

(28)

Wpływ miejscowo podawanych jodków na wydalanie jodu i funkcję tarczycy

Influence of topically applied iodides on urinary iodine excretion and thyroid function

Andrzej Stankiewicz, Maksymilian Siekierzyński¹, Joanna Wierzbowska

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

¹Z Kliniki Endokrynologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maksymilian Siekierzyński

Summary: Purpose: The present study was undertaken, to evaluate whether ophthalmic drug, containing iodine applied to conjunctival sac might result in a significant increase of urine iodine excretion and thus might be indirectly associated with the risk of iodine-induced hyperthyroidism. The aim of the study was to examine the occurrence of biochemically relevant changes in urine iodine excretion and in thyroid function after topical administration of ophthalmic drug containing iodine.

Material and methods: In the study twenty-two patients without a history of thyroid disease were examined. The Vitreolent (Ciba Vision) was applied topically to conjunctival sac four times a day for one month. The urinary iodine excretion, using "Rapid Urinary Iodine Test" (Merck KgaA) and parameters of thyroid function (TSH, FT3, FT4) were measured before starting and after therapy.

Results: The data showed, that was a significant increase in urinary iodine excretion at the end of therapy; as far as thyroid function was concerned, neither changes in level of TSH nor thyroid hormones were observed.

Słowa kluczowe: leki okulistyczne zawierające jod, wydalanie jodków z moczem, funkcja tarczycy.

Key words: ophthalmic drugs containing iodine, urinary iodine excretion, thyroid function.

Założenia i cel pracy

Najczęstszą przyczyną obniżenia ostrości wzroku jest zaćma – wg National Eye Institute u 42% chorych osłabienie widzenia jest spowodowane utratą przezroczystości soczewki. Ocenia się, że około 40 mln ludzi na świecie choruje na tę chorobę i liczba ta, w związku ze wzrostem średniej długości życia, prawdopodobnie podwoi się do roku 2010.

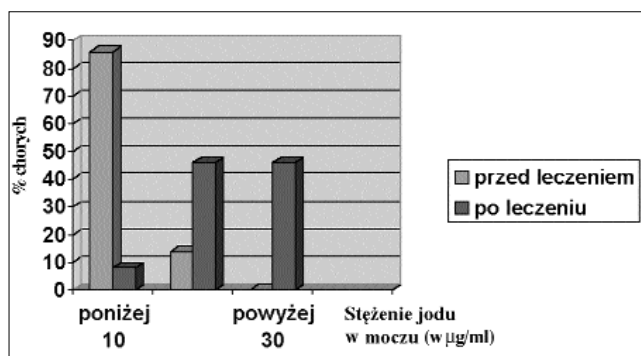
Zaćma jest również najbardziej podatną na leczenie przyczyną utraty wzroku.

U podłoża powstania zaćmy leżą w głównej mierze zaburzenia metaboliczne. Metabolizm soczewki uzależniony jest od obmywającej ją cieczy wodnistej, nieprawidłowe zmiany w jej składzie prowadzą do złożonej sekwencji procesów biochemicznych, których finałem jest przejście białek soczewki w formy nierozpuszczalne. Zmiany w rozpuszczalności białek soczewki i – będące ich kliniczną konsekwencją – zmętnienia są nieodwracalne; jedyną skuteczną metodą leczenia jest chirurgiczne usunięcie zmętniałej soczewki. Na rynku farmaceutycznym dostępne są leki miejscowe, których działanie służy poprawie odżywienia soczewki, opóźnieniu niekorzystnych zmian chemicznych w jej składzie oraz przeciwdziałaniu zmętnieniu ciała szklistego. Niektóre z tych leków zawierają w swoim składzie jod, przykładem jest Vitreolent (Ciba Vision) (jodek potasowy, jodek sodowy), inne – fakolizynę i pirenoksynę. Chociaż sku-

teczność tych leków nie została udowodniona, u części chorych z początkowymi, wolno postępującymi zmętnieniami soczewki lub zmianami zwyrodnieniowymi ciała szklistego powodują one subiektywną poprawę. Leki te podaje się do worka spojówkowego kilka razy dziennie (4-5). Są one na ogół dobrze tolerowane.

