

# Amiodaron i tiroidna disfunkcija

---

Medić, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:548091>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Medić**

# **Amiodaron i tiroidna disfunkcija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Medić**

**Amiodaron i tiroidna disfunkcija**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Sveti Duh i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Mire Bakule, dr.med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Miro Bakula

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AIH – hipotireoza potaknuta amiodaronom (eng. *amiodarone induced hypothyroidism*)

AIT – tireotoksikoza potaknuta amiodaronom (eng. *amiodarone induced thyrotoxicosis*)

CFDS – kolor dopler (eng. *color flow doppler sonography*)

CHO – linija fibroblasta ovarija kineskog hrčka (eng. *chinese hamster ovary*)

CYP3A4 – citokrom P4503A4

D1 – tip 1 5'-dejodinaze

D2 - tip 2 5'-dejodinaze

D3 - tip 3 5'-dejodinaze

DEA – dezetilamiodaron

DIT – diiodotirozin (eng. *diiodothyrosine*)

EF – ejakcijska frakcija

FT4 – slobodni tiroksin (eng. *free thyroxin*)

hTF – stanice humanih tiroidnih folikula (eng. *human thyroid follicle*)

I<sub>kr</sub> – brza kalijaska repolarizirajuća struja

IL-6 – interleukin 6

<sup>131</sup>I – radioaktivni jod

KBC – klinički bolnički centar

MIT – monojodotirozin (eng. *monoiodothyrosine*)

NIS – simporter nitrija i joda

PVN – paraventrikularne jezgre hipotalamusa

rT3 – reverzni trijodtironin

RAIU – nakupljanje radioaktivnog joda (eng. *radioactive iodine uptake*)

RXR – receptor za retinoid X (eng. *retinoid x receptor*)

TBG – globulin koji veže tiroidne hormone (eng. *thyroid binding globuline*)

TG - tireoglobulin

THR – receptor tiroidnih hormona (eng. *thyroid hormone receptor*)

TPO – tiroidna peroksidaza

TRE – DNA sekvence odgovarajuće na tiroidni hormon (eng. *thyroid-hormone response element*)

TRH – tireotropin otpuštajući hormon (eng. *thyrotropin releasing hormone*)

TSH – tireotropin (eng. *thyroid stimulating hormone*)

TTR - transtiretin

T4 – tiroksin

T3 – trijodtironin

5'D – 5'-dejodinaza

## Sadržaj

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ŠTITNJAČA .....	2
2.1. ANATOMIJA.....	2
2.2. HISTOLOGIJA.....	2
2.3. FIZIOLOGIJA .....	3
2.3.1. Sinteza hormona štitnjače.....	3
2.3.2. Prijenos i tkivna distribucija tiroksina i trijodtironina .....	4
2.3.3. Mehanizam djelovanja .....	5
2.3.4. Učinci hormona štitnjače.....	6
2.3.5. Regulacija lučenja hormona štitnjače.....	6
3. AMIODARON.....	8
3.1. FARMAKOLOGIJA .....	8
3.2. NEŽELJENI ŠTETNI UČINCI I TOKSIČNOST .....	9
3.3. UTJECAJ AMIODARONA NA ŠTITNJAČU.....	10
3.3.1. Utjecaj na fiziologiju štitnjače .....	10
3.3.2. Tiroidna citotoksičnost .....	13
3.3.3. Tiroidna autoimunost .....	14
3.3.4. Tkivna hipotireoza.....	14
4. AMIODARON I TIROIDNA DISFUNKCIJA .....	15
4.1. HIPOTIREOZA POTAKNUTA AMIODARONOM (AIH) .....	16
4.1.1. Epidemiologija i rizični čimbenici.....	16
4.1.2. Patogeneza.....	16
4.1.3. Klinička slika .....	17
4.1.4. Dijagnostika i liječenje.....	17
4.2. AMIODARONOM POTAKNUTA TIREOTOKSIKOZA (AIT) .....	19
4.2.1. Epidemiologija i rizični čimbenici.....	19
4.2.2. Klinička slika .....	20
4.2.3. Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza .....	21
4.2.4. Liječenje.....	23
4.2.4.1. Liječenje AIT 1 .....	24
4.2.4.2. Liječenje AIT 2 .....	25

4.3. MIJEŠANI OBLIK BOLESTI .....	25
5. MONITORIRANJE TIROIDNE FUNKCIJE U BOLESNIKA NA AMIODARONU	27
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. ZAHVALE.....	29
8. LITERATURA.....	30
9. ŽIVOTOPIS.....	37



## **SAŽETAK**

### **Amiodaron i tiroidna disfunkcija**

**Filip Medić**

Štitna žlijezda zauzima ključno mjesto u održavanju homeostaze cijeloga organizma. Temeljni hormon koji luči je tiroksin (T4), a učinak se dominantno ostvaruje nakon intracelularne konverzije T4 u aktivniji oblik, trijodtironin (T3), koji pokazuje veći afinitet za receptorski kompleks te time modificira gensku ekspresiju ciljnih stanica. Amiodaron je jedan od najčešće korištenih antiaritmika i upotrebljava se u liječenju širokog spektra aritmija, najčešće tahiaritmija. U svom sastavu sadrži veliki udio joda, što je, uz intrinzični učinak lijeka, temelj utjecaja na tiroidnu funkciju. Smatra se kako 15-20% bolesnika liječenih amiodaronom razvija neki oblik tiroidne disfunkcije. Amiodaron može biti uzrokom razvoja amiodaronom inducirane hipotireoze - AIH (eng. amiodarone induced hypothyroidism) ili tireotoksikoze – AIT (eng. amiodarone induced thyrotoxicosis). AIT se češće razvija u područjima sa smanjenim, dok se AIH razvija u područjima s dovoljnim unosom joda. Tip 1 AIT češći je u bolesnika s podležećom tiroidnom patologijom, najčešće nodoznom strumom ili latentnom Gravesovom (Basedowljevom) bolešću, dok se tip 2 najčešće razvija u prethodno zdravoj štitnjači. AIH je znatno češća u bolesnika s otprije poznatim Hashimotovim tiroiditisom. Opisani su i miješani oblici bolesti. Bolesnike liječene amiodaronom potrebno je redovito pratiti, laboratorijski i klinički, kako bi se pravovremeno otkrila bilo kakva odstupanja u tiroidnoj funkciji. Temelj liječenja AIH-a je nadomjesna terapija levotiroksinom. Često u tim slučajevima nije potrebno izostavljati amiodaron iz terapije. AIT tipa 1 liječi se tireostaticima kao i ostale tireotoksikoze. Ukoliko je to moguće, preporuča se prekinuti podležeća amiodaronska terapija. Nasuprot AIT tipa 1, čiji je temeljni patofiziološki supstrat povećana sinteza i otpuštanje tiroidnih hormona, u AIT tipu 2 osnova je destruktivni tiroiditis uzrokovan amiodaronom, dezetilamiodaronom (DEA) kao njegovim glavnim metabolitom i povećanim unosom joda. Osnova liječenja tog tipa bolesti je glukokortikoidna terapija.

**Ključne riječi:** amiodaron, tiroidna disfunkcija, amiodaronom inducirana hipotireoza, amiodaronom inducirana tireotoksikoza

## **SUMMARY**

### **Amiodarone and thyroid dysfunction**

#### **Filip Medić**

The thyroid gland has a key role in maintaining the body's homeostasis. Thyroxine (T4) is the main hormone secreted from the thyroid gland, its effect being predominantly achieved after the intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine (T3), which exhibits a higher affinity for the receptor complex, thus modifying gene expression of the target cells. Amiodarone is one of the most commonly used antiarrhythmics and is used in the treatment of a broad spectrum of arrhythmias, usually tachyarrhythmias. Amiodarone contains a large proportion of iodine, which is, in addition to the intrinsic effect of the medication, the basis of the impact on thyroid function. It is believed that 15-20% of patients treated with amiodarone develop some form of thyroid dysfunction. Amiodarone may cause amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) or thyrotoxicosis – AIT (amiodarone induced thyrotoxicosis). AIT is usually developed in the areas with too low uptake of iodine, while AIH is developed in the areas where there is a sufficient iodine uptake. Type 1 AIT is more common among the patients with an underlying thyroid pathology, such as nodular goiter or Graves (Basedow) disease, while Type 2 mostly develops in a previously healthy thyroid. AIH is more common in patients with the from before diagnosed Hashimoto's thyroiditis. Combined types of diseases have also been described. Patients treated with amiodarone should be monitored regularly, including laboratory testing and clinical examinations, to early detect any deviations in the functioning of a thyroid gland. Supplementary levothyroxine therapy is the basis for the AIH treatment. Often, in such cases it is not necessary to cease the amiodarone therapy. Type 1 AIT is treated as any other type of thyrotoxicosis, with thyreostatics. If possible, the underlying amiodarone therapy should be discontinued. In contrast to the Type 1 AIT, whose basic pathophysiological substrate is the increased synthesis and release of thyroid hormones, the basis of the Type 2 AIT is a destructive thyroiditis caused by amiodarone, desethylamiodarone (DEA) as its main metabolite and an increased iodine uptake. Glucocorticoid therapy represents the basis for treatment of this type of disease.

**Key words:** amiodarone, thyroid dysfunction, amiodarone induced hypothyroidism, amiodarone induced thyrotoxicosis

## 1. UVOD

Amiodaron je izrazito potentan antiaritmik III. skupine koji u svojoj strukturi sadržava znatan udio joda. Primarno korišten kao antianginozni lijek, radi dilatacije koronarnih arterija, amiodaron danas zauzima ključno mjesto u farmakološkom liječenju širokog spektra poremećaja srčanog ritma (1). Odobren je za peroralnu i intravensku primjenu u liječenju dominantno tahiaritmija: ventrikularne tahikardije te različitih supraventrikularnih tahikardija kao što su fibrilacija, undulacija atrijske te Wolf-Parkinson-Whiteov sindrom (2). Dokazan je i pozitivan učinak amiodarona u uznapredovalom srčanom zatajenju radi minimalnog negativnog inotropnog učinka (3,4) te smanjenje smrtnosti nakon akutnog infarkta miokarda (3,5).

Brojni pozitivni učinci amiodarona praćeni su nuspojavama izraženima u različitim organskim sustavima, od kojih se posebno ističu plućna i jetrena toksičnost, utjecaj na srčani ritam te poremećaj u radu štitne žlijezde. Endokrine abnormalnosti variraju od poremećaja tiroidnih funkcionalnih testova do klinički izražene bolesti, hipotireoze ili tireotoksikoze (3).

