaru fibrilācijas dēļ. (Knecht S et al, 2006.g.)

Amiodaronu (A) plaši lieto kardioloģijā kā antiaritmisko līdzekli. Amiodarons kļuvis par pirmās izvēles preparātu pēc notikuša miokarda infarkta, pacientiem ar ventrikulāru tahikardiju, kā arī PFib profilaksei. Amiodarona lietošanu var ierobežot preparāta izraisītie blakusefekti, g.k. saistībā ar vairogdziedzera funkciju. Zināms, ka amiodarons var izsaukt gan hipotireozi, gan tireotoksikozi apmēram 15-20%. (Martino E et al, 2001.g, Bogazzi F et al, 2001.g.)

Likās svarīgi izpētīt amiodarona iedarbību uz vairogdziedzera hormoniem un amiodarona inducētās tireotoksikozes rašanos, izvērtēt izmaiņas laboratorijas datus pēc amiodarona lietošanas priekškambaru fibrilācijas pacientiem, kā arī noskaidrot amiodarona inducētā tireotoksikozes rašanās un amiodarona lietošanas savstarpējās korelācijas.

Pētījuma uzdevumi:

1. Izanalizēt literatūras datus par amiodarona iedarbību uz vairogdziedzera hormoniem un amiodarona inducētās tireotoksikozes rašanās patoģenēzi, amiodarona inducēto tireotoksikozi diagnostiskajiem kritērijiem, ārstēšanas taktiku;
2. Izvērtēt pārmaiņas laboratorās atradnes rezultātos pēc amiodarona lietošanas priekškambaru fibrilācija pacientiem;
3. Veikt retrospektīvu amiodarona inducēto tireotoksikozi slimnieku datu analīzi un noteikt amiodarona inducētās tireotoksikozes biežumu Rīgā terciārās aprūpes daudzprofila slimnīcā;

4. Noskaidrot amiodarona inducētās tireotoksikozes rašanās un amiodarona lietošanas savstarpējās korelācijas.

Pētījuma aktualitāte saistīta ar to, ka Latvijā nav veikti plaši pētījumi saistībā ar amiodarona blakusefektiem un vairogdziedzera patoloģiju, kuri, iespējams, ir relatīvi bieži sastopami, tādēļ savā pētījumā centos to izdarīt.

LITERATŪRAS APRAKSTS

1. Priekškambaru fibrilācijas epidemioloģija

Cilvēka sirdī ir sarežģīta elektriska sistēma, kas nodrošina koordinētu asins virzīšanos uz priekšu daudzveidīgu fizioloģisko mehānismu dēļ. Aritmijas ir šīs sistēmas kļūda – un neviena no tām nav tik izteikta kā priekškambaru fibrilācija. Tā ir visbiežāk sastopamā aritmija, cilvēkiem ar priekškambaru fibrilāciju mirstības rādītāji ir divreiz augstāki nekā cilvēkiem ar sinusa ritmu. Populācijā ar priekškambaru fibrilāciju slimo 1 – 2 % iedzīvotāju. (Stewart S et al, 2001.g.) Eiropā vairāk kā sešiem miljoniem iedzīvotāju diagnosticēta priekškambaru fibrilācija.

Priekškambaru fibrilācija sastopamība palielinās līdz ar vecumu, no 0.5% jauniem cilvēkiem līdz vairāk par 6% starp tiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem. (Go AS et al, 2001.g.)

Pēc literatūras datiem tuvāko piecdesmit gadu laikā tās biežums palielināsies divreiz. (Go AS et al, 2001.g.) Vīrieši slimo biežāk nekā sievietes. (Miyasaka Y et al, 2006.g.)

Daudz (pat līdz 90%) priekškambaru fibrilācijas epizodes ir asimptomātiskas un līdz pat 17% gadījumu tās var ilgt vairāk kā 48 stundas. (Nabauer M et al, 2009.g.)

1.1 Priekškambaru fibrilācijas definīcija

Pamatojoties uz 2006. gada starptautisko profesionālo asociāciju vadlīnijām un 2010. gada redakciju, (Knight, et al, Practical Rate and Rhythm Management of Atrial Fibrillation, January 2010 ed) PRIEKŠKAMBARU FIBRILĀCIJA IR: supraventrikulāra aritmija, kuru raksturo nekoordinēta ātriju aktivācija ar konsekventu ātriju mehāniskās funkcijas pasliktināšanos.

2006. gada ACC/AHA/ESC/HRS (American College of Cardiology, American Heart Association, European Heart Society, Heart Rhythm Society) klasifikācija:

- Pirmreizēja PFib – pirmo reizi fiksēta priekškambaru fibrilācijas epizode, dokumentāli jeb klīniski pierādīta;
- Recidivējoša PFib – vairāk neka divas fiksētas priekškambaru fibrilācijas epizodes;
- Paroksizmāla PFib – spontāni pārtraucas bez ārēju faktoru iejaukšanās;
- Persistējoša PFib – ilgāka par 7 diennaktīm un spontāni nekupējas, nepieciešama farmakoloģiska vai elektriska kardioversija

- Permanenta PFib – sinusa ritma atjaunošana nav iespējama vai arī tā iespējama uz īsu laiku, bet nav iespējama SR stabilizācija. Lieto arī tad, ja PFib ilgums ir garāks nekā 1 gads. (Pritchett EL., 1992.g.)

1.2 Priekškambaru fibrilācijas ārstēšana

Faktori, kas nosaka farmakoterapiju kā izvēles metodi priekškambaru fibrilācijas ārstēšanai:

- Priekškambaru fibrilācija ne ilgāk kā piecas/septiņas dienas;
- Nav sinusa mezgla funkciju traucējumu;
- Nav sirds struktūras bojājumu;
- Nav aktīvas išēmijas;
- Nav hemodinamisku traucējumu.

Viens no efektīvākiem medikamentiem ir dronedarons – līdzīgs amiodaronam, bet bez joda grupas, secīgi arī drošāks pielietošanā, mazāk izsauc blakusefektus. Bet diemžēl nav plaši izmantojams sakarā ar augstu cenu. (Ellenbogen KA et al, 1996.g, Stambler BS et, 1996.g Abi-Mansour P et al, 1998.g.)

Latvijā plaši izmantojams medikaments ir amiodarons. Amiodarons izsauc ātru sirds darbības frekvences palēnināšanos, lietojot intravenozi, un tam piemīt apstiprināts ilgstošs efekts ventrikuļu frekvences samazināšanā pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju un sirds mazspēju. Tajā pašā laikā, ņemot vērā iespējamus blakus efektus, amiodarons nav rekomendējams kā pirmās rindas preparāts ilgstošai lietošanai frekvences kontrolei. (Bink-Boelkens MT, 2000.g.)

2. Vairogdziedzera hormonu biosintēze

Ir divi bioloģiski aktīvi vairogdziedzera hormoni - tiroksīns (3,5,3',5'-tetrajodotironīns, T₄) un 3,5,3'-trijodotironīns (T₃).

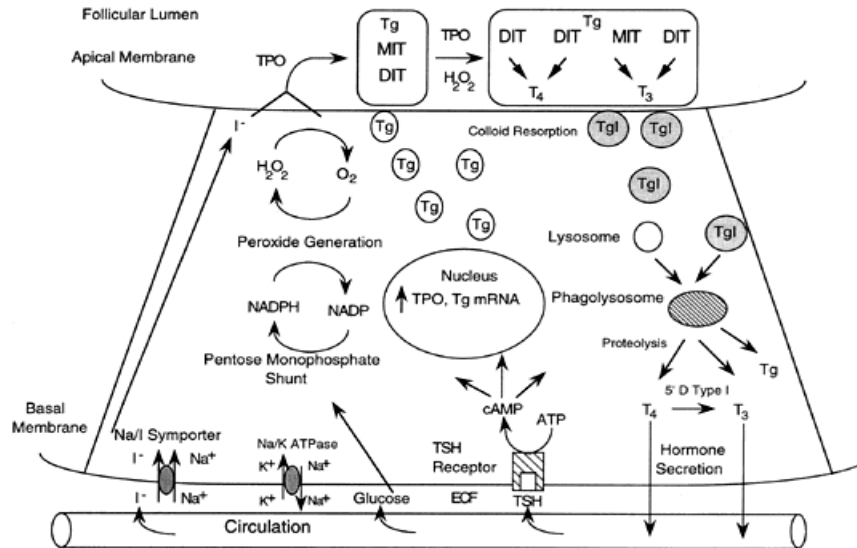
Vairogdziedzera hormonu sintēzē ir joda aktīva uzņemšana tireocītos, ko veic Na⁺/I simborts (NIS). Šie kanāli atrodas tireocītu bazolaterālajā membrānā. (Bogazzi Fausto et al, 2009.g.)

Joda koncentrācijas gradients starp vairogdziedzeri un asins serumu ir 40:1. NIS aktivitāte var mainīties, nodrošinot vairogdziedzerī joda uzņemšanas adaptāciju, ņemot vērā ar pārtiku uzņemtā joda dažādo daudzumu. (Bogazzi Fausto et al, 2009.g.)

Pēc joda uzņemšanas tireocītā notiek transports uz apikālo membrānu, kur tireoperoksidāzes (TPO) un hidrogēnperoksīda ietekmē tas oksidējas molekulārajā jodā. Folikula iekšienē reaktīvie joda atomi piesaistās tirozola atliekām tireoglobulīna (TG) sastāvā, veidojot monojodtirozīnu (MJT) un dijodtirozīnu (DJT). (Spitzweg C et al, 2000.g.)

Pēc tam ar TPO palīdzību MJT un DJT savienojas ar ētera tiltiņiem, kā rezultātā rodas tiroksīns (3,5,3',5'-tetrajodotironīns, T₄) un 3,5,3'-trijodotironīns (T₃). Pēc šīs savienošanās TG tiek uzņemts tireocītu lizosomās, kur no tā tiek atšķelti T₃ un T₄, kas vēlāk nokļūst asinīs. 80% no cirkulējošā T₃ rodas no T₄ perifēro audu šūnās, enzīma dejodināzes ietekmē. (Duntas LH, 2010.g.)