Lek, mający postać kropli ocznych, aby osiągnąć miejsce swojego docelowego działania, w tym wypadku znajdujące się wewnątrz gałki ocznej, musi „pokonać” fizjologiczne, przedrogówkowe mechanizmy eliminacyjne (mruganie, białka wiążące i enzymy metabolizujące zawarte w filmie łzowym i nabłonku rogówki, wchłanianie spojówkowe) oraz przekroczyć silne bariery biologiczne. W konsekwencji zaledwie kilka procent zaaplikowanej do worka spojówkowego dawki leku dochodzi do tkanek wewnątrzgałkowych, pozostała, znacznie większa ilość zostaje wchłonięta do krążenia ogólnego (3).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono, że w 60 minut od podania 3 kropli preparatu Vitreolent (Ciba Vision) 0,25 mmoli tego związku znajdowało się w cieczy wodnistej, 6,4% podanej dawki jodków – w soczewce, a 3,7% – w ciele szklistym. Teoretycznie lek ten może powodować nieznaczny wzrost stężenia jodu w organizmie, to z kolei może prowadzić do zwiększenia sekrecji hormonów tarczycowych i powstania nadczynności tarczycy. Jak dotąd wpływ ten nie był przedmiotem badań.



Ryc. 1. Wydalanie jodu z moczem u chorych przed leczeniem preparatami jodu i po nim.

Fig. 1. Urinary iodine excretion before and after therapy.

Celem pracy jest określenie wpływu przewlekłej, miesięcznej podaży jodu do worka spojówkowego w postaci kropli Vitreolent (Ciba Vision) na wydalanie jodu z moczem i czynność tarczycy.

Materiał i metody

Badaniami objęto 22 chorych bez klinicznych oznak zaburzeń funkcji tarczycy – 19 kobiet i 3 mężczyzn, w wieku od 46 do 84 lat, średnio 65 lat, u których stwierdzono początkowe zmętnienia soczewki i/ lub zwyrodnienie ciała szklistego.

U wszystkich chorych zastosowano preparat Vitreolent (Ciba Vision) w postaci kropli ocznych, które aplikowano 4 razy dziennie przez miesiąc. Badania laboratoryjne obejmowały oznaczenie poziomu TSH w surowicy krwi oraz stężenia wydalanych jodków w moczu. U chorych, u których stwierdzono TSH poniżej 1,0 uIU/ml, dodatkowo oznaczano stężenie wolnych frakcji T3 (FT3) i T4 (FT4) w surowicy krwi.

Pomiary były wykonywane przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu.

Poziom TSH, FT3 i FT4 oznaczano za pomocą metody fluoroimmunometrycznej (SIA) aparatem AUTODELFIA firmy WALLAC, przy następujących zakresach norm: TSH 0,36-3,25 uIU/ml, FT3 3,5-7,9 pmol/l, FT4 7,64-19,7 pmol/l.

Do oceny stężenia wydalanych jodków w moczu wykorzystano test barwny „Rapid Urinary Iodine Test” (Merck KGaA), oparty na katalizowanej przez jod reakcji utleniania tetrametylbenzydyny przez kwas nadtlenowy. W zależności od stężenia jodu w moczu obserwowano zmianę koloru badanej próbki na żółty (przy stężeniu jodu równym 10 µg/ml lub niższym), żółto-zielony (przy stężeniu od 10 do 30 µg/ml) lub zielono-niebieski (przy stężeniu powyżej 30 µg/ml).

Do porównania parametrów ilościowych wykorzystano test t-Studenta.

Wyniki

Przed rozpoczęciem badania u 20 chorych poziom TSH mieścił się w granicach normy i wynosił średnio 1,102 uIU/ml (\pm 0,683 uIU/ml). U dwóch chorych kobiet bez klinicznych objawów hipertyreozy poziom TSH był obniżony i wynosił odpowiednio 0,09 i 0,03; u ostatniej chorej supresji TSH towarzyszyło podwyższenie wartości FT4 do 24,3 pmol/l. Spośród chorych z „prawidłowym” TSH u dziewięciorga poziom TSH mieścił się w przedziale 0,35–0,91 uIU/ml (średnio 0,510 uIU/ml), jednocześnie poziomy wolnych frakcji T3

(FT3) i T4 (FT4) nie odbiegały od normy i wynosiły średnio 5,692 pmol/l dla FT3 i 15,566 pmol/l dla FT4. Wydalanie jodków z moczem było niskie, stężenie jodu w moczu wynosiło poniżej 10 µg/ml u 19 chorych (86%) i 10-30 µg/ml u 3 chorych (14%) i miało średnią wartość 11,304 µg/ml.