## 2. ŠTITNJAČA

### 2.1. ANATOMIJA

Štitna žlijezda (štitnjača, *glandula thyroidea*) jedna je od najvećih endokrinih žlijezda. Položena je s obje strane dušnika i grkljana. Makroskopski je građena od dva kranijalno usmjerena režnja, *lobus glandulae thyroideae dexter et sinister*. Režnjevi su međusobno povezani suženjem, *isthmus glandulae thyroideae*. Svaki je režanj visok 4-8 cm, 2-4 cm širok i u sredini promjera 1,5-2,5 cm. Desni je režanj obično nešto širi i duži od lijevoga (6). Od istmusa ili od jednog od režnjeva često polazi jedan uski izdanak, *lobus pyramidalis*. *Lobus pyramidalis* prolazi ispred grkljana prema gore i pričvršćen je vezivnim tkivom za jezičnu kost (7). Žlijezda je obavijena čahurom organa, *capsula glandulae thyroideae*. Ona se sastoji od dvaju listova, *capsula interna* i *capsula externa*. *Capsula interna* građena je od rahlog vezivnog tkiva, nježna je te u potpunosti srasla za žljezdanim parenhimom. Iz nje se odvajaju pregrade, septa, koje odvajaju veće i manje režnjiće, *lobuli glandulae thyroideae*. Vanjska ovojnica, *capsula externa*, (tzv. kirurška ovojnica) je grublja te se smatra dijelom ovojnice *lamina pretrachealis*. Sa strane i prema straga spojena je sa ovojnicom vratnoga žilno živčanog snopa (6,7). Štitna žlijezda pripada najbolje prokrvljenim organima. Arterijsku opskrbu dobiva od parnih gornjih tiroidnih arterija (*aa. thyroideae superiores*), ogranaka *a. carotis externae* i parnih donjih tiroidnih arterija (*a. thyroideae inferiores*), ogranaka *truncus thyrocervicalis*. Odvodnja venske krvi odvija se preko gornjih, srednjih i donjih tiroidnih vena (vv. *Thyroideae superiores, mediae et inferiores*) u unutrašnju jugularnu venu (*v. jugularis interna*).

### 2.2. HISTOLOGIJA

Tkivo štitne žlijezde izgrađuju folikuli, okrugli mjehurići promjera 100 – 300 µm koje oblaže folikularni epitel, a u lumenu sadržavaju želatinoznu tvar, koloid. Sastav koloida dominantno je glikoprotein tireoglobulin. On je prekursor tiroidnih hormona (8). Visina epitelnih stanica varira u ovisnosti o aktivnosti stanica pa zauzima oblike pločastog, kubičnog ili cilindričnog epitela, gdje s visinom epitela raste i njegova sintetska aktivnost (6). Epitel štitne žlijezde leži na bazalnoj lamini. Površina folikula je obavijena nježnim vlaknima vezivnog tkiva koje sadrže splet fenestriranih kapilara (9).

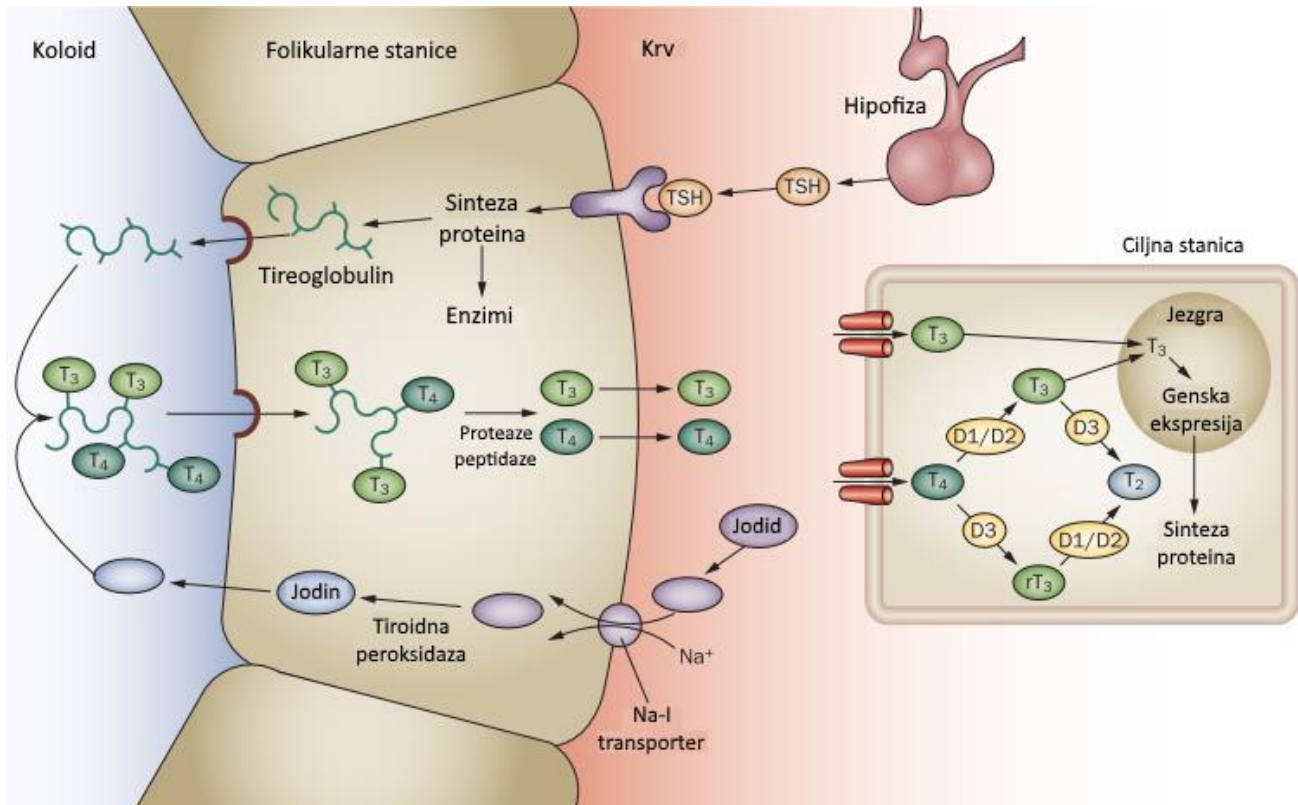
U interfolikularnom vezivu nalaze se parafolikularne C stanice koje luče kalcitonin, hormon važan u regulaciji razine kalcija (6).

## 2.3. FIZIOLOGIJA

### 2.3.1. Sinteza hormona štitnjače

Sinteza hormona štitnjače započinje aktivnim transportom joda u žljezdane stanice. Bazalna membrana stanica štitnjače ima sposobnost koncentriranja jodida iz krvi, što postiže djelovanjem *simportera natrija i joda (NIS)*. On kotransportom koncentrira jodide u tireocitima do koncentracije 30 puta više od one u krvi. Taj se proces naziva *hvtanje jodida*. Koncentracija tireotropina (TSH) ključan je faktor u pozitivnoj regulaciji aktivnosti NIS. Jodid se prenosi kroz apikalnu membranu tireocita u folikul štitnjače pomoću *pendrina*, kontratransportera jodidnih i klorovih aniona. Epitelne stanice štitnjače u folikul luče i tireoglobulin, glikoprotein bogat slobodnim tirozinskim ostatcima. Tirozini unutar molekule *tireoglobulina* glavni su supstrati u nizu daljnjih reakcija sinteze tiroidnih hormona. Prethodno uneseni jod u tireocitima se oksidira u svrhu katalizacije vezanja za tireoglobulin. Oksidacija joda katalizirana je enzimom *peroksidazom (TPO, tiroidna peroksidaza)* i njemu pridruženim *vodikovim peroksidom*. Peroksidaza je smještena na apikalnoj membrani tireocita ili je pričvršćena za nju te tako omogućuje vezivanje jodida za tireoglobulin na mjestu na kojem on izlazi iz tireocita te ulazi u sastav koloida. Vezanje jodida za molekulu tireoglobulina naziva se *organifikacija* tireoglobulina. Tirozin se najprije jodira u monojodtirozin (MIT), zatim u dijodtirozin (DIT). Daljnjim povezivanjem MIT-a s DIT-om nastaje trijodtironin (T3), a povezivanjem DIT-a s DIT-om tiroksin (T4), metabolički aktivni hormoni štitnjače (Slika 1). Nakon završene sinteze hormona svaka molekula tireoglobulina sadrži do trideset molekula tiroksina i nekoliko molekula trijodtironina. Štitna žlijezda jedinstvena je među endokrinim žlijezdama po svojoj sposobnosti pohrane velikih količina hormona. U tom se obliku hormoni pohranjuju u folikulima u količinama koje su dostatne za opskrbu tijela tijekom dva do tri mjeseca. Tireoglobulin se pinocitozom unosi u tireocit. U citoplazmi tireocita se pinocitotski mjehurić stapa s lizosomom čije proteaze omogućuju razgradnju tireoglobulina i oslobađanje slobodnih oblika hormona T4 i T3. Otprilike tri četvrtine jodiranog tirozina u tireoglobulinskoj molekuli ne ostvaruje endokrinu funkciju već ostaje u molekuli u obliku MIT-a i DIT-a

koji ne ostvaruju endokrini učinak. Umjesto toga, enzim dejodinaza otcjepljuje jod iz njihove molekule, a on se u štitnjači ponovno koristi za sintezu novih hormona. Od ukupne količine otpuštenih hormona štitnjače 93% posto čini tiroksin, a svega 7% trijodtironin (8).



Slika 1. Sinteza tiroidnih hormona. Hormoni štitnjače se sintetiziraju u folikularnim stanicama štitne žlijezde od tirozinskih ostataka unutar molekule tireoglobulina. T4 i T3 zatim se cijepaju i otpuštaju u cirkulaciju. T3, fiziološki aktivni oblik, također nastaje monodejodinacijom iz T4. T4 se konvertira u T3 najčešće tipom 1 dejodinaze. *Modificirano prema: Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(1):34–41.*

### 2.3.2. Prijenos i tkivna distribucija tiroksina i trijodtironina

Glavnina T4 i T3 otpuštenih u krvotok reverzibilno se vezuju za proteine plazme. Svega 0,04% T4 i 0,4% T3 otopljeno je u plazmi kao slobodni T4 (FT4 prema eng. *free T4*) i slobodni T3 (FT3 prema eng. *free T3*). Najvažniji plazmatski proteini u prijenosu tiroidnih hormona su *globulin koji veže tiroksin* (engl. *Thyroid binding globuline - TBG*), transtiretin (engl. *transthyretin - TTR*) i albumin. Oko 68% T4 i 80% T3 preneseno je u kompleksu s TBG-om, 11% T4 i 9% T3 u kompleksu s TTR-om i 20% T4 i 11% T3 u

kompleksu s albuminima (10). T4 i T3 se postupno otpuštaju u tkiva disocijacijom kompleksa hormon – plazmatska bjelančevina. Poluvijek oslobađanja T4 iznosi šest dana, a T3 oko dva dana (8).

