

Monika SUŁEK
Barbara GROSZEK

Ostre zatrucia lewotyroksyną w materiale własnym

Acute poisoning with levothyroxine in own experience

Oddział Toksykologii i Chorób Wewnętrznych,
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
Ordynator:
Dr n. med. *Barbara Groszek*

Dodatkowe słowa kluczowe:

lewothyroxine
zatrucie
dawka
objawy
FT3

Additional key words:

levothyroxine
poisoning
dose
symptoms
FT3

Ostre zatrucia lewotyroksyną są relatywnie rzadkie. W praktyce klinicznej najczęściej mamy do czynienia z przewlekłym przedawkowywaniem lewotyroksyny w trakcie substytucji hormonów tarczycy, co ma najczęściej charakter przypadkowy. Przypadki ostrych zatruc preparatami lewotyroksyny są dużo radsze i u dorosłych mają najczęściej charakter celowy.

Dawka 2 – 4 mg jest opisywana jako graniczna dla wystąpienia objawów zatrucia u dzieci i dorosłych. Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku oraz nie jest obciążony chorobami współtowarzyszącymi dawka ta może być niższa. W pracy przeanalizowano 9 przypadków ostrego zatrucia lewotyroksyną u dorosłych w wieku 21-44 lata, którzy zażyli dawkę od 1,2 mg - 15 mg (średnia 6,5 mg). Jedynie u trzech chorych obserwowano objawy zatrucia wymagające zastosowania leczenia farmakologicznego: u dwóch betablokera oraz hydrokortyzonu a u trzeciego chorego także tyreostatyku. U żadnego z pacjentów nie obserwowano ciężkich objawów zatrucia ani przełomu tarczycowego wymagających intensywnej terapii. W dwóch przypadkach brak objawów zatrucia u pacjentów, którzy przyjęli dawki powyżej 3 mg, być może był związany z równoczesnym nadużyciem benzodiazepin, betablokera i inhibitora konwertazy angiotensyny, czy etanolu. Po zażyciu dawki 15 mg obserwowano znaczący wzrost FT3. W trzeciej i piątej dobie poziom FT3 wynosił >20 pg/ml (norma do 4,1 pg/ml), a w dobie ósmej 19,16 pg/ml. Dopiero w jedenastej dobie zaobserwowano wyraźne obniżenie się FT3 do 12,88 pg/ml, a FT4 do 3,9 ng/dl.

Exposure to thyroid products is common, but acute poisonings in adults are rare. Most cases of severe toxicity are related to prolonged, repeated exposure (either inadvertent or deliberate abuse). There are a few reports of toxicity in children following large (greater than 10 mg) single ingestions. Expect significant toxicity in children and adults who have ingested more than 2 to 4 mg of levothyroxine. However, in comorbid elderly patients, the threshold may be lower. In this paper we present acute overdose of levothyroxine in nine adult patients (aged 21 - 44 years; mean - 30.5 years); ingested doses were from 1.2 mg to 15 mg (mean - 6.5 mg). Only in three cases (ingested doses were 5.6; 8.0 and 15 mg) minor and mild clinical symptoms were observed and pharmacological treatment was necessary. No severe symptoms were observed in our group. Asymptomatic clinical course in patients who ingested more than 3 mg of levothyroxine probably was related to co-ingestion of benzodiazepins, beta-blockers, ACE inhibitors and ethanol. Serum free triiodothyronine (T3) level of 20 pg/ml (normal, 4.1 pg/ml) was reported following an overdose of 15 mg levothyroxine in day five. Normalization was observed in day eleven.

Wstęp

W przypadku niedoczynności tarczycy w leczeniu stosowane są syntetyczne preparaty hormonów tarczycy. Dostępne na polskim rynku preparaty zawierające lewotyroksynę (syntetyczny odpowiednik tyroksyny) to Euthyrox N tabl. á 25 do 200 µg, Letrox tabl á 50 do 150 µg, Wolarex tabl. á 25 do 200 µg, Eltroxin tabl. á 50 i 100 µg. Dostępne są także preparaty złożone zawierające w swoim składzie lewotyroksynę oraz liotyroninę (syntetyczny odpowiednik trijodotyroniny): Novothyral (1 tabl. zawiera: 100 µg lewotyroksyny, 20 µg liotyroniny lub

75 µg lewotyroksyny, 15 µg liotyroniny) [1].

Lewotyroksyna jest lewoskrętnym syntetycznym analogiem naturalnej tyroksyny i wykazuje działanie analogiczne do naturalnej tyroksyny. Około 60-80% spożytej doustnie dawki lewotyroksyny wchłania się w przewodzie pokarmowym. Wchłanianie jest największe, jeśli spożycie leku odbywa się na czczo, z uwagi na dużą rolę kwasu zawartego w soku żołądkowym. Z danych w literaturze wiadomo że duży wpływ na wchłanianie lewotyroksyny w przewodzie pokarmowym ma także wiele leków, chorób przewodu pokarmowego, a także spożywa-

Adres do korespondencji:
dr n. med. *Barbara Groszek*
Oddział Toksykologii i Chorób Wewnętrznych,
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
31-826 Kraków, Osiedle Złotej Jesieni 1
tel.: 12 64 68 404
faks: 12 64 68 985
e-mail: bgroszek@rydygierkrakow.pl

ne posiłki, m.in. błonnik, kawa espresso, żelazo, węglan wapnia, inhibitory pompy protonowej, cholestyramina, nietolerancja laktozy, zakażenie *Helicobacter pylori*, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroby zapalne jelit. W konsekwencji ta sama zażyta dawka leku może zostać wchłonięta w różnym stopniu [1].

Tyrosyna (3,5, 3', 5'- tetrajodotyronina, T4) stanowi główny produkt syntezy hormonalnej tarczycy. Krąży we krwi związana z białkami i pełni rolę prohormonu, gdyż jej aktywność biologiczna jest kilkakrotnie słabsza od aktywności 3,5,3'- trijodotyronina (T3), która w 80% powstaje przez odjodowanie T4. Większość hormonów tarczycy krąży we krwi w postaci związanej z białkami, a frakcja wolna, odpowiedzialna za efekty kliniczne to zaledwie ok. 0,3% T3 i ok. 0,03% T4. Ma to implikacje kliniczne, należy bowiem pamiętać, że stężenie hormonów tarczycy zależy od wahań osoczowych białek wiążących hormony tarczycy, jak TBG (globulina wiążąca tyroksynę), która wiąże 75% T3 i 65% T4, TTR (prealbumina wiążąca tyroksynę) czy albumina, która choć ma słabe powinowactwo do hormonów tarczycy, to dzięki swojemu dużemu stężeniu w osoczu wiąże ok. 5% T3 i 20% T4. Znajdujące się praktycznie we wszystkich komórkach naszego organizmu receptory hormonów tarczycy wykazują przede wszystkim powinowactwo do T3 i znacznie mniejsze powinowactwo do T4. Są to głównie receptory jądrowe, działające poprzez aktywację lub rzadziej hamowanie transkrypcji genów i syntezy wielu białek. Wpływ T3 ujawnia się zatem z kilkugodzinnym opóźnieniem koniecznym do indukcji syntezy białek, a także wygasa wolno w miarę upływu okresu półtrwania białek, które uległy syntezie. Ma to kolejne implikacje kliniczne, a mianowicie potencjalnie opóźnione w czasie występowanie objawów klinicznych do kilku dni od zatrucia [2].

W praktyce klinicznej najczęściej mamy do czynienia z przewlekłym przedawkowaniem lewotyrosyny w trakcie substytucji hormonów tarczycy, co ma najczęściej charakter przypadkowy. Przypadki ostrych zatruc preparatami lewotyrosyny są opisywane u dzieci, u dorosłych są dużo rzadsze i u mają najczęściej charakter celowy [3,4].

Do objawów lekkiego zatrucia zaliczamy łagodne drżenie, lęk, tachykardię, podwyższone ciśnienie tętnicze. Objawami ciężkiego zatrucia są zaburzenia świadomości, silne pobudzenie psychoruchowe, splątanie, hipertermia, znacznie podwyższone ciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, drgawki [3].

Cel pracy

Celem pracy jest analiza przebiegu ostrych, celowych zatruc lewotyrosyną pod kątem ustalenia cech determinujących wystąpienie klinicznych objawów zatrucia hormonami tarczycy i prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich objawów zatrucia w tym przełomu tarczycowego.

Materiał i metody

Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Oddziale w latach 2006 – 2014 z powodu celowych zatruc lekami zawierającymi

lewotyrosynę.

W analizie uwzględniono wiek, płeć pacjentów, dawkę i rodzaj zażytego leku, inne zażyte równocześnie leki i substancje toksyczne, objawy kliniczne zatrucia, wyniki badania poziomu wolnej tyrosyny (FT4) i wolnej trójiodotyroniny (FT3), wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala metodą immunochemiczną, oraz zastosowane leczenie, jeśli było konieczne.

Wyniki

W latach 2006-2014 w Oddziale Toksykologii hospitalizowano 9 pacjentów z powodu celowego nadużycia lewotyrosyny (w tym jedna osoba hospitalizowana dwukrotnie w odstępie pięciu lat). Preparatami jakie zażyli pacjenci były: Euthyrox (7 pacjentów), Eltroxin (1 pacjent), Letrox (1 pacjent). W badanej grupie było trzech mężczyzn i sześć kobiet (jedna kobieta była hospitalizowana dwukrotnie. Wiek pacjentów wynosił od 21 do 44 lat (średni 30,5 lat). Poza jednym pacjentem, który spożył 2,25 mg lewotyrosyny i nie wyrażał zgody na leczenie (został wypisany po pierwszej dobie do szpitala psychiatrycznego), czas hospitalizacji wynosił 4-15 dni (średnio 7,3 dnia). Poza wyżej wymienionym pacjentem, wszyscy pozostali chorzy byli przewlekłe leczeni lewotyrosyną.

W związku z trudnościami, wynikającymi z charakteru zatrucia, uzyskanie obiektywnych danych z wywiadu było trudne i nie zawsze wiarygodne. Nie udało się ustalić, czy chorzy w okresie przedzawakowaniem leku byli w stanie eutyreozy, jednak wywiad nie wskazywał na klinicznie jawne objawy hipotyzji – bądź hipertyzji przed zatruciem. Również zażyta przez pacjentów dawka lewotyrosyny pochodzi jedynie z informacji zebranych w wywiadzie lekarskim. Praca ma charakter retrospektywny, co implikowało brak możliwości wykonania oznaczeń całkowitej puli T4 po zatruciu, co pozwoliłoby zweryfikować uzyskane dane i potwierdzić poziom leku we krwi.

Na podstawie wywiadu ustalono, że zażyte dawki lewotyrosyny wahały się od 1,25 mg do 15,0 mg (średnio 6,5 mg). U jednego chorego nie udało się ustalić dawki zażytej - pacjent ten nie prezentował ewidentnych objawów zatrucia. Czterech pacjentów zażyło poza lewotyrosyną także inne leki (benzodiazepiny i paroksetynę, peryndopryl, bisoprolol, enalapryl i etanol, paroksetynę). Dwóch zażyło lewotyrosynę i piło alkohol. Wymioty wystąpiły jedynie u jednego chorego, u niego także wykonano płukanie żołądka. Zażył on 8,7 mg lewotyrosyny. Poza wymiotami nie wystąpiły u chorego inne objawy zatrucia. U dwóch chorych, którzy zażyli dawkę poniżej 3,0 mg nie obserwowano objawów zatrucia.

U pięciu chorych którzy zażyli dawkę lewotyrosyny pomiędzy 5,0 mg - 8,7 mg nie zaobserwowano bezwzględnej zależności między zażyłą dawką leku, a nasileniem objawów klinicznych. W dwóch przypadkach (po zażyciu 8,0 mg oraz 5,6 mg) obserwowano mierne objawy kliniczne zatrucia wymagające leczenia farmakologicznego w postaci zastosowania betablokera (propranolol w dawce do 80 mg), benzodiazepin w małej dawce (ok. 10 mg klorazepanu/d) oraz

hydrocortyzonu, natomiast w pozostałych trzech przypadkach po zażyciu 5,0 mg, 6,25 mg oraz 8,7 mg nie obserwowano objawów zatrucia.

Utrzymujące się powyżej tygodnia, ewidentne objawy zatrucia, wymagające farmakoterapii z zastosowaniem beta-blokera (propranolol w dawce do 120 mg/d), inhibitora konwertazy angiotensyny, hydrocortyzonu oraz tyreostatyku obserwowano tylko u jednego chorego, który zażył dawkę 15,0 mg lewotyrosyny. Chory ten był hospitalizowany najdłużej, tj. 15 dni.

Na uwagę zasługuje fakt, iż wszyscy trzej pacjenci objawowi prezentowali objawy zatrucia już w drugiej dobie, nie obserwowano potencjalnego czasu opóźnienia w pojawieniu się objawów. U żadnego chorego leczzonego dotychczas w oddziale nie obserwowano przełomu tarczycowego.

Wg danych literaturowych zależność pomiędzy objawami klinicznymi oraz laboratoryjnymi poziomami hormonów tarczycy dotyczy przede wszystkim stężenia FT3. W badanej grupie brak niestety wykonywanych w kolejnych dobach zatrucia oznaczeń FT3 u wszystkich pacjentów, głównie w przypadkach bezobjawowych.

Po zażyciu dawki 15 mg obserwowano znaczący wzrost FT4 i FT3 już w drugiej dobie od zatrucia: FT4 >12 ng/dl (N: 0,8 ng/dl – 1,9 ng/dl), FT3 10,55 pg/ml (N: 1,5 pg/ml – 4,1 pg/ml). W trzeciej i piątej dobie FT3 wynosiło >20 pg/ml., a w dobie ósmej 19,16 pg/ml. Dopiero w jedenastej dobie zaobserwowano wyraźne obniżenie się FT3 do 12,88 pg/ml, a FT4 do 3,9 ng/dl.

Podobnie wzrost poziomu hormonów tarczycy obserwowano po zażyciu 5,6 mg lewotyrosyny. Już w pierwszej dobie, po ok. 12 godzinach od zatrucia, obserwowano znaczący wzrost: FT4 11,92 ng/dl, FT3 12,16 pg/ml. W drugiej i czwartej dobie FT3 wynosiło ok. 10 pg/ml, a w ósmej dobie od zatrucia 7,9 pg/ml, wówczas FT4 wynosiło 3,91 ng/dl.

Charakterystykę pacjentów i omawiane wyniki obserwacji przedstawiono w Tabeli I.

Dyskusja

Ostre zatrucia lewotyrosyną u dorosłych są rzadko spotykane. W ciągu 9 lat hospitalizowano tylko 9 pacjentów. W literaturze za dawkę graniczną, powyżej której można spodziewać się objawów zatrucia przyjmuje się dawkę 2,0 - 4,0 mg [2] lewotyrosyny, co potwierdziła obserwacja opisywanej grupy chorych. Jak ustalono na podstawie wywiadu pacjenci zażyli od 1,2 mg - 15 mg lewotyrosyny (średnia 6,5 mg). Jedynie u trzech chorych obserwowano objawy zatrucia wymagające zastosowania leczenia farmakologicznego. U żadnego z pacjentów nie obserwowano ciężkich objawów zatrucia, ani przełomu tarczycowego. W dwóch przypadkach brak objawów zatrucia u pacjentów, którzy przyjęli dawkę powyżej 3 mg, być może był związany z równoczesnym nadużyciem benzodiazepin, betablokera i inhibitora konwertazy angiotensyny, czy etanolu.

Opisywane są przypadki znacznego przedawkowania lewotyrosyny, np. zażycia 720 mg, który zakończył się wyleczeniem po zastosowaniu intensywnego leczenia

Tabela I

Charakterystyka pacjentów. Dane z wywiadu, objawy oraz wyniki.

Characteristics of the patients. Medical history, signs and symptoms, results.

Lp.	Płeć	Wiek [lata]	Czas hospitalizacji [dni]	Lek	Inne trucizny	Dawka zażyta [mg]	RR max [mmHg] N- norma	AS max [min]	Objawy	Poziom FT3 max [pg/ml] (N: 1,5 pg/ml – 4,1 pg/ml)	Poziom FT4 max [ng/dl] (N: 0,89 ng/dl – 1,9 ng/dl)	Leczenie
1.	K	26	9	Euthyrox	-	5,6	N	120	niepokój, kołatania serca, drżenia rąk	12,1 (I doba) wyraźne obniżenie w 8 dobie	11,9 (II doba) Znaczny spadek w 8 dobie	propranolol, hydrokortyzon
2.	M	32	15	Euthyrox	-	15	180/100	130	kołatania serca, duszność, gorączka, ból głowy, ból brzucha,	>20 (III doba) Wyraźne obniżenie w 11 dobie	> 12 (III doba) V doba nadal wysoko, 8 doba obniżenie	propranolol, metizol, benzodiazepiny, kaptopryl
3.	K	21	8	Eltroxin	benzodiazepiny, paroksetyna	8	N	110	niepokój	5,7 (II doba) norma (VIII doba)		propranolol hydrokortyzon
4.	M	21	5	Euthyrox	paroksetyna	brak danych	N	130	niepokój	norma (II doba)		-
*5.	K	35	7	Euthyrox	etanol	6,25	160/110	N	bez objawów	obniżone (IV doba)		-
*6.	K	40	11	Euthyrox	-	8,75	N	N	bez objawów	N (I i IV doba)		-
7.	M	34	4	Letrox	bisoprolol, enalapryl, etanol	1,25	80/50	N	bez objawów	N (I doba)		-
8.	K	22	1	Euthyrox	etanol	2,25	N	115	bez objawów			wypis na własne żądanie
9.	K	44	6	Euthyrox	peryndopryl	5	N	100	bez objawów	N (I doba)		-

*ta sama pacjentka hospitalizowana w odstępie 5 lat

zgodnego z zasadami intensywnej terapii [5]. Są także doniesienia o pozytywnych wynikach hemoperfuzji [6,7] i plazmaferezy [8] stosowanych w masywnych zatruciach lewotyrosyną. Przy przygotowywaniu niniejszej pracy nie natrafiono na ani jeden przypadek zgonu w wyniku ostrego zatrucia lewotyrosyną w przeciwieństwie do zatruc przewlekłych, które mogą prowadzić do zgonów [9]. Wydaje się, że dawka leku ma decydujący wpływ na wystąpienie klinicznych objawów zatrucia w grupie chorych ostro zatrutych lewotyrosyną. Pomimo opisywanych relatywnie niewielkich dawek (2,0 – 4,0 mg) uważanych za toksyczne, stosunkowo rzadko obserwuje się ciężkie objawy zatrucia lewotyrosyną - zaobserwowano, że ciężkie objawy kliniczne wywołują dopiero dużo wyższe dawki zażytego leku - wśród leczonych w naszym oddziale i opisanych chorych, pomimo zażycia 15 mg, czyli przykładowo 100 tabl. po 150 µg chory nie wymagał intensywnych metod leczniczych [10]. Należy tutaj zaznaczyć o potencjalnych większych dawkach lewotyrosyny w preparatach stosowanych w weterynarii

[5,11]. Z uwagi na niewielką grupę chorych poruszane zagadnienie wymaga dalszej analizy celem potwierdzenia prezentowanych obserwacji.

Wnioski

Ostre zatrucia lewotyrosyną u dorosłych są rzadko spotykane. Dawka leku ma decydujący wpływ na wystąpienie klinicznych objawów. W literaturze za dawkę graniczną, powyżej której można spodziewać się objawów zatrucia, przyjmuje się ok. 2,0 – 4, mg lewotyrosyny, co potwierdziła obserwacja opisywanej grupy chorych. U żadnego chorego leczonego w oddziale nie obserwowano przełomu tarczycowego.

Piśmiennictwo

1. Lewotyrosyna. Indeks Leków. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2015. Dostępne na: <http://indeks.mp.pl/leki/index.html?phrase=lewotyrosyna&kind=uni> (dostęp: 15.05.2015).
2. POISINDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (accessed: 15.05.2015).
3. Bouchard NC: Thyroid and antithyroid medication.

In: Nelson L, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Goldfrank L et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw Hill, Pensylwania 2011.

4. Ho J, Jackson R, Johnson D. Massive levothyroxine ingestion in a pediatric patient: case report and discussion. CJEM. 2011; 13: 165-168.
5. Hack JB, Levis JA, Nelson LS: Severe symptoms following a massive intentional L-thyroxine ingestion. Vet Hum Toxicol. 1999; 41: 323-326.
6. Kreisner E, Lutzky M, Gross JL: Charcoal hemoperfusion in the treatment of levothyroxine intoxication. Thyroid 2010; 20: 209-212.
7. Sola E, Gomez-Balaguer M, Morillas C: Massive triiodothyronine intoxication: efficacy of hemoperfusion? Thyroid 2002; 12: 637-640.
8. Mudoni A, Caccetta F, Caroppo M, Musio F, Accogli A. et al: Multi-organ failure after massive levothyroxine ingestion: case report. G Ital Nefrol. 2015; 32. pii: gin/32.1.8.
9. Levine JM: A quality improvement study: medication error leading to thyrotoxicosis and death. J Am Med Dir Assoc. 2004; 5: 410-413.
10. Bateman DN, Page C: Antidotes to coumarins, isoniazid, methotrexate and thyroxine; toxins that work via metabolic processes. Br J Clin Pharmacol. 2015 Aug 9. doi: 10.1111/bcp.12736. [Epub ahead of print].
11. Narula HS: Accidental thyrotoxicosis caused by inadvertent ingestion of levothyroxine "dog-tabs" by a veterinarian with hypothyroidism. Am J Med. 2012; 125: e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.020.