Po zakończeniu badania średni poziom TSH nie zmienił się i wynosił 1,147 uIU/ml (\pm 0,676 uIU/ml) ($p = 0,6196$). U wspomnianych wyżej dwóch chorych zaobserwowano niewielkie zmniejszenie supresji TSH oraz u jednej chorej – normalizację poziomu FT4. Ponadto w podgrupie 9 chorych z początkowym niskim, ale mieszczącym się w granicach normy poziomem TSH (0,35–0,91 uIU/ml) zaobserwowano znamienne statystycznie zwiększenie wartości TSH (średnio TSH = 0,658 uIU/ml, $p = 0,019$), nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w wartościach FT3 i FT4 (średnio FT3 = 5,374 pmol/l, $p = 0,531$; średnio FT4 = 13,766 pmol/l, $p = 0,286$).

Po miesiącu wydalanie jodu z moczem zwiększyło się, stężenie jodu w moczu wynosiło poniżej 10 µg/ml tylko u 2 chorych (8%), 10-30 µg/ml – u 10 chorych (46%) oraz powyżej 30 µg/ml – u 10 chorych (46%) i miało średnią wartość 23,913 µg/ml. Różnica ta była znamienne statystycznie ($p = 0,000000$). Zmiany te przedstawiono na ryc. 1.

Omówienie

Permanentny niedobór jodu w niektórych regionach Europy jest główną przyczyną występowania tzw. autonomii tarczycowej, szczególnie u osób starszych. Chorzy ci w warunkach nadmiernej podaży jodu znajdują się w grupie ryzyka rozwoju nadczynności tarczycy, każdy bowiem wzrost stężenia jodu w osoczu teoretycznie może spowodować zwiększenie sekrecji hormonów tarczycy. Choć u większości z nich hipertyreoza rozwija się na podłożu współistniejącej choroby Graves-Basedowa lub wola guzkowego, to może również powstać u chorych z prawidłową funkcją tarczycy (6).

Zjawisko zaindukowanej podaży jodu nadczynności tarczycy po raz pierwszy opisał Coindet w 1821 roku. W piśmiennictwie znajdują się liczne opisy przypadków wystąpienia hipertyreoidyzmu po profilaktycznym podaniu soli jodowanej, po stosowaniu zawierającego jod leku antyarytmicznego – amiodaronu, środków odkażających czy też diagnostycznych środków kontrastowych, podawanych parenteralnie lub do przewodu pokarmowego (4).

Brak jest jak dotąd prac podejmujących temat ogólnego wchłaniania jodu po przewlekłym, dospójówkowym stosowaniu preparatów zawierających ten pierwiastek oraz ich wpływu na metabolizm jodu w organizmie.

Najpowszechniejszą drogą podania leku do celów terapii schorzenia gałki ocznej jest miejscowa aplikacja w formie kropli do worka spojówkowego. Biodostępność leku do struktur wewnątrzgałkowych jest jednak ograniczona z uwagi na oczne mechanizmy ochronne oraz bariery biologiczne. W konsekwencji przeważająca część dawki leku dostaje się do krążenia ogólnego. Z uwagi na niewielkie stężenia leku w preparatach okulistycznych ilości te są minimalne, co powoduje, że ich rola jest czasami pomijana w aspekcie oddziaływania systemowego.

W przypadku przewlekłego stosowanego preparatu Vitreolent, będącego kombinacją jodku potasu i jodku sodu, związki te mogą potencjalnie zwiększać stężenie jodu w surowicy krwi (a więc zwiększać jego wydalanie z moczem), wtórnie nasilać sekrecję hormonów tarczycy i w konsekwencji indukować nadczynność tarczycy.

Założenia te stały się przesłanką do przeprowadzenia badań własnych dotyczących oceny wchłaniania ogólnego tego leku.