### 2.3.3. Mehanizam djelovanja

Nakon ulaska u stanicu izlučeni tiroksin enzimom 5'-dejodinazom (5'D) konvertira se u trijodtironin. Velika važnost konverzije T4 u T3 leži u činjenici da tiroidni receptori pokazuju i do 10 puta viši afinitet za T3 (10). S obzirom na navedeno, T4 možemo smatrati prehormonom, a T3 metabolički aktivnim oblikom hormona. Postoje tri glavna oblika enzima 5'-dejodinaze. D1 je glavni oblik enzima za perifernu konverziju T4 u T3 te se dominantno nalazi u bubregu, jetri i štitnjači. D2 enzim pokazuje manju aktivnost, a najviše je zastupljen u skeletnim mišićima, središnjem živčanom sustavu i hipofizi. Postoji još i D3, enzim koji katalizira pretvorbu T4 u reverzni T3 (rT3) i spojeve koji ne pokazuju hormonsku aktivnost. D3 se najviše nalazi u koži, mozgu i placenti (2). Receptori za tiroidne hormone (engl. *thyroid hormone receptors*, THR) spadaju u superobitelj nuklearnih receptora. U tu skupinu još pripadaju i receptor za estrogene, vitamin D, receptor za retinoid X (RXR, prema engl. *retinoid x receptor*) i drugi. Tiroidni receptori na odgovarajućim sekvencama DNA (TRE, prema engl. *thyroid-hormone responsive element*) ili u njezinoj neposrednoj blizini, formiraju homodimere ili heterodimere, najčešće sa RXR receptorima. TRE smješteni su uglavnom u promotorskim regijama ciljanih gena i njihova aktivacija stimulira transkripciju, a samim time pojačava i aktivnost istih gena (8,11). Zahvaljujući dominantno takvom obrascu aktivnosti, tiroidni hormoni svoj učinak ostvaruju s vremenskim odmakom potrebnim za modifikaciju na epigenetskoj razini. Nadalje, zabilježeni su i učinci koji se odvijaju puno ranije i nisu posredovani epigenetskim mehanizmima. Takva su negenska djelovanja opisana u srcu, hipofizi i masnom tkivu, a uključuju regulaciju ionskih kanala, oksidativnu fosforilaciju i utjecaj na sustave drugih glasnika (8,12).

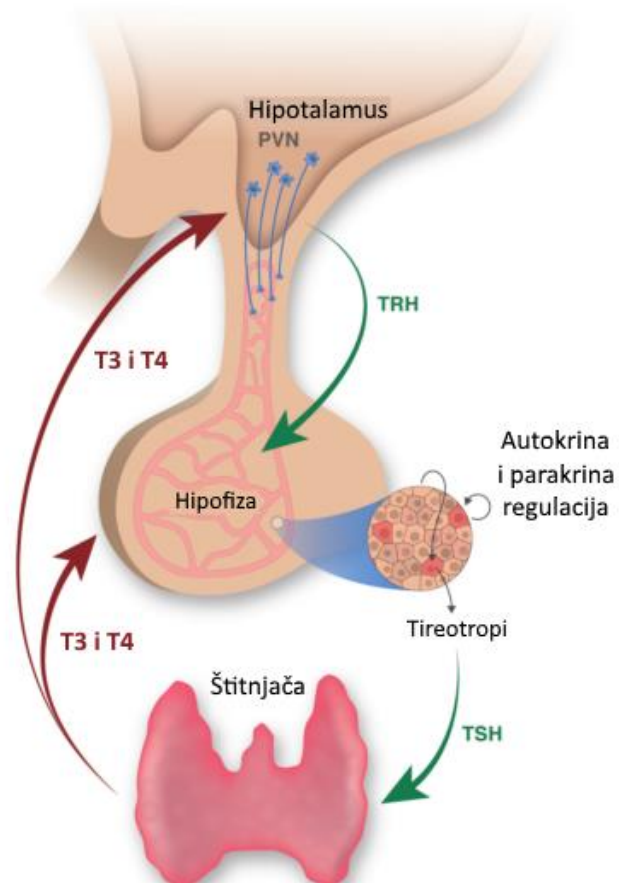
#### 2.3.4. Učinci hormona štitnjače

Hormoni štitnjače povećavaju metaboličke funkcije gotovo svih tkiva u organizmu. Na staničnoj razini stimuliraju razvitak mitohondrija i sintezu  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aze i ostale aktivne transportne sustave. Pospješuju gotovo sve oblike metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Sve navedeno dovodi do porasta intenziteta bazalnoga metabolizma, koji pokazuje izravnu ovisnost o razini hormona (8). Od organskih sustava, tiroidni hormoni izravno najjače utječu na kardiovaskularni sustav. Primarno, pojačanom genskom ekspresijom pozitivno utječu na transkripcije gena za  $\alpha$ -miozin teškog lanca,  $\text{Ca}^{2+}$  ATP-azu sarkoplazmatskog retikuluma,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-azu,  $\beta_1$ -adrenergički receptor, atrijski natriuretski hormon te brojne druge (13,14). Radi povećanih tkivnih potreba te intrinzičnog učinka na kardiovaskularni sustav i metabolizam povećava se sistemski protok krvi i srčani minutni volumen. Također je zabilježen i pozitivni kronotropni i inotropni učinak. Tiroidni su hormoni neophodni za uredan razvitak i funkciju središnjeg živčanog sustava (SŽS), rast i razvoj muskuloskeletnog sustava i brojne druge funkcije (10).

#### 2.3.5. Regulacija lučenja hormona štitnjače

Lučenje hormona štitnjače regulirano je negativnom povratnom spregom osi hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda. Glavni stimulator proizvodnje tiroidnih hormona je tireotropin, TSH (thyroid-stimulating hormon), glikoprotein kojeg luči adenohipofiza. Njegovi specifični učinci na proizvodnju tiroidnih hormona uključuju povećanu sintezu i proteolizu tireoglobulina, povećani rad jodidne crpke, povećano jodiranje tirozina i povećanje volumena i sekrecijske aktivnosti stanica štitnjače. Lučenje TSH regulirano je od strane hipotalamusa. Neuroni *eminetiae mediane* hipotalamusa proizvode *hormon koji oslobađa tireotropin* (TRH, prema engl. *thyrotropin-releasing hormon*). TRH hipotalamično-hipofiznim žilnim sustavom dolazi iz hipotalamusa u adenohipofizu i stimulira lučenje TSH. U konačnici, hormoni štitnjače negativno utječu na sintezu i sekreciju posebno TSH, ali i TRH, čime sudjeluju u održavanju svoje razine konstantnom (Slika 2) (8,10).



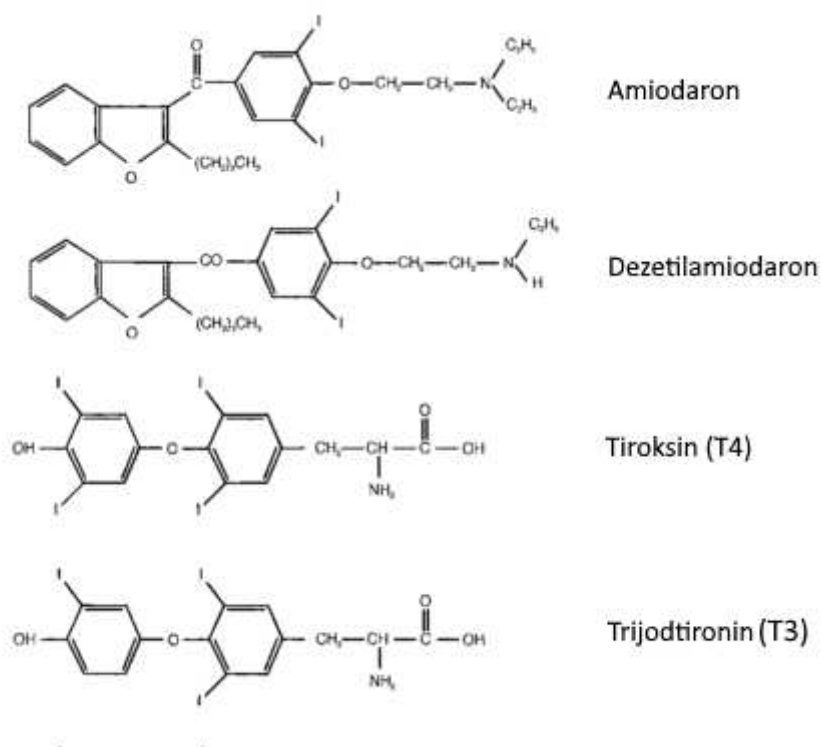


Slika 2. Hipotalamo-hipofizno-tiroidna os. Paraventrikularne jezgre hipotalamusa (PVN) sintetiziraju TRH koji stimulira hipofizne tireotropne stanice na sintezu TSH. TSH u tireocitima stimulira sve korake sinteze hormona štitnjače. Hormoni štitnjače, T4 i T3 inhibiraju sintezu i otpuštanje TRH iz paraventrikularne jezgre hipotalamusa i TSH iz hipofize što predstavlja glavni mehanizam regulacije funkcije štitne žlijezde. Zelene strelice predstavljaju stimulaciju, a crvene inhibiciju. *Modificirano prema: Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Compr Physiol. 2016;6(3):1387–428.*

### 3. AMIODARON

#### 3.1. FARMAKOLOGIJA

Amiodaron je najčešće korišten antiaritmik. Izrazito je potentan te spada u III. skupinu antiaritmika (1). Derivat je benzofurana te strukturno nalikuje tiroidnim hormonima. Težinski udio joda u molekuli amiodarona iznosi oko 37%. Zahvaljujući benzenskom prstenu i jodu u svojoj strukturi i sličnosti tiroidnim hormonima (Slika 3), u brojnim tkivima, uključujući hipofizu i jetru, djeluje analogno ili antagonistički njima.



Slika 3. Kemijske formule amiodarona, dezetilamiodarona, T4 i T3. *Modificirano prema: Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. Endocr Rev. 2001;22(2):240–54.*

Zbog specifičnog sastava, uzimanjem amiodarona u dozi u 200-600 mg dnevno, premašuje se dnevna preporučena količina joda (150 µg) za 35-140 puta, što ima veliki utjecaj na tiroidnu fiziologiju (15). S farmakološkog gledišta, najvažniji metabolit amiodarona je *dezetilamiodaron* (DEA) koji nastaje dealkilacijom amiodarona u jetri putem CYP3A4 (prema engl. *cytochrome P4503A4*) (16). DEA, kao i amiodaron, pokazuje antiaritmički učinak.

Apsorpcija lijeka slaba je i varijabilna te varira između 22 i 80%, s bioraspoloživostu oko 40% (15). Amiodaron i DEA su lipofilni i u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme, što za posljedicu ima dug poluživot obaju spojeva (17). Poluživot amiodarona iznosi oko 40, a DEA oko 57 dana.

Raspodjeljuju se u masno tkivo, jetru, pluća, a u manjoj mjeri bubrege, srce, poprečnoprugaste mišiće, štitnjaču i mozak (2,15). Radi nakupljanja lijeka i njegovih metabolita u tkivima učinci su zamijećeni i mjesecima nakon prekida terapije. 66-75% amiodarona se nakon metabolizma eliminira putem žuči i fecesom (2,18).

Antiaritmički učinak temeljen je na produženju trajanja akcijskog potencijala blokiranjem brze kalijске repolarizacijske struje,  $I_{kr}$ , što se u EKG-u prezentira produljenjem QT intervala (učinak III. skupine antiaritmika). Također blokira inaktivirane natrijske kanale (učinak I. skupine),  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičke receptore (učinak II. skupine) i kalcijске kanale (učinak IV. skupine), što za posljedicu ima smanjenje srčane frekvencije i usporenje provodljivosti kroz AV čvor. Trajanje akcijskog potencijala produljuje uniformno unutar širokoga raspona srčanih frekvencija, što mu povećava sigurnost uporabe i broj indikacija u kojima je korišten (16).