Vairogdziedzera hormonu pastāvīga koncentrācija tiek uzturēta ar negatīvās saiknes palīdzību, pateicoties T₃ bloķējošai ietekmei uz hipotalāmu un hipofīzi. (Brabant G et al, 1991.g.) Skat. 1 attēlā.



1. att. Vairogdziedzera hormonu sintēze.

http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=306

Vairogdziedzera hormoni slikti šķīst ūdenī, tāpēc 99% šo hormonu asinīs cirkulē saistībā ar nesējmolekulām. Galvenā no tām ir tiroksīnu saistošais globulīns, kas asins plazmā pārvieto 65% T_3 un 70% T_4 . Šos hormonus pārnēs arī tiroksīnu saistošais prealbumīns (transtiretīns) un ar mazāku afinitāti – albumīns. Visas šīs molekulas sintēzē hepatocīti. (J. Markovs, 2008.g.)

T_3 un T_4 iedarbojas uz visām organisma šūnām. Hormonu receptori atrodas šūnas citoplazmā, uz mitohondrija virsmas un kodolā. (Bianco AC, Kim BW, 2006.g.) Vairogdziedzera hormoni, veidojot kompleksus ar citoplazmatiskiem receptoriem, uzkrājas šūnā un vajadzības gadījumā difundē mitohondrijos vai kodolā. Mitohondrijos tiroksīns un trijodtironīns stimulē ATF produkciju. Savukārt kodolā šie hormoni aktivizē gēnus, kas kontrolē glikolīzes fermentus. (J. Markovs, 2008.g.)

Jāatzīmē vairogdziedzera hormonu ietekme uz miokardu, kur tie ietekmē miocītu gēnu ekspresiju, kuri regulē Ca^{2+} darbību, kas nosaka sistoles un diastoles norisi. (Moolman J.A et al, 2001.g.) Tireotoksikozes gadījumā ir sekojošas hemodinamikas īpatnības: sirdsdarbības frekvences un izsviedes frakcijas palielināšanās, miokarda izovolēmiskas relaksācijas laika samazināšanās, sistēmiskas vaskulāras rezistences samazināšanās, asins tilpuma palielināšanās. Tas viss rada hiperdinamisku cirkulāciju un sirds pārslodzi. (Moolman J.A et al, 2001.g.)

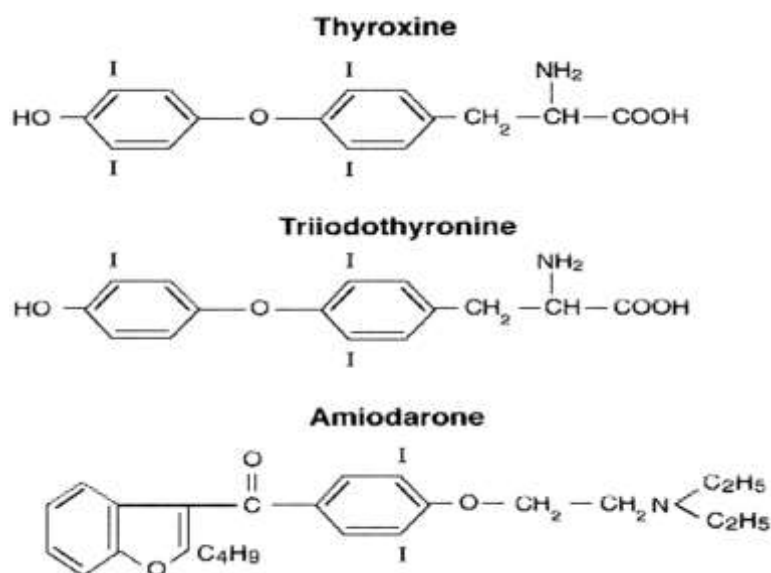
3. Amiodarona vēsture

Amiodarons pirmo reizi sintezēts kādā Beļģijas uzņēmumā 1962.gadā kā antianginozs preparāts un ātri kļuva populārs visa Eiropā un Dienvidamerikā. Praksē ieviests 1967. gadā. Pētījumi ar dzīvniekiem 1969. gadā pierādīja amiodarona antiaritmisko efektu, ko definēja 70-ajos gados. Pēc dažiem gadiem Argentīnas ārsts *Dr. Mauricio Rosenbaum*, pamanīja, ka amiodarona lietošana samazina sirds aritmijas pacientiem ar sirds slimībām. Viņš sāka plaši lietot amiodarona sirds ritma traucējumiem, publicēt savus rezultātus, kas bija ārkārtīgi iespaidīgi. (Rosenbaum MB et al, 1976.g.)

Ārsti visa pasaule (izņemot ASV) sāka pielietot A, lai ārstētu visu veidu sirds aritmijas. A reputācija plaši izplatījās pa visu pasauli kā unikālam antiaritmiskam preparātam, kurš ārstēja sirds aritmijas bez blakusparādībām. Bet šie abi apgalvojumi izrādījās nepatiesi. (Mason JW et al, 1987.g.)

3.1 Amiodarona farmakoloģija

Divreiz jodētā benzola gredzena un trijodtironīna struktūras līdzības dēļ pastāv diskusija par amiodarona iespējamo antitireoidālo efektu uz sirdi. (Kaufmann Ch. et al, 2000.g.). Skat. 2. Attēlā. Atklāts, ka amiodarons un tā metabolīts dezetilamiodarons (DEA) saistās ar T₃ receptoriem kodolā, izmainot dažu gēnu ekspresiju un proteīnu sintēzi. (Han T. S. Et al, 2009.g.)



4. att. Amiodarona, tiroksīna un trijodtironīna ķīmiska struktūra.

<http://annals.org/article.aspx?articleid=710247>

Amiodarona darbība kā antiaritmiskās 3. klases medikamentam balstās g.k. uz tā spēju miokardā bloķēt kālija kanālus (Ursella S. et al, 2005.g.), pagarinot darbības potenciālu. (Porsche Renate and Brenner Zara R., 2006)

Amiodaronam piemīt arī citu antiaritmisko līdzekļu klases īpašības: tas inhibē nātrija kanālus (kā 1. klases antiaritmiskie medikamenti), tam piemīt neselektīva beta bloķējoša spēja (Nielsen C., 2008.g.) (kā 2. klases antiaritmiskie medikamenti), kā arī tas bloķē kalcija kanālus (kā 4. klases antiaritmiskie medikamenti). (Nielsen C., 2008.g.). Līdz ar to amiodarona darbība izpaužas: pirmkārt negatīvi dromotropā efektā, pateicoties lēnākai depolarizācijai sinusa mezglā un lēnākai vadīšanai AV-mezglā; otrkārt membrānstabilizējošā efektā. (Basaria S, Cooper DS. 2005.g.)

Amiodarons g.k. indicēts lietošanai devās 200 – 600 mg/dienā, tomēr dejodinējas tikai 10% molekulu. Līdz ar to jodīdu uzņemšana ar amiodarons sasniedz 7 – 21 mg/dienā. (Wolff J., 1998.g.)

Normāls uzņemamā joda daudzums dienā ir 150 – 200 mkg (Tomisti L et al, 2012.g.), tāpēc amiodarona lietošana palielina joda uzņemšanu 50 – 100 reizes. (Tomisti L et al, 2012.g.)

Amiodaronam piemīt lielas distribūcijas spējas g.k. taukaudos, aknās, plaušās, no kurienes tas vēlāk lēni atbrīvojas. Amiodarons metabolizējas aknās un izdalās pārsvarā ar žulti un izkārnījumiem (66 – 75%). (Tomisti L et al, 2012.g.) Amiodarona eliminācijas pusperiods sasniedz $52 \pm 23,7$ dienas, bet tā metabolītam DEA ir $61,2 \pm 31,2$ dienas. (Ursella S. et al, 2005.g.) Jodīdu krājums organismā var būt paaugstināts pat 9 mēnešus pēc terapijas ar amiodarona pārtraukšanas.

3.2 Amiodarona ietekme uz patomehānismiem vairogdziedzerī

Amiodarons ietekme uz vairogdziedzera funkciju pamatojas uz diviem mehānismiem:

1. iekšējie efekti paša medikamenta molekulu īpatnību dēļ;
2. joda krājumu palielināšanās un joda farmakoloģisko īpatnību izsauktie efekti.

(Ursella S. et al, 2005.g.)

Perifērajos audos amiodarons kavē 1. tipa 5'-dejodināzi, bet hipofīzes šūnās – 2. tipa 5'-dejodināzi. Abi šie enzīmi veic fT_4 pārvēršanos par fT_3 . Tas rada pazeminātu fT_3 līmeni serumā un šūnās. Amiodarons arī kavē fT_4 un fT_3 uzņemšanu perifērajās šūnās. Ilgstošas

amiodarons lietošanas rezultātā abi mehānismi summējas – notiek fT_4 līmeņa paaugstināšanās un fT_3 līmeņa samazināšanās iepriekš eitireoīdiem pacientiem. (Wolff J., 1998.g.) Savukārt samazinātas fT_3 koncentrācijas hipofīzē ietekmē TSH līmenis palielinās negatīvās saiknes rezultātā. (Karow Thomas, Lang-Roth Ruth., 2008.g.)

Noskaidrots, ka TSH līmenis var ievērojami mainīties jau pirmajās dienās pēc i/v terapijas ar amiodarona uzsākšanas. Šī ietekme uz enzīmiem izpaužas ar vairogdziedzera hormonu līmeņu izmaiņām, kuras iedala akūtajā (mazāk par 3 mēnešiem) un hroniskajā periodā (ilgāk par 3 mēnešiem).

Ar amiodaronu ārstētie pacienti pārsvarā paliek eitireoīdi. Retākos gadījumos amiodarons kļūst par hipotireozes un tireotoksikozes cēloni. (A.Bērziņa un citi, 2002.g.) Predisponējošie faktori amiodarona inducētās tireotoksikozes attīstībai ir mezglveida struma, vairogdziedzera mezglu autonomija, ilggadējs joda trūkums, subklīniskā hipertireoze, ģenētiskie riska faktori. (Kahaly George J. et al, 2007.g.)

Kā riska faktori minēti arī iedzimtas sirdskaites ar cianozi, sievietes dzimums, A deva lielāka nekā 200 mg/dienā. (Thorne Sara A., 2009.g.)