Celem pracy jest ocena wpływu przewlekle i miejscowo podawanych kropli jodowych na: 1) wydalanie jodu z moczem oraz 2) funkcję tarczycy. Po miesięcznym stosowaniu leku u 92% chorych zaobserwowano znamienne zwiększenie wydalania jodu z moczem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w poziomie średniego TSH ani wolnych frakcji hormonów tarczycy. Wart odnotowania jest fakt istotnego statystycznie zwiększenia poziomu tyreotropiny w podgrupie chorych o niskim, ale mieszczącym się w granicach prawidłowych poziomie TSH po miesięcznej, miejscowej podaży jodu. Jak wspomniano wcześniej, aspekty poruszane w niniejszej pracy nie były dotychczas przedmiotem badań, stąd brak jest w piśmiennictwie wyników porównawczych.

Prowadzone natomiast były badania nad wpływem jednorazowej, parenteralnej lub enteralnej podaży jodu na gospodarkę tego pierwiastka w organizmie.

Monig (5) opisał u 12 chorych z prawidłową funkcją tarczycy, poddanych diagnostycznej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP), znaczący wzrost wydalania jodu z moczem, bez towarzyszącej supresji TSH w sześć tygodni po tym badaniu. Podobne wyniki uzyskał Fassebender (1). Dodatkowo zauważył on statystycznie znamienne wzrost poziomu T3 w surowicy krwi po trzech tygodniach.

Ilościową analizę problemu przeprowadził Monig (5), porównując stopień absorpcji jodu po podaniu enteralnym – podczas badania ERCP (u 12 chorych), oraz po podaniu dotętniczym – podczas koronarografii (u 20 chorych). Stwierdził, że dowóz jodu do krążenia ogólnego po podaniu enteralnym stanowi zaledwie 0,6% ilości dostarczonej doń podczas badania koronarograficznego. W obserwacji 24-tygodniowej w żadnej z grup nie odnotował znaczących zmian poziomu hormonów tarczycy, jednak w grupie chorych poddanych dożylniej podaży jodu poziom TSH był znamienne niższy po sześciu tygodniach od badania. Wydalanie jodu z moczem zaraz po badaniu wzrosło minimum 10 000 razy w obu grupach, by powrócić do wartości wyjściowych dopiero po sześciu tygodniach.

Hintze (2), analizując przez 12 tygodni 788 chorych bez klinicznych oznak dysfunkcji tarczycy, kolejno zakwalifikowanych do koronarografii, tylko u dwóch z nich (0,3%) zaobserwował rozwój nadczynności tarczycy zaindukowanej podażą jodu.

Badania własne wykazały, że po miesięcznym podawaniu do worka spojówkowego kropli zawierających jod dochodzi do znamienego wzrostu wydalania jodu z moczem. Nie zaobserwowano wpływu miejscowej aplikacji preparatów jodu na poziom TSH ani hormonów tarczycowych.

Jednak aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące wpływu miejscowo podawanych preparatów jodu na gospodarkę tego pierwiastka i funkcję tarczycy, należy przeprowadzić dalsze badania, oparte na dłuższej obserwacji, gdyż nadczynność tarczycy może rozwinąć się po kilku – kilkunastu tygodniach od podaży jodu.

PIŚMIENICTWO: 1. Fassbender W. J., Vogel C., Doppl W.: *Thyroid function, thyroid immunoglobulin status and urinary iodine excretion after enteral contrast-agent administration by endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. *Endoscopy*, 2001, 33, 245-252. 2. Hintze G., Blombach O., Fink H.: *Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects*. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140, 264-267. 3. Lee V. H. L., Robinson J. R.: *Topical ocular drug delivery: recent developments and future challenges*. *J. Ocular. Pharmacol.*, 1986, 2, 67-108. 4. Mann K., Rendl J., Busley R.: *Systemic iodine absorption during endoscopic application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. *Eur. J. Endocrinol.*, 1994, 130, 498-501. 5. Monig H., Arendt T., Eggers S.: *Iodine absorption in patients undergoing ERCP compared with coronary angiography*. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 50, 79-81. 6. Savoie J. C., Massin J. P., Thomopoulos P.: *Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 41, 685-691.

Praca wpłynęła do Redakcji 18.03.2003 r. (250).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Joanna Wierzbowska
Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa