

---

Tanja Nišić<sup>1</sup>, Marija Barać, Velimir Srejić,<sup>1</sup> Marija Polovina<sup>2</sup>,  
Miloš Stojanović, Biljana Nedeljković-Beleslin, Mirjana Stojković,  
Slavica Savić, Jasmina Ćirić, Ivan Paunović<sup>3</sup>, Miloš Žarković

## LEČENJE AMIODARONOM INDUKOVANE TIREOTOKSIKOZE REZISTETNE NA UOBIČAJENE VIDOVE TERAPIJE

**Apstrakt:** Uvod. Amiodaron kao antiaritmik neophodan je u prevenciji i lečenju malignih poremećaja ritma, ali istovremeno može da naruši funkciju štitne žlezde, po tipu hipotireoze i tireotoksikoze, ali je 50% pacijenata koji koriste amidaron eutiroidan.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 27 god, hospitalizovana na Klinici za endokrinologiju zbog amidaronom indukovane tireotoksikoze tipa 2. Pacijentkinja je prethodno primala amiodaron dve godine. Radi se o pacijentkinji kojoj je u 25. god života dijagnostikovana dilatativna kardiomiopatija (EF 25%, EDD/ESD 56–57/47 mm), sa blagom Epshtein-ovom anomalijom, WPW Sy i registrovanim epizodama non susteind VT. U cilju smanjivanja rizika od naprasne smrti i prevencije malignih poremećaja ritma imaplantiran na ICD-VR i propisan amiodaron. Nakon dijagnostikovane tireotoksikoze započeto je lečenje propilthyoracilom (PTU) i dexamethasonom. Nakon tri nedelja od uvođenja PTU registruje se toksično oštećenje jetre, pa je lek isključen. Uveden thyrozol, sa kojim se održavaju parametri hepatotoksičnosti. Dalje lečenje se sprovodi sa natrijum-perhloratom i glukokortikoidima (per os, i.v. i intratiroidno). Nakon

---

<sup>1</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Služba za kliničku transfuziologiju, terapijske usluge i distribuciju krvi i produkata od krvi, Institut za transfuziju krvi Srbije, email: nisictanja@gmail.com

<sup>2</sup> Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije

<sup>3</sup> Centar za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije

pedeset dana lečenja laboratorijski znaci tireotoksikoze su bili bez promena (FT1>100 pmol/L, FT3pmol/L), zbog čega se sprovode seanse plazmofereze, ukupno osam. Sa svakom plazmoferezom dolazi do značajnog pada FT4 i manjeg pada FT3. Nakon sedamdeset dva dana lečenja uspostavlja se optimalni hormonski status štitne žlezde i sprovodi se totalna tireoidektomija.

Zaključak: Pacijentkinja je lečena od amiodaronom indukovane tireotoksikoze (AIT) tip 2, koja je dugo bila rezistentna na standardnu terapiju. Uspeh u lečenju postignut je primenom plazmofereze mada se ne može zanemariti ni efekat primene natrijum-perhlorata i glukortikoida.

**Ključne reči:** amiodaron, tireotoksikoza, plazmofereza

## ***PRIKAZ SLUČAJA***

Pacijentkinja starosne dobi 27. god., lečena na Klinici za endokrinologiju, KCS. Od detinjstva zna za blažu formu Ebsteinov-e anomalije sa WPW sindromom. Novembra 2014. god. u 11. nedelji trudnoće hospitalizovana u regionalnom zdravstvenom centru zbog tahikardije sa širokim QRS-kompleksima. Tahikardije je medikamentno zaustavljena (metoprolol intravenski). Tada je EHO pregledom srca utvrđeno da pacijentkinja ima dilatativnu kardiomiopatiju sa sniženom ejectionom frakcijom (EFLK 23%, EDD ESD – 62/55mm) i miokardom koji je u celini hipokontraktilan. Prekinuta trudnoća (u prethodnoj trudnoći sproveden ultrazvučni pregled srca, tada bez elemenata za kardiomiopatiju). Tokom hospitalizacije na Klinici za kardiologiju sproveden NMR srca, u zaključku: bez punih kriterija za „noncompation CMP”, desna komora u granicama normale. Koronarografijom nisu registrovane stenoze koronarnih krvnih sudova. Sprovedeno i elektrofiziološko ispitivanje i učinjena radiofrekventna ablacija desnog posterolateralnog akcesornog puta. Tada uveden amiodaron (novembra 2014. god.) i metoprolol. Nakon hospitalizacije ambulatno sproveden 24h HOLTER EKG-a, kojim su registrovane kratkotrajne epizode ventrikularne tahikardije (non susteind VT), pa je u januaru 2016. god. implantiran ICD-VR pejsmeker sistem.