4. Vairogdziedzera hormonu izmaiņas amiodarona ietekmē

4.1. T₄ un T₃ izmaiņas

Amiodarons terapijas laikā palielinās joda daudzums organismā: pirmajās 2 nedēļās protektīvi kavējas T₄ un T₃ sintēze un ekskrecija no tireocītiem, ko sauc par Volfa-Čaikova efektu. (Roti E et al, 1993.g.) Pateicoties tam, bet g.k. 5'-dejodināzes kavēšanas dēļ perifērajos audos, seruma T₃ līmenis samazinās. Pārsvarā tas sasniedz references intervāla apakšējo robežu vai ir nedaudz zemāks par to. (Yiu Kai-Hang et al, 2009.g.)

Volfa-Čaikova efekts darbojas tikai terapijas sākumā. Vēlāk T₄ sintēze normalizējas vai pat nedaudz palielinās. Šī iemesla dēļ, kā arī perifērijā samazinātās T₄ konvertācijas par T₃ dēļ, kopējais T₄ līmenis serumā palielinās līdz pat +40% 2 mēnešu laikā. Parasti brīvā T₄ koncentrācija sasniedz references intervāla augšējo robežu. (Kahaly George J et al, 2009.g.)

4.2 fT₃ un fT₄ izmaiņas

Tā kā amiodarons neietekmē vairogdziedzera hormonus saistošo olbaltumvielu līmenī, fT₄ un fT₃ līmeņa pārmaiņas atspoguļo T₄ un T₃ svārstības. (Martino Enio et al, 2001.g., Ursella S et al, 2005.g.)

4.3. TSH izmaiņas

Dažas dienas pēc terapijas ar amiodarona uzsākšanas TSH līmenis paaugstinās līdz pat 20 mU/L (references intervāls 0,35 – 4,3 mU/L). Tomēr trīs mēnešu laikā tas samazinās līdz izejas radītājiem vai pat nedaudz zemāk. (Martino Enio et al, 2001.g., Ursella S et al, 2005.g.) Agrīns TSH līmeņa kāpums pamatojas uz kopējā T₃ koncentrācijas kritumu asinīs. Šī kavēšana notiek arī tieši hipofīzē. Kā jau minēts, amiodarons un arī tā metabolīts DEA bloķē hipofīzē 2. tipa 5'-dejodināzi, kas pārvērš fT₄ par fT₃.

4.4 Pārmaiņas hroniskā periodā

Lietojot amiodaronu ilgāk nekā 3 mēnešus, T₃ un fT₃ līmenis paliek references intervāla apakšējā robežā. TSH koncentrācija atgriežas normas robežās vidēji 12 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas. (Harjai KJ, Licata AA., 1997.g.)

To izskaidro sekojoši:

1. Volfa-Čaikova protektīvais efekts tiek pārvarēts;
2. palielinās jodīdu daudzums vairogdziedzērī;

3. T_4 sintēze atjaunojas tādā veidā, lai kompensētu samazinātu T_3 daudzumu. Neskatoties uz palielinātiem T_4 rādītājiem, pacientiem vairogdziedzera funkcija ir eitireoīda, jo fT_3 līmenis paliek normas robežās. (Harjai KJ, Licata AA., 1997.g)

5. Amiodarona izsauktas slimības

5.1 Amiodarona inducētā hipotireoze

Pēc amiodarona terapijas 5 procenti saslimst ar hipotireozi (TSH > 10 mv / l), un ar subklīnisko hipotireozi saslimst 25 procenti. (TSH 4,5-10 mv / l). (Batcher EL et al, 2007.g.)

Saslimstība ar AIH nav atkarīga no amiodarona devas un ārstēšanas ilguma, bet AIH risks palielinās gados vecākām sievietēm. Uzskata, ka predisponējošais faktors ir jau esošās autoimūnās pārmaiņas vairogdziedzērī. (Nielsen C., 2008.g.)

5.2 Amiodarona inducētā tireotoksikoze

Saslimstība ar amiodarona inducētā tireotoksikoze vīriešiem ir 3 reizes lielāka nekā sievietēm, kas atspoguļo amiodarona biežāku lietošanu vīriešiem sakarā ar lielāku kardiovaskulāru slimību prevalenci (Sidhu J. Et al, 2003.g., Han T. S. Et al, 2009.g.). AIT var parādīties iepriekš bojātajā vai pat veselā vairogdziedzērī. AIT rašanos mēģina izskaidrot ar vairākiem procesiem:

1. joda krājumu palielināšanos;
2. imunoloģisks vairogdziedzera bojājumu;
3. citotoksicitāti.

AIT atkarībā no patogēnēzes iedala 2 tipos: 1. tipa AIT – iepriekš izmainītā vairogdziedzērī un 2. tipa AIT – iepriekš veselā vairogdziedzērī. To ārstēšanā un prognozē pastāv būtiskas atšķirības. (Fauci, Braunwald et al, 2009.g.).

Palielināta joda daudzuma nokļūšana vairogdziedzērī izraisa kompleksus joda metabolisma traucējumus, kā rezultātā var attīstīties pat tireotoksiska krīze. Iepriekšējos gadu desmitos veiktie novērojumi parāda, ka joda palielināta uzņemšana ar uzturu valstīs ar tā trūkumu, piemēram, vārāmā sāls jodēšanas kampaņas Zimbabvē un Zairā, palielina joda inducētās tireotoksikozes incidenci, apstiprina šo mehānismu (Henzen C., Buess M., Brander L., 1999.g.)

5.2.1. AIT diagnostika

Tā kā ar amiodarona inducēto tireotoksikozi slimo g.k. pacienti ar iepriekšēju sirds patoloģiju, jāatzīmē, ka pašiem vairogdziedzera hormoniem piemīt proaritmisks efekts. Tas izskaidro lielāku kardiālu mirstību AIT gadījumā salīdzinājumā ar citiem tireotoksiskiem stāvokļiem, piemēram, Greivsa slimību un toksisku multinodulāru strumu. (Conen David, MD., 2009.g.) Pierādīts, ka pacienti ar smagu kardiālu disfunkciju (kreisā kambara izsviedes

frakcija mazāka par 40%) vairāk predisponēti aritmiju attīstībai tireotoksikozes stāvoklī nekā pacienti ar normālu vai nedaudz izmainītu sirds funkciju. (Conen David, MD., 2009.g.)

Amiodarons beta bloķējošo spēju dēļ tireotoksikozes klīniskās izpausmes bieži vien ir maskētas, jo A darbojas pretēji vairogdziedzera hormonu simpatoadrenālam efektam. (Moolman J.A., 2002.g) Atjaunojoties aritmijai vai stenokardijas tipa lēkmēm, konstatējot ķermeņa svara zudumu, muskuļu vājumu, tremoru un paaugstinātu svīšanu, nepieciešams noskaidrot vairogdziedzera funkciju. (Moolman J.A.,2002.g.) Par AIT jādomā arī gadījumos, ja pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem varfarīna terapiju, novēro neizskaidrojamu antikoagulanta darbības potencēšanu. To skaidro ar pastiprinātu koagulācijas faktoru sabrukšanu tireotoksikozes gadījumā. (Cohen-Lehman Janna et al, 2009.g.)

Tireotoksikozes diagnozi var noteikt relatīvi vienkārši, pamatojoties uz hormonu līmeņu izmaiņām. AIT atpazīšanu apgrūtina ne tikai neizteikta klīniskā aina, bet arī amiodarona izsauktas vairogdziedzera hormonu līmeņa pārmaiņas. Tās novēro 50% pacientu no visiem ar amiodronu ārstētiem pacientiem. (Cardenas Gustavo A et al, 2003.g.) Eitireoīdiem pacientiem var pat konstatēt fT_4 palielināšanos un fT_3 pazemināšanos (A. Bērziņa un citi, 2002.g.), ko skaidro ar amiodaronu bloķējošo efektu uz dejodināzi ar sekojošu samazinātu fT_4 konversiju uz fT_3 perifērajos audos. Tāpat maldinoša var būt pazemināta TSH atradne. Uzsākot amiodarona lietošanu, TSH sākumā palielinās, bet pēc 3 mēnešiem normalizējas vai pat samazinās, ko var nepareizi interpretēt kā tireotoksikozi. (Rajeswaran Chinnadorai et al, 2003.g.) Tireotoksikozes diagnozi pierāda, ja konstatē tireotoksikozes klīniskos simptomus, izteikti pazeminātu TSH asinīs, palielinātus fT_4 un fT_3 . Dažos gadījumos fT_4 atrodas references intervāla augšējā robežā, bet fT_3 – references intervāla apakšējā robežā. Šāda atradne raksturīga subklīniskai tireotoksikozei, kuras gadījumā pacientam stāvoklis audu līmenī raksturojas kā eitireoīds. (Newman C. M. Et al, 1998.g., Rajeswaran Chinnadorai et al, 2003.g.)

Klīniskā ikdienas praksē svarīgi izšķirt un diferencēt 1. tipa AIT un 2. tipa AIT, jo tām ir dažāda ārstēšanas taktika (Newman C. M., 1998.g.) Vienādas klīniskas norises dēļ nav iespējams to veikt bez papildus izmeklēšanas metodēm.

Multinodozās strumas vai retākos gadījumos Greivsa orbitopātijas konstatācija ar lielu varbūtību norāda uz 1. tipa AIT, tomēr nelielas strumas palielināšanās gadījumā var konstatēt arī 2. tipa AIT (Newman C. M., 1998.g.). Papildus informāciju sniedz vairogdziedzera USG izmeklēšana, bet drošāka, diagnozi apstiprinoša, metode ir krāsu kodēta USG plūsmas noteikšana vairogdziedzera asinsvados. (Kahaly George J. Et al, 2007.g., Tsang W, Houlden

RL, 2009.g.)Pasaulē USG atradi pieņemts apzīmēt ar pakāpēm no 0 līdz 3. 1. tipa AIT ir raksturīgas pakāpes 1 - 3, kas norāda uz izteiktu vaskularizāciju, bet 2. tipa AIT – pakāpe 0, kas norāda par nevaskularizētu stāvokli vairogdziedzerī. (Cardenas Gustavo A, 2003.g., Martino Enio et al, 2001.g.)