### **3.2. NEŽELJENI ŠTETNI UČINCI I TOKSIČNOST**

Brojni su štetni učinci amiodarona koji limitiraju njegovu upotrebu u kliničkoj praksi. Najčešća nuspojava uporabe amiodarona kornealni su mikredoziti koji se javljaju u gotovo svih liječenih. Uglavnom su asimptomatski, dok se u manjeg broja bolesnika javljaju halo i na periferiji vidnog polja. Gastrointestinalne nuspojave, anoreksija i mučnina javljaju se u oko 80%, a fotodermatitis i plavo-smeđe kožne diskoloracije u 55-75% liječenih. Moguća je pojava neuroloških simptoma, najčešće periferne neuropatije i tremora. U 25% bolesnika javljaju se poremećaji jetrenih testova, radi čega je potrebno kontinuirano praćenje istih. Unatoč činjenici kako se koristi kao antiaritmik, amiodaron može uzrokovati simptomatsku bradikardiju i srčani blok u bolesnika s postojećom bolešću SA ili AV čvora te pogoršati već postojeću aritmiju. Plućna toksičnost najvažniji je neželjeni učinak, a javlja se u 10-13% bolesnika. Ovisna je dozi, ali može se javiti i već pri najnižim dozama održavanja od 200 mg na dan. U 15 do 20% slučajeva amiodaron može biti uzrokom tiroidne disfunkcije, bilo hipo ili hipertireoze (2,3,16).

### 3.3. UTJECAJ AMIODARONA NA ŠTITNJAČU

Utjecaji amiodarona na štitnjaču mogu se grupirati u dvije velike skupine: utjecaje nastale intrinzičnom aktivnošću lijeka i utjecaje uslijed povećanog otpuštanja jodida (Tablica 1).

Tablica 1. Učinci amiodarona na štitnu žlijezdu (prema: *Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005; 118: 706-714*)

Intrinzični učinci lijeka	Učinci posredovani povećanom razinom joda
Blokiranje ulaska tiroidnih hormona u periferne stanice	Izostanak bijega od Wolff-Chaikoff učinka u bolesnika s podliježećim Hashimotovim tireoiditisom uzrokuje hipotireozu
Inhibicija D1 i D2 dejodinaza : <ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ ukupnog i FT4</li><li>• ↑rT3</li><li>• ↓T3</li><li>• ↑TSH (akutni učinak)</li></ul>	Moguće potenciranje latentne autoimune bolesti štitnjače, ubrzavanje prirodnog tijeka podliježeće bolesti štitnjače i razvoj hipotireoze
Smanjeno vezanje T3 za receptore, antagonizam tiroidnim hormonima i moguća tkivna hipotireoza	U bolesnika s podliježećim autonomnim nodulima ili Gravesovom bolešću može potencirati hipertireoidizam
Tiroidna citotoksičnost	

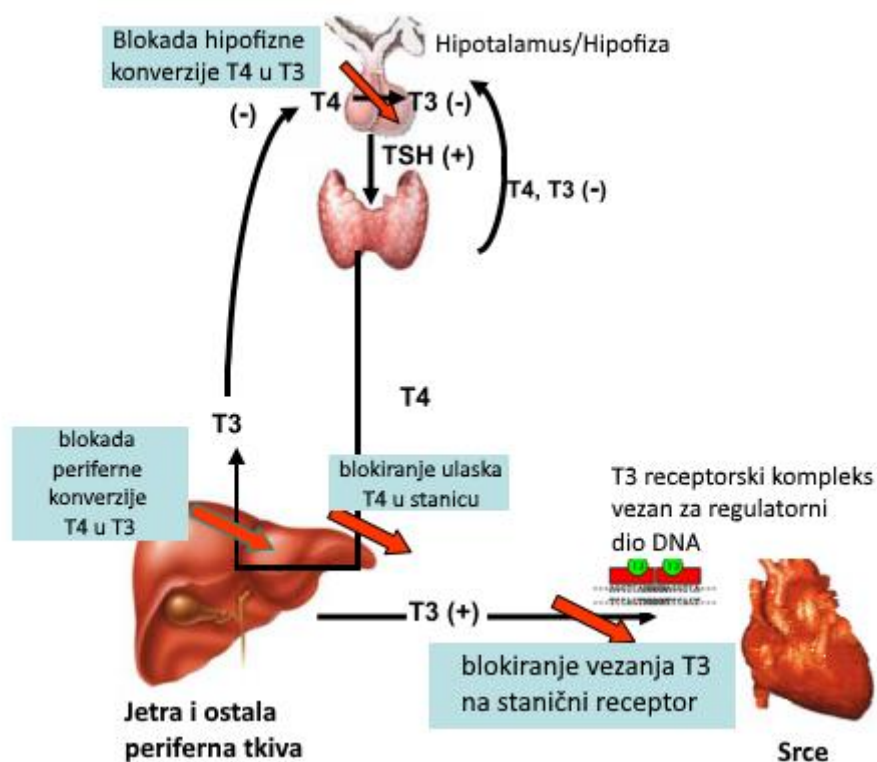
#### 3.3.1. Utjecaj na fiziologiju štitnjače

Dokazano je kako amiodaron, u plazmatskim koncentracijama (0,15-4,5 mg/L) postignutim terapijskim dozama, inhibira D1 5'-dejodinazu. Učinak je izražen dominantno u jetri. Zahvaljujući tom mehanizmu inhibirana je periferna konverzija T4 u T3 i rT3 u T2, što za posljedicu ima porast serumske razine T4 i rT3 i pada razine T3.

*Aanderoud i suradnici* dokazali su u *in vitro* pokusu na hepatocitima štakora kako pad konverzije T4 u T3 izravno ovisi o dozi lijeka (19). U prilog prethodno opisanim mehanizmima ide i činjenica kako se s obzirom na serumsku razinu rT3 mogu pratiti terapijski, ali i neželjeni učinci primjene amiodarona (2,20). Serumsku razinu rT3

trostruko ili peterostruko viša od normalne povezana je često s efikasnim antiaritmičkim učinkom, a više vrijednosti povezane su s razvojem neželjenih učinaka kao što su promjene vidnog polja, proksimalna slabost miškulature, kožne preosjetljivosti i porast jetrenih enzima (2,20). Također, amiodaron inhibira ulazak tiroidnih hormona u periferna tkiva (21).

Primjena lijeka isto tako povezana je s o dozi i vremenu ovisnim porastom serumske razine TSH koja se nakon dužeg uzimanja lijeka vraća na normalu (2,22). Smatra se kako prolazni porast TSH nastaje radi promjena serumske razine hormona štitnjače, ali i uslijed direktnog utjecaja lijeka na sintezu i lučenje TSH (2,3,23). U hipofizi dolazi do inhibicije D2 5'-dejodinaze, bilo lijekom, bilo njegovim metabolitima, koja je zaslužna za hipofiznu konverziju T4 u T3 te do inhibicije intracelularnog T3 receptora (Slika 4) (24).



Slika 4. Mehanizmi utjecaja amiodarona na tiroidni metabolizam. *Modificirano prema: Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med. 2005;118(7):706–14.*

Promjene hormonskog statusa u eutiroidnih bolesnika liječenih amiodaronom možemo podijeliti na akutne, koji se javljaju unutar prva 3 mjeseca primjene lijeka i kronične, koje se javljaju nakon 3 mjeseca (Tablica 2) (25). U studiji koju su proveli *Lervasi i suradnici*, ispitivana je dinamika kretanja razine hormona štitnjače i TSH u ovisnosti o vremenu u akutnoj fazi, nakon početka liječenja poremećaja srčanoga ritma amiodaronom. TSH je pokazao promjene u koncentraciji već u prvom danu praćenja, a do desetog dana, njegova je razina narasla 2.7 puta više od bazalne vrijednosti. Razine ukupnog i slobodnog T4 imale su tendenciju porasta do vršne vrijednosti koja je postignuta petog dana praćenja. Paralelno s porastom TSH zamijećen je i porast rT3, dok je T3 tokom cijelog praćenja pokazao tendenciju pada u koncentraciji koja je do desetog dana iznosila prosječno do 19% (25,26). U kroničnoj fazi, nakon perioda od 3 mjeseca i više od primjene lijeka, postiže se stabilno stanje u razini hormona štitnjače, uz ponešto promijenjene vrijednosti hormona u odnosu na bazalne. FT4 i rT3 ostaju na gornjoj granici referentnih vrijednosti ili povišeni, a razina T3 ostaje na donjoj granici referentnih vrijednosti. Za povratak vrijednosti TSH u referentne okvire potrebno je do 12 tjedana (25,27). Normalizacija TSH posredovana je višestrukim mehanizmima, a smatra se kako ulogu igra porast razine ukupnog T4, i bijeg od Wolff-Chaikoff učinka koji kompenziraju prethodno razvijeni manjak T3 i vraćaju ga na donju granicu normale (2,25,28).

Tablica 2. Utjecaj amiodarona na tiroidne funkcionalne testove u eutiroidnih bolesnika (*Modificirano prema: Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005; 118: 706-714*)

Tiroidni Hormon	Akutni učinci (<3 mjeseca)	Kronični učinci (>3 mjeseca)
Ukupni T4 i FT4	↑ 50%	↑ 20-40% iznad normalne vrijednosti
T3	↓ 15-20% ili donja granica normalne vrijednosti	↓ 20% niži od normalne vrijednosti
rT3	↑ >200%	↑ 150%
TSH	↑ 20-50%, prolazni porast	normalan

Gore opisane promjene u tiroidnim testovima u bolesnika na dugotrajnoj terapiji amiodaronom podrazumijevaju standardizaciju referentnih vrijednosti u odnosu na eutiroidne pojedince koji ne uzimaju lijek (Tablica 3) (29).

Tablica 3. Referentne vrijednosti hormona štitnjače i TSH u eutiroidnih pojedinaca i eutiroidnih bolesnika na dugotrajnoj terapiji amiodaronom (prema: *Newman CM, Prince A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. Heart 1998; 79:121-127*)

Test	Bolesnici koji nisu liječeni amiodaronom	Bolesnici na dugotrajnoj terapiji amiodaronom
Slobodni T4 (pmol/L)	11-20	12-24.7
Slobodni T3 (pmol/L)	3-5.6	2.5-5.1
TSH (mU/L)	0.35-4.3	0.35-4.3

### 3.3.2. Tiroidna citotoksičnost

U studiji koju su proveli *Chiovato i suradnici* dokazano je kako amiodaron ima citotoksični učinak na stanične kulture *in vitro*. Učinak je izraženiji u kulturi stanica humanih folikula štitnjače (hTF, prema engl. *human thyroid follicle*) koje pokazuju sposobnost aktivnog nakupljanja i organificiranja jodida nego u liniji štakorskih tireocita (FRTL-5) koje pokazuju samo sposobnost aktivnog nakupljanja jodida. Također je uočeno kako liza hTF stanica nastupa pri nižim dozama amiodarona nego kada su izložene kalijevom jodidu. Metimazol, inhibitor TPO enzima statistički je značajno smanjio lizu hTF stanica. Navedeni mehanizmi ukazuju i na toksičnost jodida koji se u terapiji amiodaronom otpuštaju u povećanim količinama. Konačno, amiodaron je pokazao i citotoksični učinak u liniji fibroblasta ovarija kineskog hrčka (CHO, prema engl. *chinese hamster ovary*) (3,30).

Ovi podatci uzeti zajedno upućuju na direktnu citotoksičnost lijeka. DEA je toksičniji od izvornog oblika lijeka, a i njegova je koncentracija u tireocitima viša (3,31). Također je dokazano kako povećano otpuštanje jodida i nakupljanje istog u tireocitima inducira apoptozu neovisnu o p53 signalnom putu, a koja uključuje oksidativni stres, povećanu razinu kisikovih radikala i peroksidaciju lipida (3,32).

Za razliku od ultrastrukturnih promjena uzrokovanih povećanom količinom joda, amiodaron će uzrokovati apoptozu, nekrozu, inkluzijska tjelešca, stvaranje lipofuscina, nakupljanje makrofaga te proširenje endoplazmatskog retikuluma (33). Amiodaron radi komplekse s intralizosomskim fosfolipidima te ih čini teško probavljivima za fosfolipaze, što uzrokuje njihovo nakupljanje. Takav obrazac promjena pronađen i u drugim organima dodatno upućuje na postojanje lizosomske bolesti nakupljanja uzrokovane amiodaronom (34).

### **3.3.3. Tiroidna autoimunost**

Utjecaj amiodarona na tiroidnu autoimunost je diskutabilan. Na ljudskim (3) i životinjskim je modelima dokazano kako povećani unos joda može biti uzrokom autoimunog tiroiditisa (35). *Monteira i suradnici* proveli su prospektivno istraživanje na 37 bolesnika koji su u prethodnih 7 do 10 dana preboljeli infarkt miokarda, a prethodno nisu bolovali od bolesti štitnjače. Bolesnici su podjeljeni u dvije skupine od kojih je jedna primala amiodaron, a druga placebo. U skupini od 13 bolesnika liječenih amiodaronom, među njih 7 (55%) razvila su se antitiroidna mikrosomalna protutijela *de novo*. Niti jedan od bolesnika koji je primao placebo nije razvio protutijela. Tijekom praćenja bolesnika, 6 mjeseci nakon prekida terapije amiodaronom, u svih 7 slučajeva nisu ponovno nađena prethodno stvorena protutijela (36).

Međutim, većina ostalih istraživanja nije ukazala na tako izravnu povezanost amiodarona i pojave tiroidnih protutijela. Naime, smatra se kako amiodaron može u osjetljivih pojedinaca ubrzati manifestiranje od prije postojeće autoimune bolesti štitnjače, ali bez uzrokovanja bolesti *per se* (2,36,37).

### **3.3.4. Tkivna hipotireoza**

S obzirom na inhibiciju D1 i D2 dejodinaze, amiodaron može uzrokovati stanje nalik na hipotireozu na tkivnoj razini. Smatra se kako je taj učinak dijelom posredovan smanjenjem broja kateholaminskih receptora, ali i smanjenja učinka T3 na  $\beta$  adrenergičke receptore (3).



#### 4. AMIODARON I TIROIDNA DISFUNKCIJA

U većine bolesnika liječenih amiodaronom funkcija štitnjače je uredna te su razine hormona unutar referentnih vrijednosti. Međutim, u nekolicine se razvija tiroidna disfunkcija, tireotoksikoza potaknuta amiodaronom (AIT, prema engl. *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) ili hipotireoza potaknuta amiodaronom (AIH, prema engl. *amiodarone-induced hypothyroidism*) (38). U različitim studijama ukupna incidencija AIT-a se kreće u rasponu između 1% i 23%, a incidencija AIH-a između 1% i 32%. Tako se smatra da je ukupna incidencija tiroidnih disfunkcija potaknutih amiodaronom između 2% i 24% (39), najčešće 14 do 18% (3).

Za AIT je specifična veća pojavnost u geografskim područjima siromašnijima (40), dok se AIH češće javlja u područjima dovoljno opskrbljenima jodom (41). U retrospektivnom istraživanju provedenom u zapadnoj Toskani, Italija (područje siromašnije jodom) i Massachusettsu (područje bogatije jodom) nađeno je kako je incidencija AIT-a iznosila 9,6% u Italiji, a u SAD-u 2%. Incidencija AIH-a je, nadalje, u Italiji bila 5%, a u SAD-u 22% (42). Slični su rezultati dobiveni u prospektivnoj studiji provedenoj u Nizozemskoj, području s relativnim manjkom joda. Incidencija AIT-a bila je viša (12.1%) od incidencije AIH-a (6.9%) (43).

U Hrvatskoj je provedeno retrospektivno istraživanje u KBC „Sestre milosrdnice“ na 665 ispitanika na terapiji amiodaronom. Među njima je 68% bolesnika bilo eutiroidno. Najčešći poremećaj funkcije štitnjače bila je subklinička hipotireoza (18%). Od klinički manifestnih poremećaja, tiroidna disfunkcija se razvila u 14% bolesnika, AIH u 8% i AIT u 6% (2).

Među ostale značajne rizične faktore za razvitak amiodaronom induciranih tiroidnih disfunkcija ubrajaju se: ženski spol, kompleksna cijanotična srčana greška, operacija po Fontanu i dnevna doza amiodarona od >200 mg (38).

## **4.1. HIPOTIREOZA POTAKNUTA AMIODARONOM (AIH)**

### **4.1.1. Epidemiologija i rizični čimbenici**

AIH se razvija u 10 – 20% bolesnika na kratkotrajnoj i u 5 – 10% bolesnika na dugotrajnoj (> 1 godine) terapiji amiodaronom (15). Redukcija u prevalenciji najvjerojatnije je posljedica adaptacije štitne žlijezde na povećani prinos joda (28). Češća je u području s dovoljnim unosom joda, te je češća u žena u odnosu na muškarce u omjeru 1,5:1 (3,42,43). Za razliku od AIT-a, AIH se razvija ranije u tijeku liječenja te su zahvaćeni bolesnici stariji u odnosu na oboljele od AIT-a (44). Može se razviti u prethodno zdravoj ili bolesnoj štitnjači. S obzirom na porast TSH može biti subklinička (TSH 4.5-10 mJ/L), koja se češće razvija i klinička hipotireoza (TSH >10mJ/L) (45).

U studiji provedenoj na 28 bolesnika koji su razvili AIH, nađeno je kako je njih 19 (68%) znalo od prije za bolest štitnjače, od čega je 10 (53%) imalo pozitivna antitiroidna protutijela. Devet od 28 bolesnika (32%) prethodno je bilo zdravo. U istoj studiji, također je pokazano, da je razvoj dugotrajne hipotireoze značajno češći u bolesnika koji su imali prethodno stvorena antitiroidna protutijela, dok je u prethodno zdravih bila riječ većinom o prolaznoj hipotireozu (41). U sličnom ispitivanju provedenom na pojedincima s pozitivnim antitiroidnim protutijelima i ultrazvučnim nalazom *Hashimotovog* tiroiditisa, tijekom terapije amiodaronom od 4 do 9 mjeseci, 71% bolesnika razvilo je klinički manifestnu hipotireozu (46).

S obzirom na navedeno, kao glavni faktori za razvitak AIH-a smatraju se ženski spol i anti-TPO protutijela (46). Prema *Tripu i suradnicima* relativni rizik za ženski spol iznosi 7,9, a za pozitivna anti-TPO protutijela 7,3. Prisutnost obaju glavnih rizičnih čimbenika znači 13,5 puta veći relativni rizik za razvitak AIH-a u odnosu na muškarce bez antitiroidnih protutijela (43).

### **4.1.2. Patogeneza**

Višestruke su pretpostavljene teorije razvoja AIH-a. Smatra se kako veliku ulogu igra nemogućnost bijega od akutnog Woff-Chiakoffljevog učinka. Wolff-Chiakoffljev se učinak očituje u smanjenju sintetske aktivnosti štitnjače i smanjenom otpuštanju hormona nakon povećanja plazmatske razine jodida. Smanjuje se organifikacija jodida i samim time sinteza tiroidnih hormona. Učinak se očituje već nakon 6-24 sata od

povišenja razine jodida (47). Traje 3-4 tjedna u zdravoj štitnjači nakon čega se smanjuje unos jodida u tireocite i time jodidna inhibicija što u konačnici dovodi do povećanog otpuštanja tiroidnih hormona i ponovne uspostave eutiroidnog stanja. Navedeni se mehanizam naziva *bijegom od Wolff-Chiakoffljevog učinka* (28). Mogućnost bijega od Wolff-Chiakoffljevog učinka nije jednaka u prethodno eutiroidnih bolesnika, gdje je ta funkcija većinom očuvana i u bolesnika s podležećim *Hashimotovim tiroiditisom* u kojih je većinom narušena (25).

Moguć je i nespecifični učinak jodida i amiodarona na tiroidne folikule (48), koji je najizraženiji u Hashimotovim tiroiditisom već oštećenoj štitnjači. Smatra se kako potonji učinak pospješuje autoimunu upalu i ubrzava progresiju hipotireoze koja je prirodni tijek bolesti (41).

#### **4.1.3. Klinička slika**

AIH se tipično javlja u 6-12 mjeseci od početka terapije. Klinički simptomi i znakovi ne razlikuju se od onih u hipotireozu drugih etiologija. Nisu u potpunosti specifični, a uključuju suhoću kože, umor, slabost, osjećaj hladnoće i menoragiju. Dugotrajna ili izražena hipotireoza može biti i uzrokom pogoršanja ventrikularne aritmije. S manjom učestalošću, AIH se može povezati s akutnim bubrežnim zatajenjem, koje je reverzibilno nakon terapije levotiroksinom i prekida uzimanja amiodarona (39). Prikazani su slučajevi i miksedomne kome, ali tako izražena klinička slika je rijetkost (49).

#### **4.1.4. Dijagnostika i liječenje**

Dijagnostika se temelji na laboratorijskim nalazima i/ili prisutnim simptomima AIH-a. U subkliničkoj AIH TSH je u rasponu od 4 do 10 mJ/L, a FT4 od 11 do 19.5 mJ/L dok je u kliničkom obliku bolesti TSH >10 mJ/L, a FT4 <11 mJ/L (50). Povišena razina TSH u prva 3 mjeseca terapije amiodaronom nije od prevelike koristi jer se može naći i u eutiroidnih bolesnika, dok izrazitije povišene vrijednosti (>20 mJ/L), unatoč ranom nalazu uglavnom ukazuju na bolest štitnjače (25).

Liječenje AIH-a temelji se na nadomjesku tiroidnih hormona levotiroksinom. Prekid terapije amiodaronom često nije neophodan. Cilj terapije je držati razinu TSH u

gornjoj granici normalnih referentnih vrijednosti (25). Liječenje se počinje dozama od 25-50 µg levotiroksina na dan, a postupno se prilagođava kako bi se postigle ciljne vrijednosti TSH (15). Uobičajeno je potrebna viša doza levotiroksina nego u liječenju hipotireoza drugih etiologija radi potrebe nadvladanja inhibicije periferne konverzije T4 u T3 i inhibicije 5'-dejdinaze tipa II u hipofizi (51). U jednoj studiji prosječna doza za održavanje eutiroidnog stanja u bolesnika s hipotireozom druge etiologije iznosila je 136 µg na dan, dok je u bolesnika s AIH-om iznosila 256 µg na dan (52). Ako je moguć prekid terapije amiodaronom, u bolesnika s prethodno zdravom štitnjačom, eutiroidno se stanje postiže za 2-4 mjeseca po izostavljanju amiodarona, a levotiroksin je indiciran u slučaju simptomatske hipotireoze (41). Radi mogućnosti spontane remisije hipotireoze preporučeno je provjeriti hormonski status za 6-12 mjeseci te reevaluirati potrebu za nadomjesnom hormonskom terapijom. U bolesnika s prethodno pozitivnim antitiroidnim protutijelima unatoč prekidu terapije postoji veća vjerojatnost razvoja trajne hipotireoze (41).

## **4.2. AMIODARONOM POTAKNUTA TIREOTOKSIKOZA (AIT)**

Jednako kao što može uzrokovati hipotireozu, amiodaron može biti uzrokom i tireotoksikoze. S obzirom da je riječ primarno o kardijalnim bolesnicima, bilo koje narušavanje funkcije štitnjače, a posebno tireotoksikoza, može značajno narušiti prethodne terapijske uspjehe i biti uzrokom pogoršanja podležeće srčane bolesti. Prema različitim etiološkim, epidemiološkim, patofiziološkim i terapijskim specifičnostima razlikujemo 2 tipa AIT-a, između kojih je opisan i miješani tip bolesti. Tip 1 razvija se u osoba s već poznatom bolešću štitnjače, najčešće latentnom Gravesovom (Basedovljevom) bolešću ili multinodoznom gušom. Smatra se kako povećani unos joda djeluje poticajno na razvoj klinički izražene hipertireoze (Jod-Basedow mehanizam). U tipu 2 glavna podloga razvoja hipertireoze je destruktivni tiroiditis. Uslijed amiodaronom posredovanog oštećenja tkiva dolazi do povećanog otpuštanja otprije sintetiziranih hormona. Za razliku od tipa 1, tip 2 se češće razvija na prethodno zdravoj štitnjači (2).

Klinički je značaj AIT-a izniman radi trostruko većeg relativnog rizika razvoja velikih kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolesti. Posebno su ugroženi stariji bolesnici i oni sa smanjenom ejectiveskom frakcijom lijevog ventrikula <45% (53). Stoga je postizanje eutiroidnog stanja imperativ u liječenju AIT-e što otvara čitav niz dijagnostičkih i terapijskih izazova (53).

### **4.2.1. Epidemiologija i rizični čimbenici**

AIT se češće javlja u područjima sa smanjenom dostupnošću joda (42). Incidencija se najčešće kreće između 5 i 10% (39). Nasuprot AIH-u, koja je češća u ženskog spola, AIT se dominantno javlja u muškog spola s omjerom M:Ž 3:1 (54). Pojava AIT-a je manje predvidiva nego kod AIH-a i može se javiti bilo kad tijekom (43) i 6-9 mjeseci nakon prestanka terapije amiodaronom. Ipak, najčešće se javlja u periodu između 4 mjeseca i 3 godine uporabe lijeka (45). Ranije se javlja u AIT tipu 1, a kasnije u tipu 2 (55).

U istraživanju provedenom u području sa smanjenim jodnim unosom, što pogoduje razvoju AIT-a, nađeno je kako je 38% bolesnika s AIT-om prethodno imalo multinodoznu strumu, 29% bolesnika nodoznu strumu, a 33% bolesnika imalo morfološki urednu štitnjaču što je potvrđeno ultrazvukom (40).

#### 4.2.2. Klinička slika

AIT se može prezentirati kao i hipertireoze i tireotoksikoze drugih etiologija, a male su razlike u kliničkoj prezentaciji ovisno o tipu AIT-a. U kliničkoj slici obično dominiraju gubitak težine, smanjena tolerancija topline, umor, mišićna slabost, nešto češće stolice, gubitak težine, oligomenoreja, anksioznost, depresija i palpitacije (56). Međutim, potrebno je naglasiti kako AIT ima niz specifičnih simptoma i znakova. Moguća je pojava smanjenog apetita i depresije. S obzirom da je riječ o bolesti koja dominantno zahvaća stariju populaciju, navedeni simptomi često iziskuju dodatne napore za razlikovanje istih od onih pripisivih multiplim komorbiditetima od kojih bolesnici nerijetko boluju (57). AIT može biti uzrokom pogoršanja podležće bolesti srca. Ponovna pojava atrijske fibrilacije ili tahikardije te anginozne boli u bolesnika liječenih amiodaronom nerijetko su jedini znakovi nastupa bolesti. Nadalje, radi smanjenog metabolizma varfarina, uslijed inhibicije njegovih razgradnih enzima amiodaronom i DEA-om, potenciran je antikoagulantni učinak. Zato svaka potreba za smanjenjem doze varfarina u bolesnika na amiodaronu zaslužuje evaluaciju stanja štitnjače (58). Odsutnost uobičajenih simptoma karakterističnih za tireotoksikozu posljedica je anatagonističkog učinka lijeka i metabolita na  $\beta$  adrenergičke receptore, inhibicije dejodinaza i blokiranja direktnog učinka T3 na srce. Zahvaljujući navedenom moguć je asimptomatski tijek bolesti koja se tada otkriva redovitim praćenjem bolesnika. U mlađih bolesnika moguć je također i izrazito simptomatski oblik bolesti, češće u tipu 2 (56). Orbitopatija najčešće nije prisutna, a uvećanje štitnjače se može naći u tipu 1 bolesti, dok je u tipu 2 štitnjača najčešće uredne veličine (25).

### 4.2.3. Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza

Postavljanje dijagnoze AIT-a kompleksnije je u odnosu na AIH. Pojava bolesti manje je predvidiva, a klinička slika nije dovoljno specifična što znatno otežava pristup bolesniku sa suspektom AIT.

U laboratorijskom nalazu dominira porast FT4 i pad TSH. S obzirom na izraženost tog nalaza AIT možemo podijeliti na subkliničku i klinički jasnu AIT. U subkliničkom obliku bolesti TSH je unutar intervala 0,25 i 0,50 mJ/L, a FT4 unutar 11,0-19,0 mJ/L. U kliničkom obliku bolesti je TSH <0.25 mJ/L, a FT4 > 19.5 mJ/L (50). Porast razine ukupnog T4 i FT4 moguć je i u eutiroidnih bolesnika (uredan TSH) liječenih amiodaronom. Razine T3 mogu biti normalne ili povišene (25).

Laboratorijski nalazi nisu dovoljno specifični po pitanju razlikovanja dvaju tipova i miješanog tipa AIT-a. Međutim razlikovanje potonjih ključno je u kliničkoj praksi radi različitih terapijskih pristupa različitim tipovima bolesti (Tablica 4) (59).

Karakteristika bolesnika s tipom 1 AIT-a je da u podlozi već postoji bolest štitnjače, najčešće difuzna ili nodozna struma, ili latentna Gravesova (Basedowljeva) bolest. Antitiroidna protutijela, posebno na TSH receptor, češća su zato u tom tipu bolesti dok se ne susreću u bolesnika s prethodno zdravom štitnjačom. Međutim, s obzirom da se antitiroidna protutijela mogu naći i u 8% bolesnika s tipom 2 bolesti, ne smatramo ih dovoljno pouzdanima za dijagnozu i terapijski pristup (60). Omjer razina hormona T4/T3 >4 karakteristika je destruktivnog tireoiditisa, što odgovara tipu 2 bolesti. Ipak, najveći značaj tog nalaza je na populacijskoj razini, dok je na individualnoj manji radi ionako povišene razine FT4 u odnosu na FT3 u amiodaronom liječenih bolesnika (61). 24-satni test nakupljanja radioaktivnog joda (RAIU, *prema engl. radioactive iodine uptake*) normalan je ili povišen u tipu 1, nerijetko >8%, a značajno snižen (<2%) u tipu 2 (62). Takav nalaz govori u prilog pretpostavljenom patofiziološkom mehanizmu AIT-a u kojem u tipu 1 najvjerojatnije dolazi do nemogućnosti adaptacije štitnjače na povećani prinos joda. To u konačnici rezultira povećanom organifikacijom joda i povećanom sintezom hormona u podlozi tireotoksikoze. Nasuprot tome, u tipu 2, uslijed podležeće upale izostaje organifikacija jodida, a tireotoksikoza nastaje radi povećanog otpuštanja prethodno sintetiziranih hormona (2). U područjima s dovoljnim jodnim unosom značaj RAIU je umanjen utoliko što se u oba tipa bolesti dobivaju manje vrijednosti (62). *Bartalena i suradnici* dokazali

su kako je IL-6 (*interleukin 6*) dobar pokazatelj tiroidnog destruktivnog procesa (63). U tipu 1 bolesti razine IL-6 su normalne ili blago uvećane, dok su u tipu 2 značajno povišene (62).

Na ultrazvučnom prikazu najčešće se vidi povećani volumen žlijezde, hipoehogena struktura tkiva i nodularne promjene u tipu 1 te uredan nalaz u tipu 2 bolesti (56). No, ultrazvučni nalaz unatoč mogućem prikazu patoloških, ne pruža informacije o funkcionalnim promjenama. Za orijentaciju o istima najčešće je korištena dijagnostička metoda ultrazvučni kolor-dopler (CFDS, *prema engl. color flow Doppler sonography*). Danas se ta metoda smatra zlatnim standardom u razlikovanju dvaju tipova bolesti te se smatra kako je pomoću nje uz interpretaciju nalaza moguće interpretirati 80% slučajeva bolesti (64). Nalaz obrazaca povećane prokrvljenosti žlijezde, što odgovara tipu I, II i III na CFDS, karakteristični su za tip 1 bolesti. U tipu 2 se prikazuje smanjena prokrvljenost odnosno obrazac 0 na CFDS-u (65). U i dalje dvojbenim slučajevima preporučljivo je napraviti scintigrafiju tehnecij sestamibijem. U tipu 1 bolesti povećano je dok je u tipu 2 odsutno nakupljanje radiofarmaka. Smatra se kako je ova metoda dobra za dijagnosticiranje i miješanih oblika bolesti (66).

Konačno, iz svega prikazanoga, jasno je kako je razlikovanje dvaju glavnih tipova i miješanog oblika bolesti izazovno i za iskusne kliničare. Nema jedinstvenog nalaza za potvrdu ili isključenje pojedinih oblika, te se odluka o tipu bolesti temelji na kombinaciji više dijagnostičkih metoda.



Tablica 4. Uobičajene značajke dva glavna oblika amiodaronom inducirane tireotoksikoze, AIT 1 i AIT 2 (Modificirano prema: Bartalena L, Boggazi F, Chiovato L et al. 2018 *European Thyroid Association (ETA) Guidelines for management of amiodarone associated thyroid dysfunction. Eur Thyroid J 2018; 7:55-66*)

	AIT 1	AIT 2
Podležeća bolest štitnjače	Da	Uglavnom ne
Doplerski nalaz prokrvljenosti	Povećana vaskularnost	Odsutna hipervaskularnost
Nakupljanje radioaktivnog joda	Sniženo/ normalno	Suprimirano
Antitiroidna protutijela	Prisutna ako je podležeća bolest Gravesova hipertireoza	Uglavnom odsutna
Vrijeme nastupa bolesti od početka terapije amiodaronom	Kratko (prosjek 3 mjeseca)	Dugo (prosjek 30 mjeseci)
Spontana remisija	Ne	Moguće
Sljedeća hipotireoza	Ne	Moguće
Prva linija liječenja	Antitiroidni lijekovi	Glukokortikoidi
Definitivno liječenje bolesti štitnjače	Uglavnom potrebno	Uglavnom nije potrebno

#### 4.2.4. Liječenje

Liječenje AIT-a je izrazito kompleksno (slika 5). U terapijskom pristupu ključno je prvenstveno odgovoriti na pitanje nastavlja li se u bolesnika liječenje amiodaronom. Na takvo pitanje nema jedinstvenog odgovora te je potrebno individualiziranim pristupom razmotriti omjer štete i koristi u svakom pojedinačnom primjeru. Prema smjernicama *European Thyroid Association* iz 2018. godine, ne preporuča se prekid terapije u slučaju liječenja po život opasnih aritmija i u bolesnika s lošijim ishodom podležeće srčane bolesti te se smatra kako je češće moguće isključiti amiodaron iz uporabe u tipu 2 bolesti (67). Također, korist od prekida terapije postaje vidljiva s vremenskom odgodom s obzirom da i lijek i DEA imaju dug poluvijek života (68). Nadalje, s obzirom na blokiranje periferne konverzije T4 u T3, blokadu  $\beta$  adrenergičkih receptora i T3 nuklearnih receptora, izostavljanje amiodarona iz terapije moglo bi pogoršati tireotoksikozu (56). Svi bolesnici s AIT-om, radi povećane smrtnosti i morbiditeta, posebno ukoliko su stariji i/ili imaju smanjenu ejakcijsku frakciju lijevog ventrikula, smatraju se potencijalnim kandidatima za hitno liječenje tireotoksikoze (67).

#### 4.2.4.1. Liječenje AIT 1

- MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

S obzirom na patofiziološku podlogu AIT 1, osnovni je terapijski princip djelovati na povećanu sintezu tiroidnih hormona. Taj se učinak postiže tireostaticima, metimazolom/tiamazolom i propiltiouracilom. Često su potrebne visoke doze lijekova (40-60 mg metimazola ili ekvivalentna doza propiltiouracila) i duža primjena istih kako bi se postigao zadovoljavajući učinak. Radi jodom prezasićene štitnjače, i potrebe za što ranijom uspostavom eutiroidnog stanja, preporuča se u terapiju uvesti natrijev perklorat, inhibitor tireocitnog unosa joda. U svrhu minimaliziranja nuspojava potonjeg, posebno na koštanu srž i bubrežnu funkciju, preporučena dnevna doza je do 1 g, uz redovito praćenje krvne slike. Isto tako, uporaba perklorata nije indicirana duže od 4-6 tjedana (3,67). Ukoliko je moguće, u ovom tipu bolesti preporuča se prekid terapije amiodaronom (25,67).

- DEFINITIVNO LIJEČENJE

Nakon postizanja eutiroidnog stanja, potrebno je razmotriti definitivno liječenje tireotoksikoze. Ono se ne razlikuje od liječenja tireotoksikoza druge etiologije. U obzir dolaze tiroidektomija i radioaktivni  $^{131}\text{I}$  (RAI, prema engl. *radioiodine*). Primjena radioaktivnog joda moguća je tek nakon normalizacije unosa joda u tireocite, najčešće 6-12 mjeseci od prekida amiodarona (67). Prethodna evaluacija jodne zasićenosti utemeljena je na urednom nalazu joda u urinu i nakupljanju joda $^{131}$  >10% u štitnjači (15).

U bolesnika u kojih prethodne metode liječenja nisu uspješne, preporučena je totalna tiroidektomija. Ona je danas najbolja opcija za brzu uspostavu eutiroidnog stanja (69). Posebno tu opciju valja razmotriti u bolesnika sa smanjenom *ejekcijskom frakcijom* (EF) lijevog ventrikula, jer je dokazano kako je takav nalaz povezan s povećanom smrtnošću, a prolongirana tireotoksikoza s ubrzanim nastupom kardijalne dekompenzacije (53,67). Također, svako pogoršanje kardijalne funkcije i napredovanje bolesti indikacije su za kirurško liječenje (67).

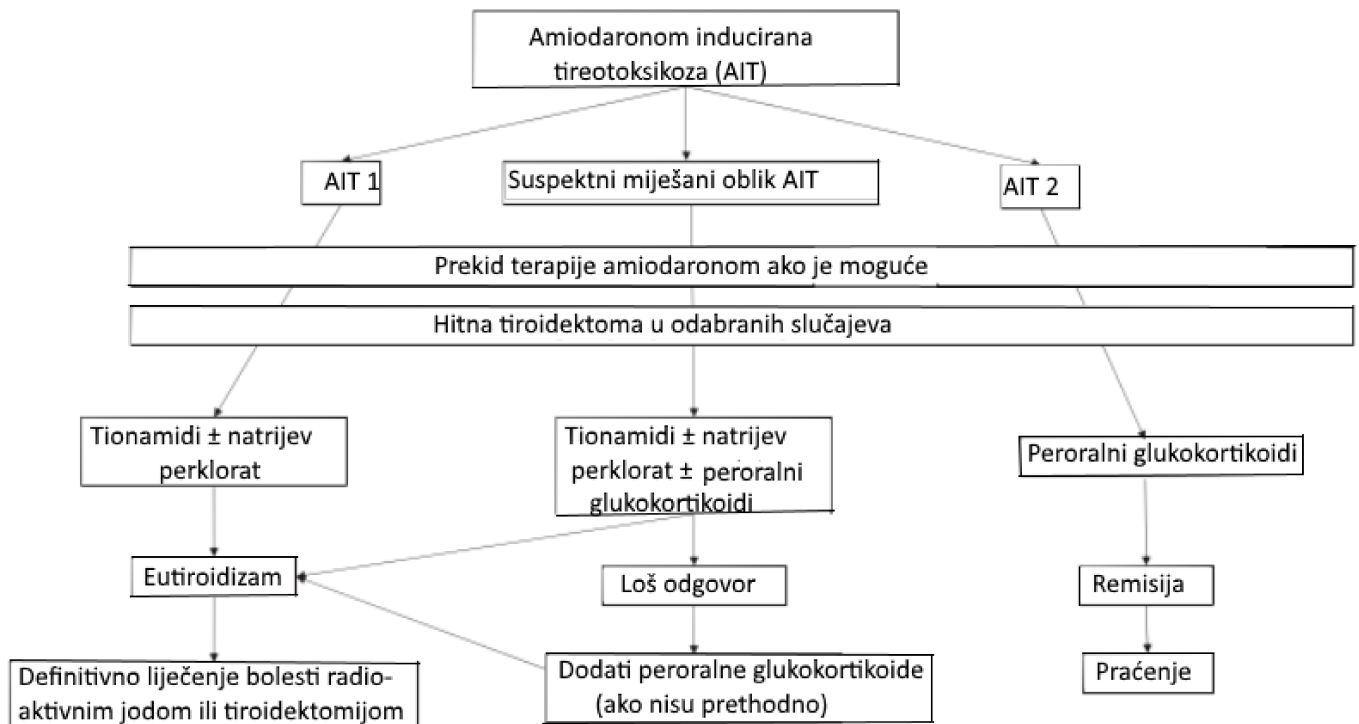
#### 4.2.4.2. Liječenje AIT 2

Zlatni standard za liječenje ovog oblika bolesti je prednizon (70). U dijela bolesnika sa subkliničkim i blažim oblicima bolesti, moguće su spontane remisije. Smatra se kako 20% AIT-a, od čega većinu čini tip 2, prolazi spontano (15). S početnim dozama prednizona od 40-60 mg na dan, učinci su vidljivi već tijekom prvog tjedna liječenja. Međutim, preporučljivo je održavati glukokortikoidnu terapiju 1-3 mjeseca kako bi se smanjila vjerojatnost relapsa bolesti (71). Preporuča se izostaviti amiodaron iz terapije ako je moguće. U hitnim slučajevima indicirano je razmotriti tiroidektomiju kao terapijsku opciju (67).

### 4.3. MIJEŠANI OBLIK BOLESTI

Miješani, neodređeni oblik AIT-a, nije u potpunosti jasan klinički entitet, te se smatra kako je posljedica zajedničkog djelovanja patofiziološkog supstrata tipa 1 (jodom-inducirana hipertireoza) i tipa 2 (destruktivni tireoiditis) (72). Malo je vjerojatno da bolesnici s urednom morfologijom žlijezde, odsutnom pojačanom vaskularizacijom i negativnim anti-TSH protutijelima imaju miješani oblik bolesti. Takav nalaz upućuje na tip 2 AIT (67). Međutim, razlikovanje miješanog oblika od AIT 1 kompleksnije je i temelji se na isključivanju ostalih diferencijalnih sumnji.

Ukoliko dijagnoza i dalje nije jasna, preporučeno je miješani oblik bolesti liječiti kombinacijom prednizona (40 mg/dan) i tiamazola/metimazola (40 mg/dan). Brz odgovor na takav terapijski pristup upućuje na tip 2 AIT. Tada se metimazol može izostaviti iz terapije. Nasuprot tome, loš odgovor na kombiniranu terapiju, upućuje na tip 1 AIT. U tom se slučaju iz terapije preporuča izostaviti glukokortikoid i nastaviti liječenje kako je opisano za tip 1 bolesti. (64)

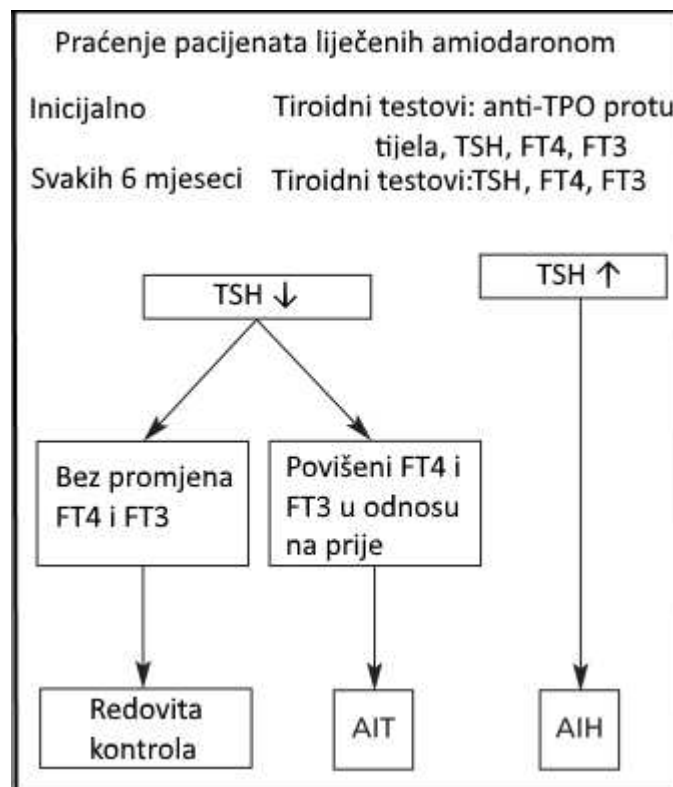


Slika 5. Algoritam liječenja amiodaronom inducirane tireotoksikoze (AIT). *Modificirano prema: Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. 2018;(7):55–66.*

## 5. MONITORIRANJE TIROIDNE FUNKCIJE U BOLESNIKA NA AMIODARONU

Prije početka liječenja amiodaronom potrebno je obaviti inicijalne preglede u svrhu evaluacije tiroidne funkcije. Isti uključuju razine TSH, FT4 i FT3 po potrebi, anti-TPO i anti-TG (anti tireoglobulinska) protutijela te ultrazvuk štitnjače. Bolesnici s inicijalno povišenim vrijednostim TSH i/ili pozitivnim protutijelima te ultrazvučnim nalazom *Hashimotova tiroiditisa* pod povećanim su rizikom za razvoj AIH. Snižene vrijednosti TSH i ultrazvučno dokazana nodozna struma prije početka liječenja povećavaju rizik za razvoj AIT 1 (38).

Tijekom terapije amiodaronom uputno je provjeravati funkciju štitnjače svakih 6 mjeseci provjerom TSH i FT4, a po potrebi i proširenom dijagnostikom (Slika 6) (2,3).



Slika 4. Dijagram tijeka praćenja bolesnika liječenih amiodaronom. *Modificirano prema: Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2006;10(5):269–78.*

## 6. ZAKLJUČAK

Širok spektar indikacija i uspješnost liječenja razlog je za raširenu antiaritmičku uporabu amiodarona. Riječ je o danas nezamjenjivom lijeku u suvremenom kardiološkom pristupu bolesniku. S druge strane, čitav niz nuspojava limitira efikasnost lijeka te je povoljan terapijski ishod većinom rezultat balansiranja između brojnih korisnih učinaka i preveniranja, ranog otkrivanja i liječenja štetnih učinaka. Nezahvalna farmakokinetika lijeka i izrazit potencijal razvoja štetnih učinaka u više organskih sustava samo su neki od razloga povećanog opreza u upotrebi amiodarona.

Tiroidna disfunkcija uz hepatalnu i plućnu toksičnost zauzima središnje mjesto među štetnim učincima lijeka. Njezina visoka pojavnost i direktna povezanost s kardiovaskularnim ishodom čine je jednim od najvažnijih entiteta usko vezanih uz dugoročno liječenje amiodaronom. Tiroidna disfunkcija predstavlja direktnu ugrozu za očuvanje kardijalne funkcije, posebno tireotoksikoza. Ako imamo na umu da se amiodaronom liječe različite kardijalne patologije, amiodaronom uzrokovana tiroidna disfunkcija može biti početak *circulus vitiosusa* čije je promptno liječenje od iznimne važnosti za bolesnika te iznimne kompleksnosti za liječnika.

Kako bi se pravovremeno otkrilo bilo koje odstupanje u funkciji štitnjače nužno je redovito praćenje bolesnika. Svaka fluktuacija u razinama TSH ili pojava simptoma koji odgovaraju hipotireozu ili tireotoksikozi zaslužuje daljnju dijagnostiku i pravovremeno liječenje po potrebi.

## **7. ZAHVALE**

*Zahvaljujem se svome mentoru doc. dr. sc. Miri Bakuli na velikoj pomoći, stručnom vodstvu i mentorskom pristupu tijekom pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, razumijevanju i pomoći tijekom studija.*

*Hvala mojom prijateljima i kolegama uz koje je ovaj put bio lakši, veseliji i ljepši.*

*Veliko hvala mojoj Maši na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i pomoći tijekom cijelog studija!*

## 8. LITERATURA

1. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(4):300–5.
2. Jukić T, Punda M, Franceschi M, Staničić J, Granić R, Kusić Z. Amiodaron i funkcija štitnjače. *Liječnički Vjesn*. 2015;137:181–8.
3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240–54.
4. Doval H, Nul D, Grancelli H, Perrone S, Bortman G, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet*. 1994;344(8921):493–8.
5. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, Kuch J, Nartowicz E, Smielak-Korombel J, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1056–62.
6. Fritsch H, Kuhnel W. Priručni anatomski atlas, Drugi svezak, Unutarnji organi. 10. Vinter I, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 368-371 p.
7. Fanghanel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. hrvatsk. Vinter I, editor. Zgreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2009. 338-340 p.
8. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 12th ed. Kukulja Taradi S, Andreis I, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 907-919 p.
9. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. 10th ed. Bradamante Ž, Kostović-Knežević L, editors. Zagreb: Školska knjiga; 2005. 423-428 p.
10. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1387–428.
11. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):582–91.
12. Osmak-Tizon L, Poussier M, Cottin Y, Rochette L. Non-genomic actions of



- thyroid hormones: Molecular aspects. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(4):207–11.
13. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2015.
  14. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26(5):704–28.
  15. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(1):34–41.
  16. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna klinička farmakologija.* 11th ed. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 240-242 p.
  17. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem.* 1989;35(9):1882–7.
  18. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GCA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J.* 1983;106(4 PART 2):840–7.
  19. Aanderud S, Sundsfjord J, Aarbakke J. Amiodarone inhibits the conversion of thyroxine to triiodothyronine in isolated rat hepatocytes. *Endocrinology.* 1984;115(4):1605–8.
  20. Nademanee K, Singh BN, Hendrickson JA, Reed AW, Melmed S, Hershman J. Pharmacokinetic significance of serum reverse T3 levels during amiodarone treatment: a potential method for monitoring chronic drug therapy. *Circulation.* 1982;66(1):202–11.
  21. Krenning EP, Docter R, Bernard B, Visser T, Hennemann G. Decreased transport of thyroxine (T4), 3,3',5-triiodothyronine (T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett.* 1982;140(2):229–33.
  22. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Béraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976;58(2):255–9.

23. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Litter WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone function. *Clin Endocrinol.* 1985;22:257–64.
24. Safran M, Fang SL, Bambini G, Pinchera A, Martino E, Braverman LE. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. *Am J Med Sci.* 1986;292(3):136–41.
25. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706–14.
26. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, Manfredi C, Berti S, Ravani M, et al. Acute Effects of Amiodarone Administration on Thyroid Function in Patients with Cardiac Arrhythmia. 1997;82(1):3–8.
27. Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(5):997–1001.
28. Eng PHK, Cardona GR, Fang S-L, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium / Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein. *Endocr Soc.* 1999;140(8):3404–10.
29. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy.
30. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology.* 1994 May;134(5):2277–82.
31. Beddows SA, Page SR, Taylor AH, McNerney R, Whitley GSJ, Johnstone AP, et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol.* 1989 Dec;38(24):4397–403.
32. Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, Salzano S, Bogazzi F, Fenzi G, et al. Iodide Excess Induces Apoptosis in Thyroid Cells through a p53-Independent Mechanism Involving Oxidative Stress -- Vitale et al. 141 (2): 598 --

- Endocrinology. *Endocrinology*. 2000;141(2):598–605.
33. Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, Boyages SC. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol*. 1997;137(1):89–98.
  34. Wiersinga WM. Towards an animal model of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 1997;137(1):15–7.
  35. Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E, Sundick RS. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science*. 1985;230(4723):325–7.
  36. Safran M, Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Balzano S, Pinchera A, et al. Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies. *BMJ*. 1988;297(6646):456–7.
  37. Weetman AP, Bhandal SK, Burrin JM, Robinson K, McKenna W. Amiodarone and thyroid autoimmunity in the United Kingdom. *BrMedJ*. 1988;297(March):33.
  38. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(5):269–78.
  39. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*. 1997;126:63–73.
  40. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman LE, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine induced thyrotoxicosis. *Horm Res*. 1987;26:158–71.
  41. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M, Ceccarelli C, et al. Amiodarone Iodine-Induced Hypothyroidism: Risk Factors and Follow-Up in 28 Cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(2):227–37.
  42. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):28–34.
  43. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis

- of amiodarone- induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991;91(November):507–11.
44. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, Spielman SR, Rotmensch HR, Greenspan AM, et al. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *AmJMed.* 1985;78:443–50.
  45. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid Function Abnormalities during Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2007;120(10):880–5.
  46. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med.* 1994;154:2722–6.
  47. Wolff J, Chiakoff IL. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology.* 1949;45(5):504–13.
  48. Pitsiavas V, Smerdely P, Boyages SC. Amiodarone compared with iodine exhibits a potent and persistent inhibitory effect on TSH-stimulated cAMP production in vitro: A possible mechanism to explain amiodarone-induced hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1999;140(3):241–9.
  49. Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, Dalldorf FG, Utiger RD, Foster JR. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am J Med.* 1984 Oct;77(4):751–4.
  50. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;(177):9–14.
  51. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1990;113(7):553–5.
  52. Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(1):175–83.
  53. Yiu KH, Jim MH, Siu CW, Lee CH, Yuen M, Mok M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2009;94(1):109–14.
54. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK.
  55. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):363–8.
  56. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, Pach D, Ruchała M, Kamiński G, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2).
  57. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. Clinical Course and Predictors of Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2350–5.
  58. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex Drug-Drug-Disease Interactions between Amiodarone, Warfarin, and the Thyroid Gland. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(2):107–13.
  59. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012.
  60. Bogazzi F, Bartalena L, Dell’Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):533–7.
  61. Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: Role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):33–8.
  62. Martino E, Aghini-Lombardi F, Lippi F. Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 1985;26(12):1402–7.
  63. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A, et al. Interleukin-6: A marker of thyroid-destructive processes?\*. 1994;79:1424–7.

64. Ross DS, Cooper DS, Mulder Jean E. Amiodarone and thyroid dysfunction - UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2018 May 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-and-thyroid-dysfunction>
65. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7(4):541–5.
66. Wang J, Zhang R. Evaluation of 99m Tc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160836.
67. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association ( ETA ) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. 2018;(7):55–66.
68. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: Pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. *Biomed Pap*. 2017;161(2):134–43.
69. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, Rossi G, Marchello A, Moretti M, et al. Total Thyroidectomy in Patients with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3515–21.
70. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, et al. 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*. 2009;94(10):3757–62.
71. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: Results of a prospective study\*. 1996;81(8):2930–3.
72. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2529–35.

## 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Filip Medić

Datum i mjesto rođenja: 8. veljače 1994.g., Zagreb, RH

Adresa: Put primorja 22, Kožino; 23 000 Zadar

e-mail: medifilip@yahoo.com

mob: 0996892473

### Obrazovanje:

2000. – 2008. Osnovna škola „Šimuna Kožičića Benje“, Zadar

2009. – 2012. gimnazija Franje Petrića, Zadar

2012. - Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Radna iskustva i aktivnosti:

2015. – 2016. Organizacijski odbor, Studentska sekcija za kardiologiju,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2016. - 2017. potpredsjednik Studentske sekcije za kardiologiju

2015. položen BLS tečaj

2017. položen ILS tečaj

2017. – 2018. demonstrator iz kliničke propedeutike (KB Sveti Duh, zavod za  
endokrinologiju i dijabetologiju)

Strani jezici: engleski jezik (B2), njemački jezik (A2)

U slobodno vrijeme sviram gitaru.