Od oktobra 2016. god. pacijentkinja ima tegobe (ubrzan srčani rad, gubi oko 4kg/mesec dana u telesnoj težini), zbog čega se javlja lekaru. U laboratorijskim analizama registruju se patološke vrednosti hormona tiroidnog statusa

(TSH<0.005, FT4>100 pmol/l). Endokrinolog uvodi propil-tiouracil (PTU u dozi 4x100 mg) i dexamethason tbl 2x1, uz gastroprotekciju i upućuje pacijentkinju na Kliniku za endokrinologiju.

Prijem na klinici 31. oktobra 2016. god. Na prijemu kardiopulmonalno kompenzovana, neupadljivog kliničkog nalaza, srednje razvijene OMG, normalno uhranjena, TV 164.5 cm, TT 56 kg, BMI 20.6 kg/m<sup>2</sup>, afebrilna, eupnoična, acijatonična, anikterična, uredno prebojene kože, vidljivih sluznica, uredno hidrirana, bez periferne limfadenopatije i znakova hemoragijskog sindroma. Palpatorno, štitasta žlezda bezbolna, pokretna, bez šuma nad žlezdom, uobičajene koegzistence. Sprovedena dijagnostika, laboratorijski se registruje patološki nalaz tiroidnih hormona u smislu tireotoksikoze, bez elemnata da se radi o autoimunom tireoditisu, krvna slika, lipidni status, hepatogram, renalni parametri u granicama normale, urin bez osobnosti. Sa trajanjem terapije PTU registruju se patološke vrednosti hepatograma. EKG: sinusni ritam, levogram redukovan R u V1-V3, bez ST-T promena. RTG srca i pluća – srčana silueta uvećana, miopatske konfiguracije, bez patoloških promena u plućnom parenhimu. Prisutan pejsmeker. ULTRAZVUK VRATA: štitasta žlezda je urednog položaja i lagano uvećana, hipoehogena i blago nehomogena, Color Doppler (CD) signal nije pojačan, bez fokalnih promena. Nema uvećanih regionalnih limfnih žlezda. Obe submandibularne i parotidne žlezde homogene ehostrukture, bez fokalnih promena. 24h Holter EKG-a registrovan je sinusni ritam, frekvenca se kretala od 65 do 121/min. Nije bilo poremećaja ritma, bez narušenog sprovođenja impulsa, značajnih pauza uz mali broj ekstrasistola (ukupno 63 SVES). Kontrolni pregled pejsmejker sistema: Elektronska kontrola uredna. Izmeren prag, senzitivnost i impedanca stabilni, PM optimalno programiran, Vp 0%, bez VT, VF epizoda. Konsultovan kardiolog, zaključak je da se radi o pacijentkinji koja boluje od neishemijske dilatativne kardiomiopatije i blaže forme Eshtein-ove anomalije, kojoj je pre dve godine urađena ablacija desnog posterolateralnog akcesornog puta i od tada je na terapiji amiodaronom zbog non sustein VT. Da je početkom jula 2016. ugrađen ICD VR, i da nije imala epizode manifestnog srčanog popuštanja. Tokom tekuće hospitalizacije nisu registrovane epizode poremećaje srčanog ritma. Pa je, imajući u vidu da bolesnica tada nije imala vitalnu indikaciju za terapiju amiodaronom, i da je došlo do tirotoksikozne refraktorne na primenjenu tireosupresivnu terapiju, uz razvijanje hepatotoksičnog efekta na PTU, savetovano isključivanje amiodarona (uvesti Ritalmex 3x200 mg uz metoprolol 50+25+50 mg

u cilju kontrole srčanog ritma). Takođe je kardiolog procenio da nema apsolutnih kardioloških kontraindikacija za sprovođenje plazmafereze u cilju lečenja tireotoksikoze. A preoperativno je data saglasnost za operativno lečenje u opštoj anesteziji uz adekvatnu pripremu u saradnji sa lekarima iz Centra za pejsmejkere. Zbog patološke vrednosti transaminaza, konsultovan gastroenterolog. Zaključak gastroenterologa je bio da se radi o toksičnom oštećenju jetre, kao posledici primene PTU. Lek je isključen, uveden tiamazol, međutim, patološke vrednosti hepatograma su se održavale pa je i on isključen.

### **Grafikon br. 1. Hepatogram tokom lečenja pacijentkinje**

Nakon dobijene saglasnosti Etičkog komiteta KCS, uveden je i Na-perhlorat u dozi 3x10 kapi, uz glukokortikoide uz gastroprotekciju, u početku dexamethasonom per os, potom i.v. i intratiroidno (četiri aplikacije).

Pošto je pacijentkinja dobijala u telesnoj težini (što je uznemiravalo pacijentkinju, praćeno „oticanjem lica”), nastavljeno je lečenje Pronisonom 40+20 mg (efekti na spoljašnji izgled su bili manjeg intenziteta na zadovoljstvo pacijentkinje). Redovno primenjivana i terapija preporučena od strane kardiologa (metoprolol 50+25+50, Ritamlex 3x200 mg, diuretik Henleove petlje 1x1, spironalakton 25 mg, ACE inhibitor).

Tokom lečenja održava se visok nivo FT4>100 pmol/L (11,5–22,7 pmol/L) i FT3 do 33 pmol/L (do 5 pmol/L). Terapija je trajala dva meseca a da nije dolazilo do promene u vrednostima tiroidnih hormona. Zbog neuspeha u lečenju tireotoksikoze primenjenom terapijom, pristupilo se merama pripreme i sprovođenja plazmafereze u saradnji sa Institutom za transfuziju. Sprovedeno je osam seansi plazmafereze, uz Pronison (40+20 mg) i Na-perhlorat. Tokom seansi plazmafereze primećuje se upadljivije smanjivanje nivoa FT4 u odnosu na FT3.

### **Grafikon br. 2. Prikaz primenjenih terapijskih procedura sa efektima na FT4 i FT3**

Nakon postizanja optimalnog hormonskog statusa (FT4 23,5 pmol/L; FT3 4,24 pmol/L) i normalnih vrednosti hepatograma, pacijentkinja prevedena na endokrinu hirurgiju radi operativnog lečenja. Budući da je pacijentkinja bila dugo

na glukokortikoidnoj terapiji, preoperativna priprema sprovedena kao za pacijente sa hipokorticismom. Dana 23.01.2017. sprovedena totalna tiroidektomija, uz preoperativnu pripremu od strane kolega iz Pejtsmejker centra. Postoperativni tok protekao uredno, izuzev tranzitorne hipokalcemije. Pacijentkinja otpuštena hemodinamski stabilna uz supstituciju L-tiroxinom. Na prvoj kontroli kod kardiologa nakon operacije uveden amiodaron.

## ***DISKUSIJA***

Pojam tireotoksikoza podrazumeva povećanu količinu hormona štitne žlezde u krvi (tiroksina i trijodtironina). Često se termin tireotoksikoza koristi kao sinonim za hipertireoidizam, ali postoje suptilne razlike. Mada se tireotoksikoza odnosi na povećan nivo cirkulišućih tiroidnih hormona, može biti izazvana uzimanjem lekova (levotiroksina) ili preteranim oslobađanjem iz tkiva štitnjače (tireoiditisi). Dok se pojam hipertireoidizam odnosi isključivo na poremećaj sa povećanom sintezom hormona u štitnoj žlezdi. Brojni lekovi mogu da dovedu do poremećaja funkcije štitaste žlezde. Najznačajniji su amiodaron, jodna kontrastna sredstva, litijum, interferon  $\alpha$  i interleukin 2.

Amiodaron je prvi put 1961. god. upotrebljen u medicinske svrhe, 1962. za bol u grudima. Međutim, povučen je sa tržišta 1967. zbog sporednih efekata. 1974. je utvrđeno da je koristan kao moćan antiaritmik i ponovo uveden na listu esencijalnih lekova Svetske zdravstvene organizacije, najefikasnijih i sigurnih lekova potrebnih u zdravstvenom sistemu.

Amiodaron je derivat benzofurana koji sadrži dva atoma joda po molekulu, što čini 37,2% težine molekula (75 mg joda u tbl od 200mg). Upoređujući sa dnevnim potrebama za jodom 120-150 mcg, to su značajne količine koje se unose u organizam sa lekom. Amiodaron hemijski podseća na tiroksin, i njegovo vezivanje za receptore dodatno doprinosi njegovim farmakološkim i toksičnim efektima.

Amiodaron poboljšava preživljavanje pacijenata sa potencijalno smrtonosnim aritmijama. Naime, amiodaron je najefikasniji u prevenciji i lečenju malignih poremećaja ritma kod pacijenata sa srčanom slabošću. Dok je u 50% bolesnika sa kardiomiopatijom uzrok mortaliteta iznenadna smrt, kao posledica komorskih aritmija. Prevencija iznenadne smrti jedan je od najvažnijih ciljeva u lečenju srčane slabosti.

U svetu, učestalost amiodaronom indukovanih problema sa štitnom žlezdom

procenjuje se na 2% do 24%. Više od 50% pacijenata koji primaju dugotrajno amiodaron imaju abnormalne rezultate na testovima funkcije štitaste žlezde. Efekti na štitnu žlezdu mogu biti dvojak, u vidu amiodaron indukovane tireotoksikoze (AIT) ili amiodaronom indukovane hipotireoze(AIH).Međutim, većina ovih pacijenata su eutireoidni.

AIT se viđa u 10 do 20% osoba lečenih amiodaronom. AIT se češće javlja u oblastima sa dovoljno joda i kod žena. Dva različita procesa dovode do pojave AIT. Prvi mehanizam nastanka AIT je jod-indukovana hipertireoza (AIT tip 1), dok je drugi destruktivni tireoiditis (AIT tip 2). AIT tip 1 se javlja prvenstveno kod osoba čija je štitasta žlezda već bolesna (Graves-ova bolest ili polinodozna struma), dok se tip 2 javlja i kod prethodno zdrave žlezde. Međutim, oba mehanizma mogu da budu prisutna u isto vreme i kod istog pacijenta. Sada je češći AIT tip 2. U AIT tip 2 može da se nađe i mala umereno bolna struma. Zbog velike učestalosti AIT neophodno je redovno praćenje tireoidne funkcije pacijenata koji se leče amiodaronom.

Prema preporukama „Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde”, u cilju adekvatnog lečenja potrebno je odrediti tip AIT, u tome nam pomažu dijagnostički postupci. Ehosonografija štitaste žlezde može da pokaže prisustvo strume, dok Color Doppler ehosonografija je veoma značajna za diferencijalnu dijagnozu subtipova AIT. U AIT tip 1 vaskularnost štitaste žlezde je povišena, dok je u tipu 2 snižena ili odsutna. Test fiksacije radioaktivnog joda takođe može da pomogne u diferencijalnoj dijagnozi. U AIT tip 2 fiksacija je niska (manja od 3%), dok je u tipu 1 nisko-normalna, normalna ili povišena uprkos velikoj količini joda u amiodaronu.

Terapija u slučaju AIT tip 1 se sastoji od primene tireosupresiva. Međutim, kod pacijenata sa viškom joda nastaje rezistencija na tionamide, pa je potrebno povećati dozu leka. Moguća je i primena malih doza kalijum-perhlorata u trajanju 2–6 nedelja.

AIT tip 2 treba lečiti glukokortikoidima u dozi 0,5–0,7 mg/kg prednizona u trajanju dva do četiri meseca. Kod pacijenata kod kojih je amiodaron apsolutno indikovano i koji ne reaguju na medikamentnu terapiju indikovana je tireoidektomija kada se ostvari eutiroidni status.

Inače, u lečenju hipertireoze primenjuju se standardni vidovi lečenja, radioaktivni J<sup>131</sup>, tireosupresivi (Propiltiouracil, PTU i metimazol, MMI), Jod – jodid, glukokortikoidi. Uobičajene početne doze MMI su 20 do 40 mg dnevno,

obično u jednoj dnevnoj dozi. Početna doza PTU je 200 do 400 mg, podeljena u dve ili tri dnevne doze. Posle normalizacije tiroksina, koja se postiže obično za 6 do 12 nedelja od početka terapije, doze održavanja MMI su obično 100 mg u jednoj dozi dnevno, odnosno 100 do 150 mg PTU u dve do tri doze dnevno. Terapija Jodom (jodidom) se postiže tako što se Jod in vivo konvertuje u jodid, koji privremeno inhibira oslobađanje tireoidnih hormona. Kada se tireotoksičnim bolesnicima da velika doza joda, simptomi se povlače za 1–2 dana. Rastvor joda u kalijum-jodidu (Lugolov rastvor) daje se peroralno. Ako se njegova primena nastavi, efekti mu dostižu maksimum za 10–15 dana i potom opadaju. Glavna primena leka je priprema hipertireoidnih bolesnika za hiruršku intervenciju i u sklopu lečenja teških tireotoksičnih kriza. Dok je primena glukokortikoida potrebna u tireotoksikozi indukovanoj autoimunim procesom, tireotoksičnoj krizi i AIT tip 2.

Sem navedenih standardnih postupaka, u slučaju naše pacijentkinje bili smo prinuđeni da primenimo, pored glukokortikoida, i nestandard terapiju: natrijum-perhlorat i plazmoferezu. Natrijum-perhlorat, tj. natrijumovaso perhlorne kiseline se retko koristi u lečenju hipertireoidizma. U slučajevima teških idiosinkratičnih reakcija na tionamide, agranulocitoze, hepatitisa, ako nije postignuto eumetabolično stanje i nije moguća aplikacija terapijske doze radijoda. Perhlorat predstavlja sredstvo kojim se može postići metaboličko smirenje i bolesnik može da se uspešno uvede u anesteziju i bezbedno operiše. Primenjuje se u vidu rastvora, najčešće 8%; bolje je dati veći broj doza manjih količina rastvora da bi se postigao ujednačen efekat. U težim oblicima bolesti, kada je hipertireoidizam veoma izražen, daje se 4 do 6 puta po 10 do 15 kapi dnevno i doza se smanjuje nekada do minimalne doze održavanja, od 3 puta po 5 ili manje kapi dnevno. Dok plazmafereza predstavlja terapijsku izmenu plazme i koristan je tretman za mnoštvo bolesti. Pozitivni efekti ove procedure se generalno primećuju u roku od nekoliko dana. ASFA (Američko društvo za aferezu) pruža okvir za kliničke odluke. Troškovi plazmofereze su prilično visoki. Po sesiji ova metoda može da košta pet do deset hiljada dolara u Sjedinjenim Američkim Državama. Nekada je potrebno da se proces sprovede više puta. Zbog cene se ređe primenjuje u Sjedinjenim Američkim Državama, a češće u Evropi i posebno Japanu.

## **ZAKLJUČAK**

Pacijentkinja starosne dobi 27. god. lečena je na Klinici za endokrinologiju zbog AIT tipa 2. Tip AIT je procenjen na osnovu EHO pregleda štitne žlezde (CD signal nije pojačan) i negativnih markera autoimunog procesa (Anti Tg At 0.9; Anti TPO At 1.6; anti TSH Re At <od 1). Lečenje započeto sa PTU indukovano je toksično oštećenje jetre, što je zahtevalo isključenje leka. Lečenje nastavljeno glukokortikoidima, a po dobijanju saglasnosti od strane Etičkog komiteta i natrijum-perhloratom, u više navrata sprovedene plazmafereze. Nakon 72 dana lečenja postignut optimalni nivo hormona štitne žlezde za trajno rešavanje tireotoksikoze operacijom. Tada sprovedena totalna tireoidektomija. Tokom lečenja najveću efikasnost smo postigli plazmaferezama, mada se ne mogu zanemariti i efekti natrijum-perhlorata i glukokortikoida (koji bez plazmafereze nisu postigli supresiju nivoa tiroidnih hormona). Veći efekat primenjene terapije se registruje na FT4, naime sa svakom seansom plazmafereze upadljivi pad FT4. Nakon sprovedene tireoidektomije, amiodaron može ponovo biti lek prevencije malignih poremećaja ritma kod naše mlade pacijentkinje sa visokim rizikom od naprasne smrti. Naime, kod svakog pacijenta koji ima pogoršanje ili recidiv aritmije prethodno dobro regulisane amiodaronom treba misliti na pojavu AIT. S obzirom na dug poluživot amiodarona u organizmu, neophodno je pratiti tireoidni status i pacijentata koji su prestali da uzimaju lek najmanje godinu dana od prekida.