Diferenciāldiagnostikā var palīdzēt arī iekaisuma mediatori, piemēram, interleikīns 6 (IL -6). IL - 6 ievērojami palielināts 2. tipa AIT gadījumā, kas norāda uz iekaisuma procesu, bet 1. tipa AIT gadījumā – normas robežās vai arī nedaudz paaugstināts. Tomēr tā diagnostiskā vērtība ir šaubīga, jo IL - 6 kā citokīns nav vairogdziedzerim specifisks. (Schuetz Ph. Et al, 2005.g.)Palielināts TSH receptoru antivielu titrs norāda uz 1. tipa AIT un pamatā esošu Greivsa slimību. 1. tipa AIT gadījumā var konstatēt arī paaugstinātu TG līmeni, kas nav raksturīgi 2. tipa AIT gadījumā. (Tanda Maria Laura et al, 2008.g.) Pētīta iespēja diferencēt abas A inducētās tireotoksikozes formas ar Tc-99^m-MIBI (Tehnēcija 99^m 2-metoksi-izobutilizonitrils) scintigrāfijas palīdzību. 1. tipa AIT gadījumā substrāta uzkrāšana palielinās, savukārt 2. tipa AIT gadījumā tā paliek neizmainīta. (Piga M.et al, 2006.g.)

Daudzos gadījumos neizdodas skaidri diferencēt 1. tipa AIT un 2. tipa AIT. Daļai pacientu var konstatēt abu AIT veidu pazīmes. Piemēram, pacientiem ar iepriekš diagnosticētu multinodozu strumu pēc A ekspozīcijas attīstās tireoidīts ar raksturīgu samazināto radioaktīvā joda uzņemšanu. (Newman C. M. et al, 2008.g.)

5.2.2. Ārstēšana

Uzsākot AIT terapiju, ir amiodarona atcelšanas nepieciešamība. No endokrinologa skatu punkta amiodarona lietošana būtu jāpārtrauc (Moolman J.A., 2002.g.), tomēr šis lēmums lielā mērā ir atkarīgs: 1. no pacienta pamatslimības; 2. no alternatīvām ārstēšanas iespējām. (Kaufmann Ch et al, 2000.g.); 3. no AIT veida.

Pētījumi parādīja, ka arī turpinot amiodarona lietošanu, AIT ārstēšanas taktika nemainās, bet var samazināties tās efektivitāte. Īpaši tas ir aktuāls 1. tipa AIT gadījumā, kad paaugstināts cirkulējošo jodīdu līmenis kavē tireostatisko līdzekļu darbību. No otras puses, amiodarona atcelšana nedos tūlītēju rezultātu tā lielā pussabrukšanas perioda dēļ. Pierādīts, ka amiodarona pārtraukšana var pat paasināt tireotoksikozes norisi un izsaukt ventrikulāras aritmijas (Han T. S., Williams G. R., and Vanderpump M. P., 2009.g., Trip Mieke D et al, 2004.g.), jo tam pašam piemīt tireostatiskā iedarbība. Tajā laikā, kad sirds ritma traucējumu terapija ar amiodaronu ir efektīva, tā atcelšanu nerekomendē. (Schuetz Ph. Et al, 2003.g.) Amiodarona atcelšanu apgrūtina arī alternatīvās terapijas ierobežotās iespējas, piemēram,

pastāv pārāk liels operācijas risks kardiovertera-defibrilatora implantācijai vai citu antiaritmisko līdzekļu grūti paredzamā iedarbība uz sirdi. Amiodarona aizstāšana ar citu antiaritmisko medikamentu var būt pat bīstama, jo visi organisma audi vēl ilgi paliek piesātināti ar amiodaronu, un abu preparātu efekts var summēties. (Moolman J.A., 2002.g.)

2. tipa AIT gadījumā šī taktika ievērojami atšķiras. Daudziem pacientiem (20%) novēro spontānu remisiju 3-5 mēnešu laikā tikai pēc amiodarona atcelšanas un bez papildus medikamentiem. Retākos gadījumos izveseļošanās iestājas arī turpinot lietot amiodaronu. (Trip Mieke D et al, 1994.g.), pie

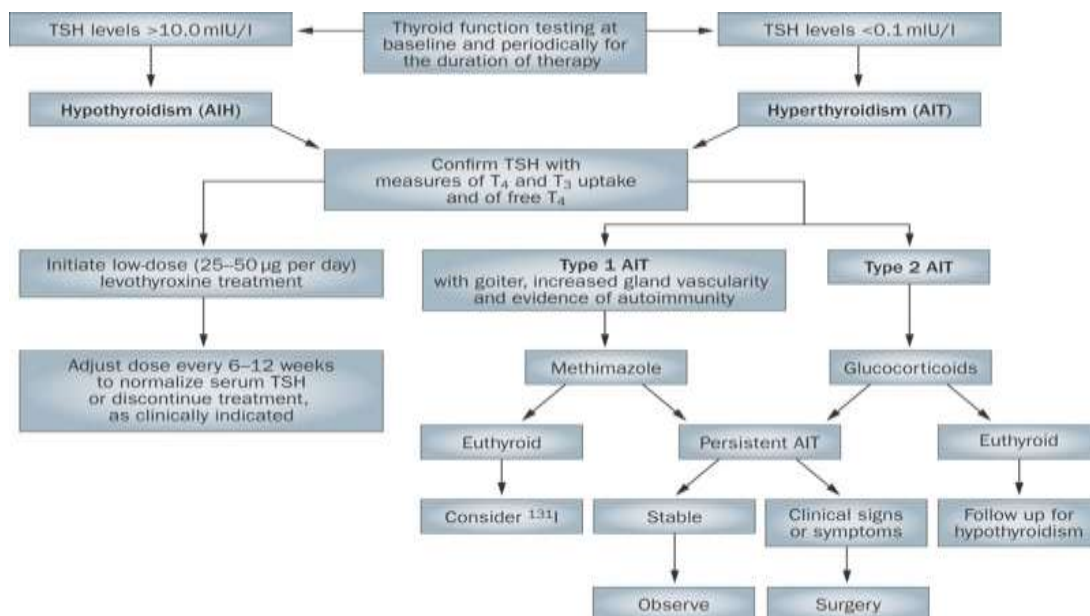
5.2.3. 1. tipa AIT ārstēšana

1.tipa AIT gadījumā ārstēšanas mērķis ir jodīdu organifikācijas un, līdz ar to, vairogdziedzera hormonu sintēzes bloķēšana. Tā kā amiodarons ietekmē vairogdziedzeris kļūst rezistentāks pret tireostatiskiem līdzekļiem, nepieciešams lietot to lielākās devās. (Kaufmann Ch.et al, 2000.g.) Tiamazola parastā deva ir 30-40 mg/dienā, tad AIT gadījumā lieto 40-60 mg/dienā. Otrs mērķis ir kavēt jodīdu iekļūšanu tireocītos, kas samazinātu joda krājumus vairogdziedzerī. Šo efektu var sasniegt ar kālija perhlorātu. (Han T. S., Williams G. R., and Vanderpump M. P, 2009.g.) Abu preparātu kombinācija palīdz sasniegt ātrāku eitireoīdu stāvokli. Skat. 3. attēlā.

Tomēr kālija perhlorāta un tireostatisko līdzekļu lietošanu ierobežo abu preparātu toksicitāte un izsauktā agranulocitose, aplastiska anēmija un nieru bojājumi. Tas prasa asinsainas kontroli. (Bahn Chair RS et al, 2011.g.)

5.2.4. 2. tipa AIT ārstēšana

2. tipa AIT gadījumā labus rezultātus uzrāda relatīvi ilgstoša (vairākus mēnešus) ārstēšana ar GKS, pateicoties to pretiekaisuma darbībai, membrānas stabilizējošās darbības un 1. tipa 5'-dejodināzes aktivitātes kavēšanas rezultātā. (Bouvy M.L. et al, 2002.g.) Tomēr pacientiem bez tireotoksikozes simptomiem un kuriem ir iespējams atcelt amiodaronu, kā iniciāla ārstēšanas taktika, ir iesakāms pārtraukt amiodarona lietošanu un novērot vairogdziedzera funkciju dinamiku. (Karow Thomas et al, 2008 .g., Cardenas Gustavo A. et al, 2003.g.) Tireostatisko līdzekļu lietošanai 2. tipa AIT gadījumā nav terapeitiska efekta, jo tireotoksikoze rodas nevis pastiprinātas hormonu sintēzes, bet vairogdziedzera audu bojājuma rezultātā. (Bogazzi Fausto et al, 2009.g.) . Skat. 3. attēlā.



5. att. Amiodarona inducēto tireotoksikozi un amiodarona inducēto hipotireozi iespējami pielietojamais algoritms.

http://www.nature.com/nrendo/journal/v6/n1/fig_tab/nrendo.2009.225_F3.html

2. tipa AIT gadījumā rekomendē arī pēc eitireoīdā stāvokļa sasniegšanas ilgstoši kontrolēt hormonu līmeņi, jo apm. 20% pacientu novērota pāreja vairogdziedzera hipofunkcijā. (Tanda Maria Laura et al, 2008.g.)

5.2.5. Jauktas AIT formas ārstēšana

Jaukta AIT tipa gadījumā nepieciešama kombinētā terapija, kurā iekļaujama tireostatiskā terapija ar kālija perhlorātu un vienlaicīgi arī GKS lietošana. Šo kombināciju rekomendē arī neskaidros gadījumos, kad neizdodas diferencēt 1. un 2. tipa AIT, (Ursella S. et al, 2005.g.) kam tireotoksikoze nerecidivē pēc eitireozes sasniegšanas, neskatoties uz A terapiju. Turpretī 1. tipa AIT gadījumā spontānas remisijas gadījumus nekonstatē.

5.2.6 Citas ārstēšanas alternatīvas

Plazmaferēze ir relatīvi dārgs ārstēšanas veids un tā uzrāda labu, bet īslaicīgu rezultātu tikai AIT paasinājuma periodos. Tās darbības princips ir amiodarona un DEA izvadīšana, tomēr klīniska uzlabošanās, jādūmā, notiek uz T₄ līmeņa samazināšanas rēķina. (Uzzan B et al, 2001.g.)

Lītiņa lietošanas pozitīvie efekti lielos randomizētos pētījumos līdz šim netika pierādīti. Jodpaskābe ir jodu saturoša holecistogrāfiska viela, kas bloķē perifēro dejodināzi, t.i. kavē T_4 konversiju par T_3 . Pielietojot to 2. tipa AIT ārstēšanā, samazinās fT_4 un fT_3 līmenis asinīs, sasniedzot eitireoīdo stāvokli, tomēr salīdzinājumā ar GKS šis efekts iestājas lēnāk un novēro lielāku tireotoksikozes recidīvu skaitu, pārtraucot jodpaskābes lietošanu. Tāpēc to ordinē tikai ļoti retos gadījumos īslaicīgi pirms tireoīdektomijas (citi šo terapijas veidu noraida), lai sasniegtu eitireozi un gadījumos, kad GKS ir kontraindicēti. (Bogazzi Fausto et al, 2002.g.)

Radioaktīvā joda terapija efektīva tikai pacientiem ar augstu joda uzņemšanu. Pārsvārā (piemēram 1. tipa AIT gadījumā) tā ir kavēta. Joda uzņemšanas bloķēšanu veicina liels joda daudzums, kas nonāk organismā ar amiodaronu. 2. tipa AIT gadījumā tas nav iedarbīgs, turpretī varētu palīdzēt 1. tipa AIT gadījumā, kad vienlaicīgi pastāv toksiska multinodulāra struma vai Greivsa slimība. Šajā gadījumā, lai vairogdziedzeris efektīvi uzņemtu ^{131}I , amiodarona lietošana ir jāpārtrauc. (Chun SH et al., 2011.g.) Bez tam pats radioaktīvais jods spēj pasliktināt tireotoksikozes gaitu un pēc ^{131}I terapijas bieži attīstās hipotireoze. (Hermida Jean-Sylvain et al, 2004.g.)

Ķirurģiskā ārstēšana kļūst par vienīgo pieeju tiem pacientiem, kuriem pārējā medikamentozā ārstēšana izrādījās neefektīva un objektīvā stāvokļa dēļ ir nepieciešama neatliekama tireotoksikozes pārtraukšana un/vai kuru kardiālā saslimšana neļauj atcelt amiodronu. Pārsvārā šo pacientu vispārējais stāvoklis ļauj veikt operāciju, pat neskatoties uz paaugstinātu risku tireotoksikozes un kardiālās saslimšanas gadījumos. (Kaptein EM et al., 2011.g.) AIT gadījumos veic totālu (pēc kuras nepieciešama hormonu aizvietojošā terapija ar levotiroksīnu) vai retākos gadījumos subtotālu tireoīdektomiju, kas savukārt asociējas ar zināmu recidīva risku. (Cardenas Gustavo A. et al, 2003.g., Gough Ian R. and Gough Jenny., 2002.g.)

5.3 Monitorēšana amiodarona terapijas laikā

Vairākos darbos ieteikts pārbaudīt TSH, fT_4 , TPO antivielas, kā arī veikt vairogdziedzera USG izmeklēšanu pirms amiodarona rekomendēšanas terapijā ar mērķi savlaicīgi atpazīt tireotoksikozes riska faktorus, jau esošas vairogdziedzera un tā funkcijas izmaiņas un vajadzības gadījumā meklēt alternatīvu terapiju. Ja USG konstatē mezglus lielākus par 1 cm ir ieteicams veikt vairogdziedzera scintigrāfiju, lai atklātu/izslēgtu to autonomiju, jo tā var būt arī pie normāla TSH. (Bahn Chair RS et al., 2011.g.)

Amiodarona terapijas laikā rekomendē pārbaudīt TSH, fT_4 un fT_3 ik pēc 6 mēnešiem, pat ja sākotnēji vairogdziedzera funkcija nav izmainīta. Citi rekomendē pārbaudīt TSH, fT_4 un fT_3 3 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam tikai TSH ik pēc pāris mēnešiem vai arī ik pēc 3 mēnešiem pirmā gada laikā un pēc tam katrus 6 mēnešus. (Waring AC et al., 2012.g.)

6. Materiāli un metodes

Darbs tika izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcā laika posmā no 2012.gada septembra līdz 2013.gada aprīlim. Darbs noritēja ievērojot cilvēktiesības un ir saņēmis Latvijas Universitātes eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas (LUEKMI) apstiprinājumu.

Pētījuma hipotēze: Ir cēlonis ka saistība starp amiodarona lietošanu un vairogdziedzera hormonu līmeņa paaugstināšanos

Pētījuma veids: Retrospektīvs, aprakstošs.

Pētījuma grupa: 496 pacienti ar priekškambaru fibrilāciju, kas vērsušās slimnīcā, 11. nodaļā laika posmā no 2011.gada janvāra līdz 2011.gada maijam

6.1. Pacientu atlase

Notika balstoties uz slimības vēsturēs esošajām priekškambaru fibrilāciju diagnozēm. Dati atlasīti pēc iepriekš sastādītā plāna: vecums, dzimums, klīniskā diagnoze, TSH, fT_4 un fT_3 hospitalizācijas sākumā, TSH, fT_4 un fT_3 hospitalizācijas beigās, amiodarona devas un lietošana mājās, stacionārā.

6.2. Datu apstrāde un statistiskā analīze

Dati tika ievadīti 20.versijas SPSS iepriekš izstrādātā datu bāzē, kurā iekļauti visi reģistrējamie parametri. Rezultātu aprēķināšanai un tabulu izveidei izmantota 20.versijas SPSS programma. (IBM SPSS Statistics Version 20, SPSS inc, ASV)

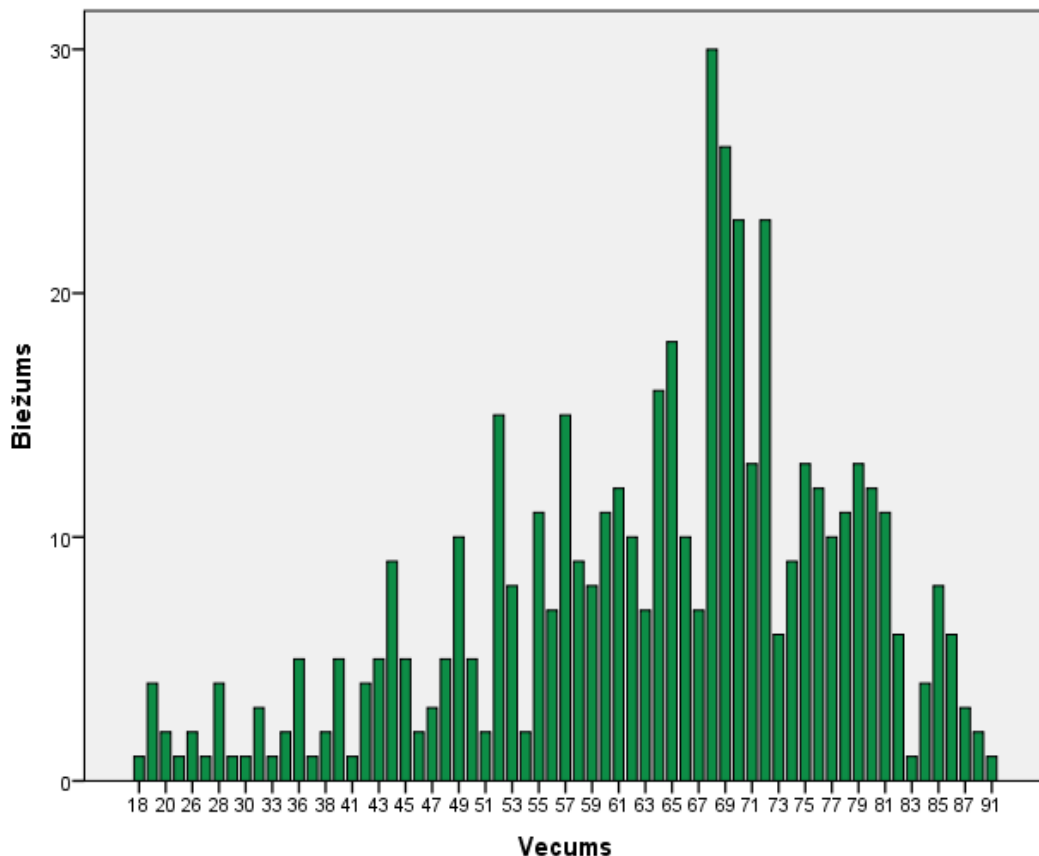
Nominālie dati tiek atspoguļoti kā to skaits (N) un biežums procentos (%). Kvantitatīvie dati tiek atspoguļoti kā to vidējās vērtības \pm standartdeviācijas (SD). Kvantitatīvo datu korelāciju aprēķins tika veikts izmantojot Pīrsona (angļu val. *Pearson's*) un Spīrmena (angļu val. *Spearman's*) korelācijas formulas, kas grafīkos attēlotas kā r vērtība, ja izmantota Pīrsona korelāciju formula un kā rs, ja izmantota Spīrmena korelācijas formula. Par statistiski ticamām un vērā ņemamām korelācijām tika uzskatītas tādas kurās $p < 0,05$. R^2 pie grafikiem atspoguļo matemātisku funkciju, kas ir korelācijas koeficients kvadrātā un tas atspoguļo, par cik mainītos gala rezultāts, ja viens rādītājs mainītos par vienu vienību.

6.3. Pētījuma ierobežojumi

Pētījuma dizains ir retrospektīvs, un dati reģistrēti no pacientu slimības vēsturēm. Dažos gadījumos nebija iespējams reģistrēt pilnīgi visus datus, jo ne vienmēr visi nepieciešamie dati bija iekļauti slimības vēsturēs, kas vēlāk arī apgrūtināja datu analizēšanu.

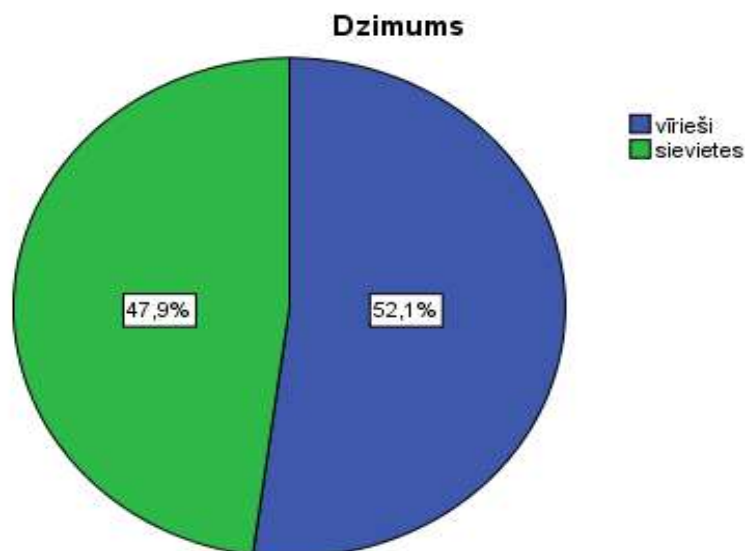
7. Rezultāti

Pētījuma materiālā iekļauti dati par 496 pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, kas vērsušies Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcā laika posmā no 2011.gada janvāra līdz 2011.gada maijam



4.att. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām

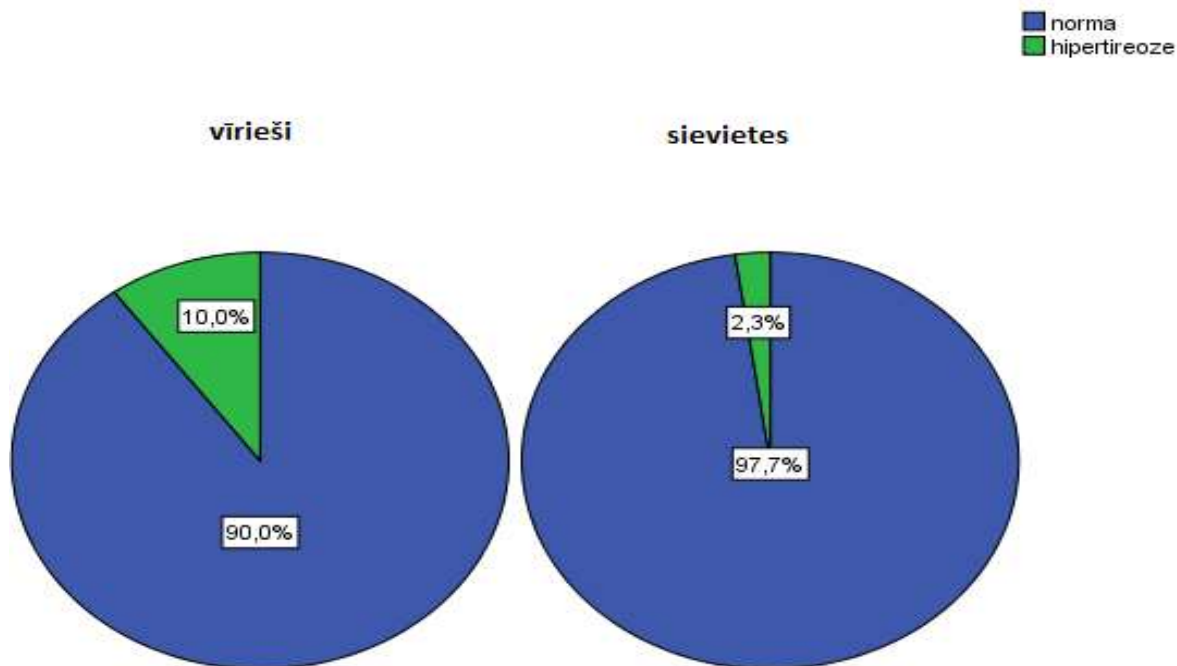
Sadalot pacientus pa vecuma grupām, konstatēju, ka visvairāk pacientu ar priekškambaru fibrilāciju ir vecuma grupā no 60 gadiem līdz 70 gadiem. Jaunākajiem pacientiem, kas iekļauti pētījumā, ir 18 gadi, bet vecākajiem pacientiem ir 91 gads. Vidējais vecums pētāmajā grupā ir 63 gadi.



5.att. Pacientu sadalījums pa dzimumiem

Sadalot pacientus pēc dzimuma, iegūti sekojoši rezultāti: vīriešu grupa ar priekškambaru fibrilāciju ir visbiežāk pārstāvētā, kurai atbilst 259 (52,1%) pacientu, sievietes ar priekškambaru fibrilāciju atbilst 237 (47,9%) pacientes.

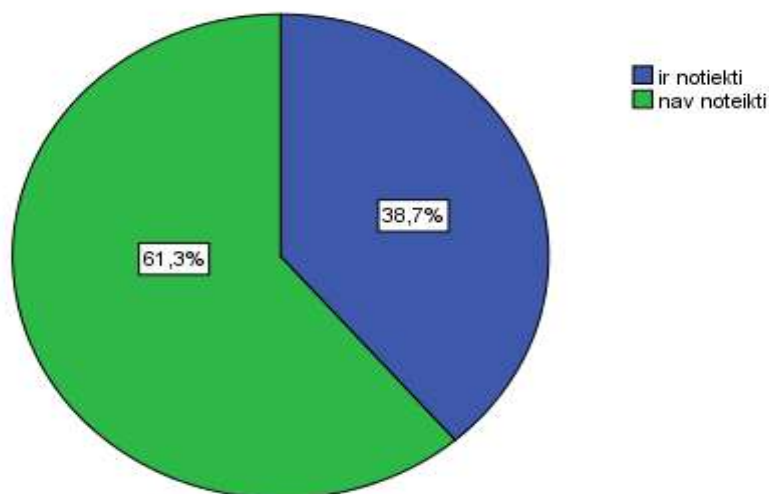
Dzimums un TSH



6.att. Pacientu sadalījums pa dzimumiem un TSH līmeņa

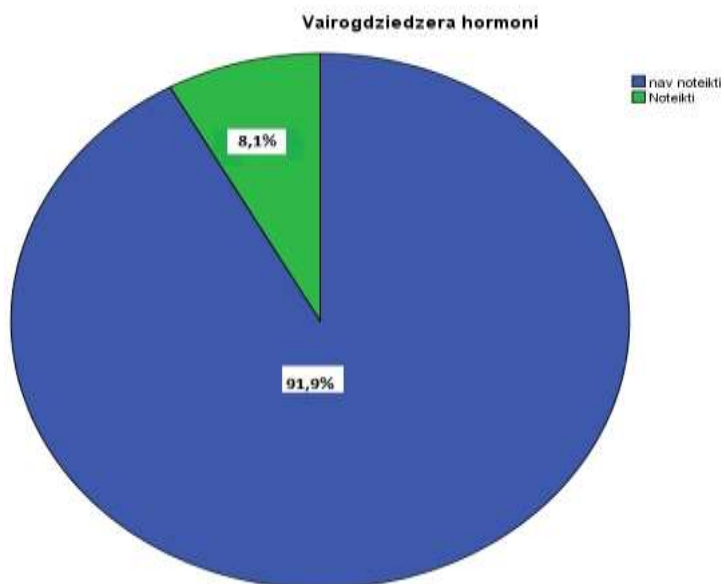
Analizējot datus par TSH līmeni pētījuma grupā, konstatēju, ka hipertireoze bieži sastopama vīriešiem 10 % (N=10), sievietēm 2,3% (N=2)

Vairogdziedzera hormoni



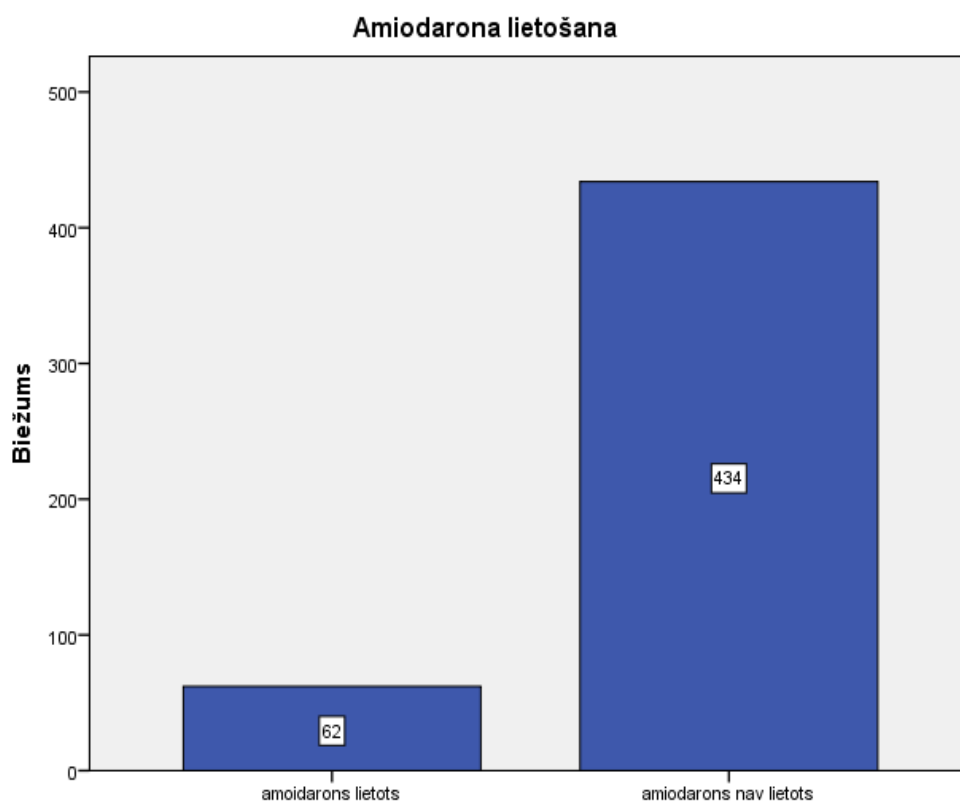
7.att. Vairogdziedzera hormonu noteikšana slimnīcā pirms amiodarona lietošanas

Analizējot datus par vairogdziedzera hormonu noteikšanu slimnīcā pirms amiodarona lietošanas, konstatēju, ka 61,3% (N=357) gadījumos nebija noteikti vairogdziedzera hormoni un tikai 38,7% (N=139) gadījumos noteica.



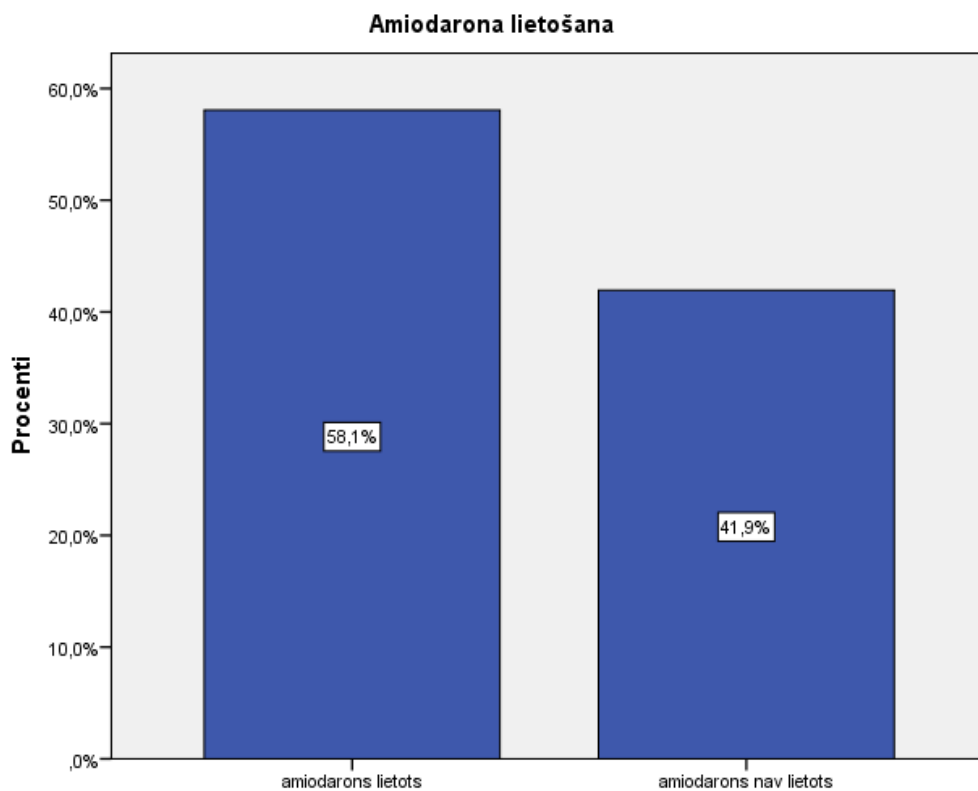
8. att. Vairogdziedzera hormonu noteikšana slimnīcā pēc amiodarona lietošanas

Analizējot datus par vairogdziedzera hormonu noteikšanu slimnīcā pēc amiodarona lietošanas, konstatēju, ka 91,9% (N=456) gadījumos nebija noteikti un tikai 8,1% (N=40) noteica.



9.att. Pacientu sadalījums pēc amiodarona lietošanas mājās

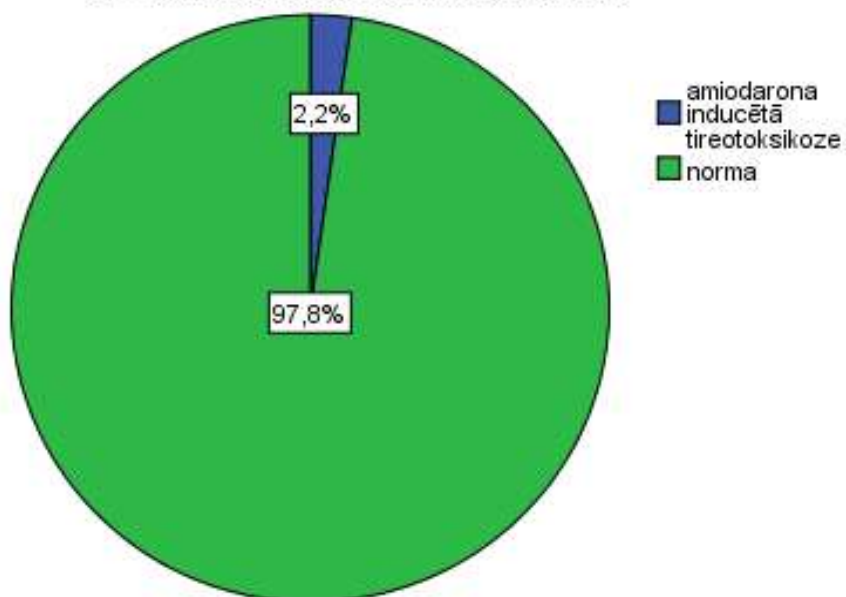
Kā redzams attēlā par amiodarona lietošanu mājās, konstatēju, ka 62 (12,5%) pacienti no pētāmas grupas mājās lietoja amiodaronu, bet 434 (87,5%) pacienti medikamentozu terapiju ar amiodaronu nepielietoja



10. att. Pacientu sadalījums pēc amiodarona lietošanas slimnīcā

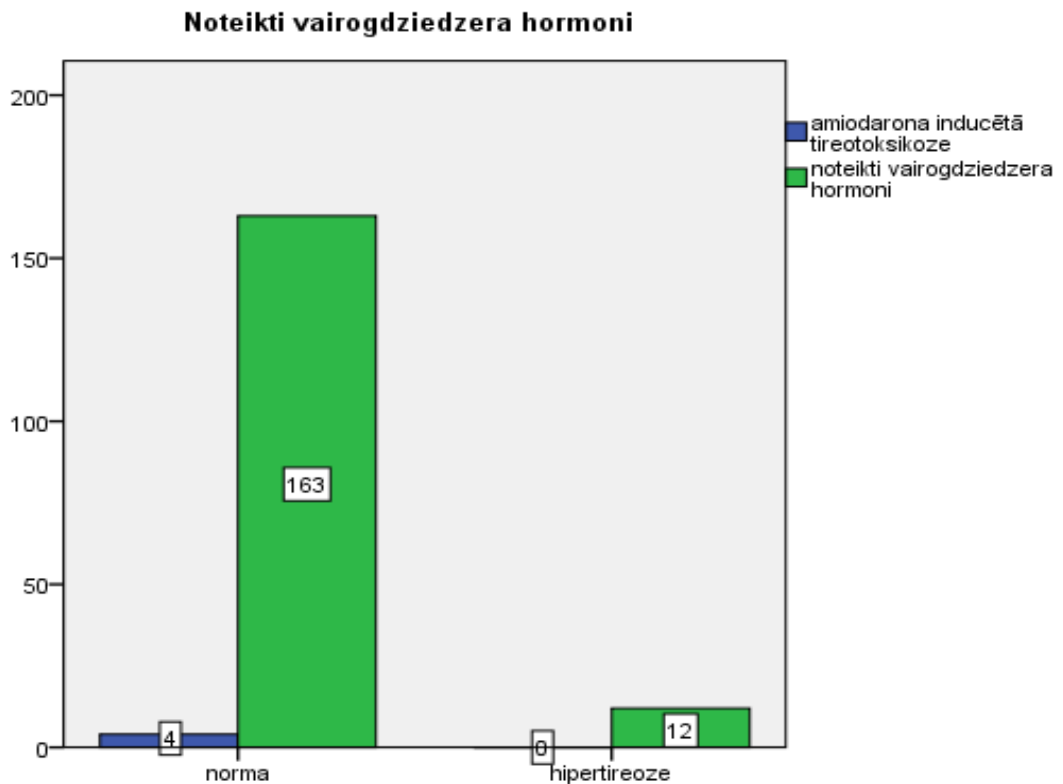
Apkopojot informāciju par amiodarona lietošanu slimnīcā, konstatēju, ka no 496 pacientiem medikamentozu terapiju ar amiodaronu saņēma 58,1% (N=288) un 41,9% (N=208) terapiju nesaņēma.

Amiodarona inducētā tireotoksikoze



11. att. AIT sastopamība pacientu vidū

Analizējot datus par amiodarona inducētās tireotoksikozes sastopamību, konstatēju, ka no 179 pacientiem, kuriem noteica TSH ar amiodarona inducētā tireotoksikoze saslima 2,2% (N=4), bet 97,8% (N=175) nebija pieradīta AIT.



12.att. Normāli hormoni/Izmainīti hormoni = AIT prevalence

Analizējot amiodarona inducētā tireotoksikoze prevalenci, konstatēju, ka no 179 pacientiem, kam bija noteikts TSH, 4 pacientiem ir amiodarona inducētā tireotoksikoze, bet 12 pacientiem ar klīnisko diagnozi hipertireoze, nevienam pacientam nebija pierādīta amiodarona inducētā tireotoksikoze

Apkopojot datus, nav statistiski ticama saistība starp amiodarona lietošanu un amiodarona inducēto tireotoksikozi ($p=0,195$).

8. Diskusija

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā laika posmā no 2011.gada janvāra līdz 2011.gada maijam retrospektīva datu analīze parādīja, ka no visiem 496 slimniekiem ar priekškambaru fibrilāciju, 179 pacientiem bija noteikti vairogdziedzera hormoni un 2,2% (N=4) konstatēja amiodarona inducēto tireotoksikozi. Šis rezultāts nesaskan ar citu pētījumu datiem, kuros secināts, ka amiodarona inducētā tireotoksikoze ir biežāk sastopama valstīs ar joda trūkumu - Itālijā 10%, bet ASV un Lielbritānijā pacientiem, kas ārstēti ar amiodaronu, amiodarona inducētā tireotoksikoze sastopamība ir tikai 3-5%. kur predisponējošais faktors ir strumas un vairogdziedzera autonomo mezglu lielāka prevalence. (Henzen C et al., 1999.g.)

Tāpēc apkopojot datus, nav statistiski ticama saistība starp amiodarona lietošanu un amiodarona inducēto tireotoksikozi ($p=0,195$).

Jādomā, ka iespējams Latvijā amiodarona inducēto tireotoksikozi sastopamība ir biežāka, jo no 496 pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, 38,7% pacientiem (N=139) pirms amiodarona lietošanas un 8,1% pacientiem (N=40) pēc amiodarona lietošanas tika noteikti vairogdziedzera hormoni, kas būtiski apgrūtina amiodarona inducēto tireotoksikozi diagnostiku.

Manā pētījumā amiodarona inducētā tireotoksikoze slimnieku skaits bija mazāks nekā tika gaidīts ($n=4$), kas būtiski ierobežoja statistisko datu apstrādi. Veicot šo retrospektīvo pētījumu, nebija iespējams precīzi novērtēt amiodarona ietekmi uz vairogdziedzera funkciju konkrētās analizējamās slimnieku grupās. Nebija pieejama pilnīga un objektīva informācija (klīniskā aina, amiodarona lietošanas ilgums un tā deva, vairogdziedzera funkcionālais stāvoklis pirms un pēc amiodarona ordinēšanas,) par visiem analizētiem slimniekiem. Būtiski pieminēt to, ka bieži amiodarona inducēto tireotoksikozi ārstē ambulatori, tāpēc slimnieku skaits bija mazāks nekā tika gaidīts

Jādomā, ka Latvijā ne vienmēr pirms amiodarona ordinēšanas vai tā lietošanas laikā, vai lietošanas beigās tiek veikta vairogdziedzera funkcijas un citu rādītāju pārbaudes, tāpēc amiodarona inducētā tireotoksikoze ne vienmēr tiek diagnosticēta precīzi vai, iespējams, ne vienmēr šī diagnoze tiek atspoguļota izrakstā. Jāatceras, ka pirms amiodarona ordinēšanas jāpārdomā par konkrētām amiodarona lietošanas indikācijām, jānosaka individuālais slimnieka risks attiecībā pret vairogdziedzera disfunkciju ar mērķi novērst šo amiodarona blakusefektu vai vismaz agrīni pārtraukt tā lietošanu un uzsākt amiodarona inducēto tireotoksikozes terapiju, kā arī veikt atbilstošu novērošanu.

9. Secinājumi

1. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā laika posmā no 2011.gada janvāra līdz 2011.gada maijam retrospektīva datu analīze parādīja, ka joda inducētā hipertireoze Latvijā ir diagnosticēta 2,2% no visiem slimniekiem.
2. Cēloniska sakarība starp amiodarona lietošanu un tireotoksikozes attīstību netika konstatēta. Iespējams, ka amiodarona inducētās tireotoksikozes sastopamība ir biežāka nekā to parādīja veiktā slimības vēsturu datu retrospektīvā analīze, jo nepieciešama vairogdziedzera hormonu līmeņa (fT4, fT3) un TSH noteikšana visiem pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju gan pirms, gan pēc amiodarona terapijas uzsākšanas.
3. Analizējot ārzemju un Latvijas literatūras avotus par amiodarona inducēto tireotoksikozi, konstatēts, ka nav pietiekoši datu par amiodarona un tā lietošanas blakusefektu Latvijā attiecībā uz vairogdziedzera disfunkciju.
4. Nepieciešama rūpīga slimnieku novērtēšana attiecībā uz blakusefektu parādīšanās risku. Paaugstināta riska slimniekiem jāveic pastāvīga vairogdziedzera funkcijas monitorēšana. Sadarbība starp kardiologiem un endokrinologiem veicinātu amiodarona lietošanas blakusefektu novērtējumu, savlaicīgu diagnostiku un terapiju.

10. Pateicības

Izsaku lielu pateicību diplomdarba vadītājam Prof. Dr.med. Valdim Pīrāgam par lielo atbalstu un līdzdalību darba tapšanas procesā, padomu sniegšanu pētnieciskā darba organizēšanā un datu noformēšanā.

Gribētu izteikt lielu pateicību diplomdarba recenzentei, profesorei Renātei Ligerei par piekrišanu recenzēt manu diplomdarbu šajā ne līdz galam izpētītajā un sarežģītajā tēmā.

Paldies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā arhīva darbiniekiem par iespēju piekļūt un analizēt slimības vēstures datus, kā arī par atbalstu un padomiem darba tapšanas procesā un noformēšanā.

Atsauces

1. Štelmane Indra. Kordarona ietekme uz vairogdziedzera funkciju un vairogdziedzera hormonu metabolismu slimniekiem ar neendokrīnu patoloģiju. Latvijas Zinātņu akadēmijas Vēstis 1986; 6:104 – 108
2. J. Markovs. 2008. Medicīniskā histoloģija III. Rīga: SIA Izdevniecība J.T. Group, 91-92 lpp.
3. Vadlīnijas - vairogdziedzera slimību diagnostika un ārstēšana A. Bērziņa, I. Dzīvīte, M. Marga, I.Rasa, V. Pīrāgs. Rīga, 2002
4. Abi-Mansour P, Carberry PA, McCowan RJ, et al. Conversion efficacy and safety of repeated doses of ibutilide in patients with atrial flutter and atrial fibrillation. Study Investigators. Am Heart J 1998; 136:632.
5. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011; 21:593.
6. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005; 118:706.
7. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am J Med 2007; 120:880.
8. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest 2006; 116:2571
9. Bink-Boelkens MT, “Pharmacologic Management of Arrhythmias,” *Pediatr Cardiol*, 2000, 21(6):508-15
10. Bogazzi Fausto, Tomisti Luca, Rossi Giuseppe, Dell’Unto Enrica, Pepe Pasquale, Bartalena Luigi, and Martino Enio. 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*, October 2009, 94(10):3757–3762
11. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W., Leufkens H.G.: Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2002; 11: 159-163
12. Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, et al. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:145.
13. Cardenas Gustavo A., MD, Cabral Jose M., MD, Leslie Camilo A., MD, MBA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2003/7: 624-631
14. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middle-kauff HR, Singh BN. Long term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;76:47–50.
15. Cohen-Lehman Janna, Dahl Peter, Danzi Sara and Klein Irwin. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *NatureReviewsEndocrinology* 2009 Nov.24. Online publication
16. Conen David, MD, Melly Ludovic, Kaufmann Christoph, MD, Bilz Stefan, MD, Ammann Peter, MD, Schaer Beat, MD, Sticherling Christian, MD, Muller Beat, MD, Osswald Stefan, MD, FACC, FESC. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Clinical Course and Predictors of Outcome. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 49, No. 24, 2007:2350-5
17. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5180.
18. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:130.

19. Fauci, Braunwald, Kasper. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Ed. Chapter 335, Disorders of the Thyroid Gland. McGraw-Hill 2008:2224-2240
20. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370 – 2375.
21. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med 1997; 126:63.
22. Henzen C., Buess M., Brander L. Die Jod-induzierte Hyperthyreose (Jodbasedow): ein aktuelles Krankheitsbild. SchweizMedWochenschr 1999;129:658–64
23. Kahaly George J., Dietlein Markus, Gärtner Roland, Mann Klaus, Dralle Henning. Amiodaron und Schilddrüsendysfunktion. Deutsches Ärzteblatt. Jg. 104. Heft 51–52. 24. Dezember 2007:3550-5
24. Kaufmann Ch., Cron T. A., Meier Ch., Staub J. J., Oberholzer M., Osswald S. Amiodaron-induzierte Hyperthyreose. SchweizMedWochenschr 2000;130:1610–7
25. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4526.
26. Karow Thomas, Lang-Roth Ruth. Allgemeine und spezielle pharmakologie und Toxikologie, 16. Auflage.By Thomas Karow 2008:675-690
27. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, HeindelW,
28. Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation
29. in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008;29 2125–213
30. Martino Enio, Bartalena Luigi, Bogazzi Fausto, Braverman Lewis E.. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. Endocrine Reviews 2001; 22(2): 240–254
31. Mason JW. Amiodarone N Engl J Med. 1987; 316:455.
32. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP,Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119–125
33. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. Endocrinology 1987; 120:1742.
34. Moolman J.A. Thyroid hormone and the heart. Cardiovascular Journal of South Africa Vol 13, No. 4, 2002:159-163
35. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534–1539.
36. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009;11:423–434.
37. Nielsen C. Schilddrüsendysfunktionen unter Amiodaron: Häufiger als man denkt - und oft nicht beachtet. Frühbesprechung 6/2008:4-9

38. Newman C. M., Price A., Davies D. W., Gray T. A., Weetman A. P. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998;79:121–127
39. Pazin-Filho A., Jesus A.M.X. de, Magalhães P.K.R., Melato L.H., Campos D., Maciel B.C. and Maciel L.M.Z. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Braz J Med Biol Res*, August 2009, Volume 42(8) 744-749
40. Piga M., Coccol M. C., Serra A., Boi F., Loy M. and Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *European Journal of Endocrinology* (2008) 159: 423–429
41. Porsche Renate and Brenner Zara R. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction. *Crit Care Nurse*. 2006;26: 34-41
42. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326:1264.
43. Rajeswaran Chinnadorai, Shelton Rhidian John, Gilbey Stephen George. Management of amiodarone-induced Thyrotoxicosis. *SWISS MED WKLY* 2003;133:579 – 585
44. Rosenbaum MB, Chiale Pa, Halpren MS. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol*.1976; 38:934.
45. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med* 1993; 153:886.
46. Saoudi N, Cosío F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1162.
47. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation* 1996; 94:1613.
48. Sidhu J., Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *Q J Med* 2003; 96:949–951
49. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10:321.
50. Stewart S, Hart CL, Hole Dj, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516 – 521
51. Schuetz Ph., Eriksson U., Christ-Crain M., Zulewski H., Müller B.. Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose: Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Praxis* 2005; 94: 1397–1401
52. 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.
53. Trip Mieke D, Duren Donald R, Wiersinga Wilmar M. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br HeartrJ* 1994;72:266-268
54. Ursella S., Testa A., Mazzone M., Gentiloni Silveri N.. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2005; 10: 269-278

55. Van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996; 137:2807.
56. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3944.
57. Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacological Reviews*. March 1, 1998 vol. 50 no. 1:89-106
58. Yiu Kai-Hang, Jim Man-Hong, Siu Chung-Wah, Lee Chi-Ho, Yuen Michele, Mok Maggie, Yet-Fung Shea, Katherine Fan, Hung-Fat Tse, and Wing-Hing Chow. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Is a Predictor of Adverse Cardiovascular Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2009, 94(1):109–11

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „Priekškambaru fibrilācijas ārstēšanas ar amiodaronu efektivitāti un joda inducētās hipertireozes risks” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: NATAĻJA GUĻTJAJEVA _____
(vārds, uzvārds) (paraksts)

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Prof. Dr.med. Valdis Pīrāgs _____
(amats, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents:

Dr. habil. med. asoc. profesore Renāte Ligere _____
(amats, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts Profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(amats, grāds) (paraksts)