

Vpliv amiodarona na delovanje ščitnice – Prikaz primera

The influence of amiodarone on thyroid function – Case report

Gregor Verček,¹ Andrej Malej,² Nives Jugovac,³ Edvina Gregorič³

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Izola

³ Dejavnost nuklearne medicine, Splošna bolnišnica Izola

Korespondenca/ Correspondence:

Gregor Verček,
e: gregorve@gmail.com

Ključne besede:

amiodaron; neželeni učinek; z amiodaronom povzročena hipertiroza; hipertiroza; totalna tiroidektomija

Key words:

amiodarone; side effect; amiodarone-induced hyperthyroidism; hyperthyroidism; total thyroidectomy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;
86:55–62.

Prispelo: 9. 7. 2016
Sprejeto: 14. 12. 2016

Izvleček

Amiodaron je antiaritmik, ki se pogosto uporablja pri zdravljenju prekatnih in nadprekatnih aritmij. Povzročata lahko številne stranske učinke, tudi motnje v delovanju ščitnice, kar lahko vodi v hipo- ali hipertirozo. Obstajata dve vrsti hipertiroze, povzročene z amiodaronom. Tip 1 se najpogosteje pojavlja pri ljudeh z obstoječo ščitnično patologijo in je posledica čezmernega vnosa joda. Tip 2 pa ni povezan z že prisotno ščitnično patologijo. Zanj je značilna prisotnost destruktivnega vnetja ščitnice.

V Splošni bolnišnici Izola je bil zaradi prsnih bolečin obravnavan 55-letni bolnik. Diagnosticirani sta bili atrijska fibrilacija in trižilna koronarna bolezen, izmerjena koncentracija serumskega TSH pa je bila normalna. Sledila je premostitvena operacija na koronarnem žilju, po kateri je bil bolniku predpisan amiodaron. Dve leti kasneje je bila prvič odkrita hipertiroza. UZ ščitnice je pokazal spremembe, značilne za avtoimunske bolezni, povišana ščitnična avtoprotitelesa pa niso bila prisotna. Amiodaron smo ukinili, predpisali pa tirostatik, kar je vodilo v remisijo hipertiroze. V prvem mesecu po ukinitvi tirostatika je prišlo do primarnega srčnega zastoja z znaki difuzne ishemične okvare možganov. Zaradi neobstoječih prekatnih tahikardij je bil vstavljen ICD (*angl.* Implantable cardioverter defibrillator), ponovno je bil predpisan amiodaron. Po treh letih jemanja pa se je hipertiroza ponovila. Ker tokrat ukinitve amiodarona in zdravljenje s tirostatiki nista vodila v remisijo, je bila opravljena totalna tiroidektomija. Patohistološka preiskava ščitnice je pokazala z amiodaronom povzročeno hipertirozo tipa 2. Na 17. pooperativni dan je bila pri bolniku uvedena nadomestna terapija z levotiroksinom.

Zdravljenje izbire z amiodaronom povzročene hipertiroze tipa 2 so peroralni glukokortikoidi. Vendar je pri izbrani skupini bolnikov, pri katerih medikamentno zdravljenje ni uspešno, totalna tiroidektomija varna in učinkovita metoda kljub zdravljenju z glukokortikoidi v visokih odmerkih in morebitnim pridruženim boleznim. Poleg tega totalna tiroidektomija omogoča neprekinjeno zdravljenje z amiodaronom, če je to nujno potrebno. Po tiroidektomiji lahko povišane serumske vrednosti proste trijodtironina in proste tiroksina vztrajajo še več dni po posegu.

Abstract

Amiodarone is an antiarrhythmic drug, commonly used in the treatment of ventricular and supraventricular arrhythmias. It can cause many side effects, including thyroid dysfunction, which can lead to either hypo- or hyperthyroidism. There are two types of amiodarone-induced hyperthyroidism. Type 1 affects patients with preexisting thyroid pathology and is the consequence of iodine excess. Type 2 is not related to preexisting thyroid pathology and is characterised by the presence of destructive thyroid inflammation.

A 55-year old male was admitted to our hospital because of chest pain. He was diagnosed with atrial fibrillation and three vessel coronary artery disease, serum TSH concentration was normal. The patient later underwent coronary artery bypass surgery and was subsequently prescribed amiodarone. Two years later he became hyperthyroid, thyroid ultrasonography was consistent with autoimmune

thyroid disease, however thyroid autoantibodies were negative. Amiodarone was discontinued and antithyroid drugs were introduced, leading to remission of hyperthyroidism. One month after the discontinuation of the antithyroid drugs the patient had a primary cardiac arrest, there were signs of diffuse ischemic cerebral injury. Due to nonsustained ventricular tachycardias an implantable cardioverter defibrillator was inserted, the patient was again prescribed amiodarone, and after three years of continuous amiodarone treatment hyperthyroidism recurred. As amiodarone discontinuation in conjunction with antithyroid drugs and high-dose glucocorticoid treatment did not result in remission, total thyroidectomy was safely performed. Pathohistological examination of the thyroid revealed pathologic changes consistent with amiodarone-induced hyperthyroidism type 2. Substitution therapy with levothyroxine was introduced on the 17th postoperative day.

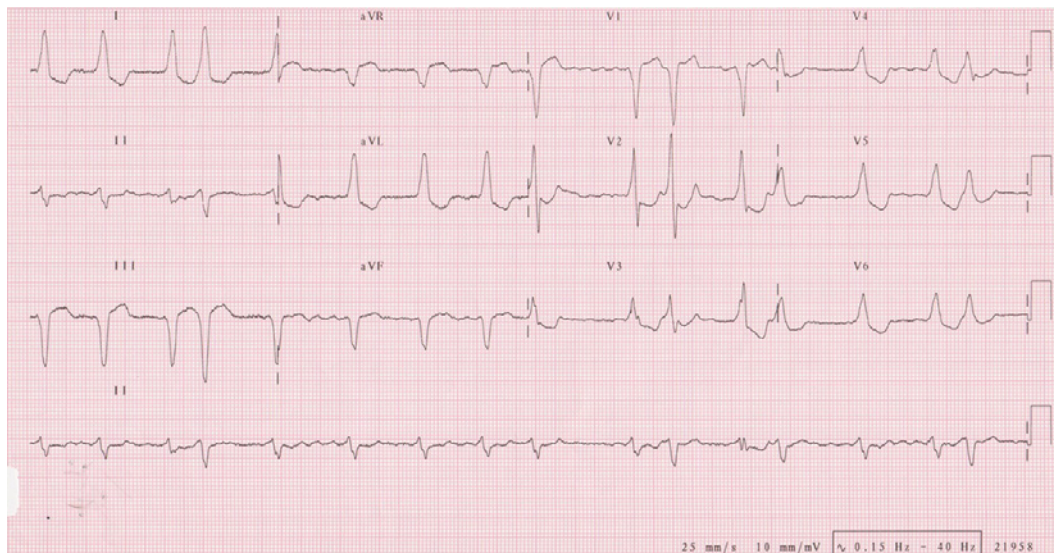
Peroral glucocorticoid therapy is the first line treatment of type 2 amiodarone-induced hyperthyroidism. However, in a selected group of patients, where medication therapy is unsuccessful, total thyroidectomy is an effective and safe modality, despite high-dose glucocorticoid treatment and other possible comorbidities. Furthermore, total thyroidectomy makes continuous amiodarone therapy possible, when it is necessary. It is important to keep in mind that high serum concentrations of free triiodothyronine and free thyroxine may persist for several days after total thyroidectomy.

Uvod

Amiodaron je antiaritmik, ki se uporablja pri zdravljenju prekatnih in nadprekatnih aritmij. Po načinu delovanja sodi v 3. skupino antiaritmikov po Singh-Vaughan-Williamsovi klasifikaciji. Antiaritmični učinek je posledica podaljšanja 3. faze akcijskega potenciala in refraktarne dobe srčnih mišičnih celic ter nekompetitivnega antagonizma na ravni α - in β -adrenergičnih receptorjev. To vodi v zmanjšan avtomatizem sinoatrijskega vozla, upočasnitev sinoatrijskega, atrijskega in nodalnega prevajanja akcijskega potenciala, prišlo pa naj bi tudi do zmernega zmanjšanja perifernega žilnega upora in srčne frekvence ter zvečanja koronarnega pretoka (1,2). Amiodaron ima zaradi kopičenja v maščevju in dobro prekrvljenih organih, kot so vranica, jetra in pljuča, velik volumen distribucije, zato pa tudi dolgo razpolovno dobo, ki navadno znaša med 35 in 40, lahko pa tudi več kot 100 dni (3).

Amiodaron lahko povzroča številne neželene učinke, pri čemer sta hipo- in hipertiroza navedeni med pogostimi neželenimi učinki na endokrini sistem s pojavnostjo med 1/100 in 1/10 (2). Z amiodaronom povzročena hipotiro-

za se pojavlja pri 2–10% zdravljenih bolnikov, hipertiroza je redkejša in se pojavlja pri okoli 2%, vendar je za bolnike nevarnejša, ker lahko pride do ponovitve ali poslabšanja aritmije (1). Z amiodaronom povzročena hipertiroza se pogosteje pojavlja na območjih, kjer joda primanjkuje, in lahko poteka po dveh mehanizmih. Tip 1 se pojavlja pri osebah z že obstoječo ščitnično patologijo, pri kateri povečan vnos joda pri bolnikih z avtonomnim adenomom ali basedovko sproži ali poslabša hipertirozo. Pri tipu 2, ki je redkejši in se pojavlja pri osebah brez predhodnih ščitničnih bolezni, amiodaron sproži destruktivno vnetje ščitnice, kar vodi v sproščanje prej sintetiziranih ščitničnih hormonov v krvni obtok. Možna je tudi kombinacija obeh tipov (4,5). Pojav z amiodaronom povzročene hipertiroze je običajno nenaden, pri čemer se tip 1 pogosto pojavi v prvih mesecih uporabe amiodarona, medtem ko je srednji čas pojavljanja tipa 2 okoli 30 mesecev po pričetku zdravljenja (5). Amiodaron preko inhibicije 5'-dejodaze zavira periferno pretvorbo tiroksina (T₄) v trijodtironin (T₃) ter tako poviša serumsko koncentracijo



Slika 1: EKG, ki prikazuje nereden ritem atrijske fibrilacije z levokračnim blokom.

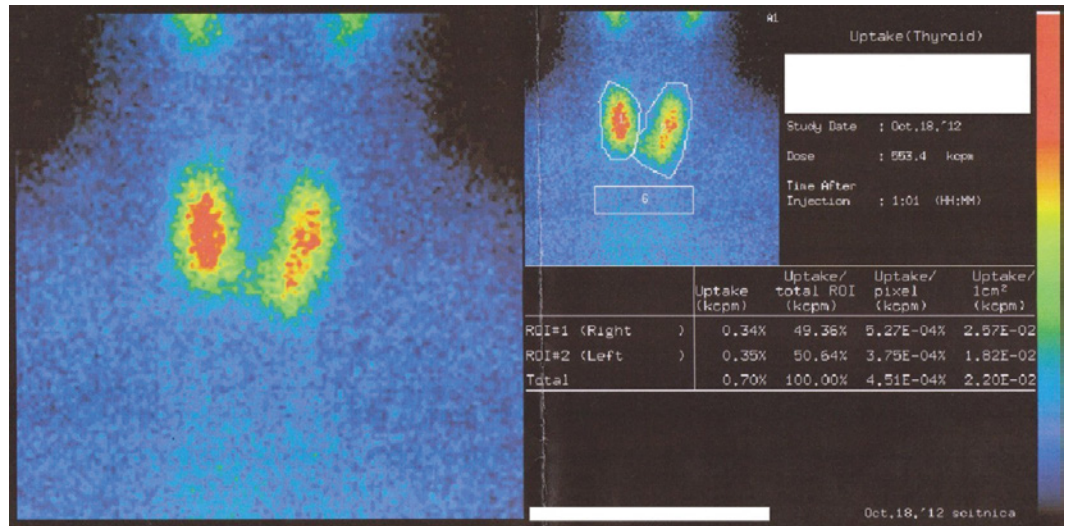
tracijo T₄, zniža koncentracijo T₃ in poviša koncentracijo reverzne oblike T₃, ki fiziološko ni aktivna (1,2,5). Hkrati amiodaron vsebuje veliko količino joda, saj ta predstavlja 37 % njegove mase. Tako običajno odmerki med 100 in 600 mg na dan predstavljajo vnos 37–222 mg joda, kar je okoli 250- do 1500-krat več, kot priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (150 mcg); vendar je potrebno upoštevati, da se le okoli 10 % z amiodaronom vnešenega joda sprosti v krvni obtok (6). Našteto lahko vodi v hiper- ali hipotirozo, povzročeno z jodom. Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona lahko motnje delovanja ščitnice vztrajajo več tednov ali celo mesecev po njegovi ukinitvi (4).

Prikaz primera z amiodaronom povzročene hipertiroze

Prikazujemo večletno obravnavo danes 62-letnega bolnika z ishemično boleznijo srca, pri katerem se je med zdravljenjem z amiodaronom pojavila hipertiroza, ki je zahtevala kirurško odstranitev ščitnice za normaliziranje hormonskega stanja.

V Splošni bolnišnici Izola je bil bolnik prvič obravnavan leta 1998 zaradi dispepsije, ki je bila opredeljena kot refluksna bolezen požiralnika. Junija 2009 je bil prvič hospitaliziran na Internem oddelku zaradi atrijske fibrilacije neznanega trajanja (Slika 1). Zaradi težav, ocenjenih kot stenokardije, je bila opravljena koronarografija, pri kateri je bila ugotovljena trižilna koronarna bolezen, in sicer distalna zožitev debla leve koronarne arterije, proksimalna zožitev LAD (*angl.* left anterior descending artery – anteriorna interventrikularna veja leve koronarne arterije), ostialna zožitev OM₁ (*angl.* first obtuse marginal artery) in proksimalna zožitev desne koronarne arterije. Poskus elektrokonverzije ni bil uspešen, motnja ritma je vztrajala. Prvič doslej je bila izmerjena koncentracija TSH, ki je bila v evtirotičnem območju 0,48 mE/L (normalno 0,46–4,68 mE/L). Ob odpustu z Internega oddelka je prejemal nizke odmerke β-blokatorja, dikumarine, zaradi dislipidemije pa statine.

V zdravljenju koronarne bolezni je bil načrtovan kirurški poseg na koronarnem ožilju, ki je bil opravljen julija 2009. Ob odpustu je bilo bolniku poleg β-blo-



Slika 2: Scintigram štitične z $[^{99m}\text{Tc}]$ – tehnecijevim pertehnetatom in meritev privzema.

katorja in statinov svetovano nadaljevanje antikoagulacijskega zdravljenja, kot antiaritmik pa je bil predpisan še amiodaron v odmerku 200 mg na dan.

Septembra 2011 je bila prvič ugotovljena hipertiroza, zato so predpisali tirostatik tiamazol. Amiodaron so ob pojavu hipertiroze ukinili. Ob sledenju v štitični ambulanti je bila dosežena remisija v običajnem času. Avgusta 2012 je bil tirostatik ukinjen. Zaradi predvidenega zdravljenja z radiojodom (I-131) je bil ocenjen privzem tehnecijevega-99 m pertehnetata, ki je bil zmanjšan, in sicer le na 0,75 % odmerka (Slika 2). Opravljen je bil tudi UZ štitične (Slika 3), ki je pokazal grobo zrnato in blago hipoehogeno strukturo štitične z dvema manjšima, večinoma cistično degeneriranima nodusoma v spodnjem delu desnega režnja, prekrvljenost štitične je bila zmanjšana, lokalne bezgavke niso bile povečane. Strukturne spremembe štitične so bile značilne za avtoimunsko bolezen, koncentracija štitičnih avtoprotiteles pa ni bila povišana.

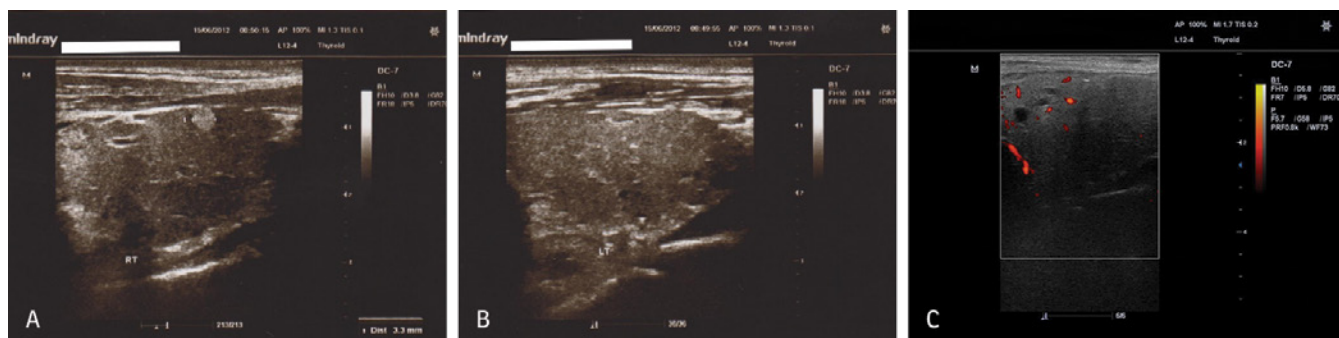
V tistem času je bil opravljen tudi UZ srca, ta je pokazal blago povečano votlino levega preddvora, mejno povečan levi prekat, globalno okrnjeno sistolično

funkcijo z iztisnim deležem 45–50 % in nakazanim asinhronim krčenjem pretina, brez ostalih pomembnejših segmentnih izpadov krčljivosti in minimalno mitralno regurgitacijo.

Ponovno je bil hospitaliziran sredi septembra 2012. Na Interni oddelek Splošne bolnišnice Izola (SBI) je bil premeščen iz UKC Ljubljana, kjer je bil obravnavan zaradi primarnega srčnega zastoja. Konec avgusta 2012, v prvem mesecu po ukinitvi tirostatika. Ob premetitvi v SBI v komi, z vstavljenjo traheostomo, s še vedno prisotno atrijsko fibrilacijo in ugotovljeno difuzno ishemično okvaro možganov. Opravljena je bila tudi koronarografija, ki je pokazala prehodne koronarne obvoje.

Konziliarni nevrolog je sredi septembra 2012 glede na status v UKC Ljubljana sicer ugotovil izboljšanje stanja, vendar z bolnikom še vedno ni uspel vzpostaviti stika; bolnik je obdržal odprte oči, vendar ni sledil svetlobi, niti glasu, ni se smiselno odzival na bolečinski dražljaj, imel je izrazit refleks šobljenja, medtem ko drugih primitivnih refleksov ni bilo.

Konziliarni nevrološki pregled je bil ponovno opravljen v začetku oktobra 2012. Pokazal je izrazito izboljšanje ne-



Slika 3: UZ prikaz ščitnice. a) in b) Grobo zrnata in blago hipoehogena struktura ščitnice. c) Normalna ali nekoliko zmanjšana prekrvljenost ščitnice, prikazana z dopplerskim ultrazvokom.

vrološkega stanja bolnika. Ta se je lahko normalno pogovarjal in ni imel parez. Priporočena je bila rehabilitacija in pregled v Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča pri nevropsihologu za kognitivno rehabilitacijo.

Zaradi neobstojećih prekatnih tahikardij, ki so zahtevale ponovno uvedbo amiodarona, je bil v začetku oktobra 2012 opravljen konziliarni tirolski pregled. Serumski TSH je bil normalen, 2,54 mE/L (normalno 0,46–4,68 mE/L). Za uvedbo amiodarona je obstajala absolutna indikacija, zato je bilo priporočeno redno spremljanje funkcijskega stanja ščitnice, prvič v prvem tednu po uvedbi zdravila.

Oktobra 2012 je bil bolnik zaradi neobstojećih prekatnih tahikardij, ki so bile prekinjene z bolusi amiodarona, premješčen v UKC Ljubljana. Ob premestitvi je bil bolnik komunikativen, hodil je na krajših razdaljah. Vstavljen je bil difibrilator ICD (*angl.* Implantable cardioverter defibrillator). Ob odpustu je prejemal amiodaron 200 mg na dan in dikumarine.

Julija 2014 je bil hospitaliziran zaradi simptomatske anemije. Zaradi večmesečnih težav z disfagijo in z gastroscopijo prikazane stenoze za bulbusom dvanajstnika je bil opravljen CT trebuha, ki je pokazal brazgotinasto spremembo v predelu pilorusa. Predlagana je bila kirurška razrešitev stenoze, vendar se bol-

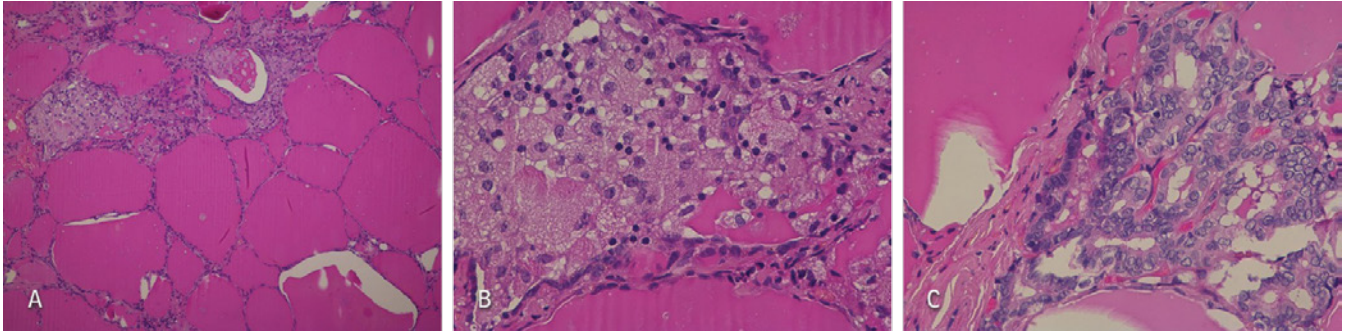
nik zanjo ni odločil. Nadaljeval je z antiaritmčno in antikoagulantno terapijo.

Ponovno je bil hospitaliziran novembra 2014 zaradi novo odkrite sladkorne bolezni tipa 2. Predpisana je bila diabetična dieta, v terapiji so bili dodani bigvanidi, ostala terapija je ostala nespremenjena.

Ob rednih kontrolah so bolnika spremljali v ščitnični ambulanti. Do julija 2015 je bil evtirotičen, proženja ICD ni navajal. Ob kontroli hormonskega stanja v juliju 2015 pa je bil serumski TSH pod 0,015 mE/L (normalno območje 0,46–4,68 mE/L), prosti T₃ 8,91 pmol/L (normalno območje 4,26–8,10 pmol/L) in prosti T₄ 52,1 pmol/L (normalno območje 10,0–28,2 pmol/L). Ugotovili smo recidiv hipertiroze. Ponovno je bil uveden tirostatik tiamazol v odmerku 2-krat 20 mg 5 dni, in nato 2-krat 10 mg na dan s kontrolnim pregledom v ščitnični ambulanti čez 14 dni. Tirolog je menil, da je bila hipertiroza najverjetneje povzročena z obremenitvijo z jodom pri zdravljenju z amiodaronom.

V nadaljevanju so odmerki tirostatika kmalu zvišali na 60 mg dnevno, vendar bolnik remisije ni dosegel. V terapijo sta bila dodana še perklorat (3-krat 20 kapljic) in metilprednizolon (32 mg).

Ker ni bilo izboljšanja, je bil ponovno hospitaliziran avgusta 2015. Peroralni tiamazol so zamenjali z intravenuskim (40 mg na 6 ur), prejemal je še



Slika 4: Prikazani so 3 histološki preparati ščitnice, barvani s hematoksilinom in eozinom. a) na 100-kratni povečavi je viden večji skupek penastih makrofagov ob destruiranih foliklih, vmes so dilatirani folikli s sploščenim epitelom. b) na 400-kratni povečavi viden skupek penastih makrofagov in limfocitov. c) na 400-kratni povečavi viden papilarni mikrokarcinom, folikularna varianta, z nepravilnimi prekrivajočimi se svetlejšimi zažetimi jedri, srednje obilno blede bazofilno citoplazmo in pičlim koloidom. Slike preparatov so bile objavljene s soglasjem Olge Blatnik, dr. med., spec. patologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo.

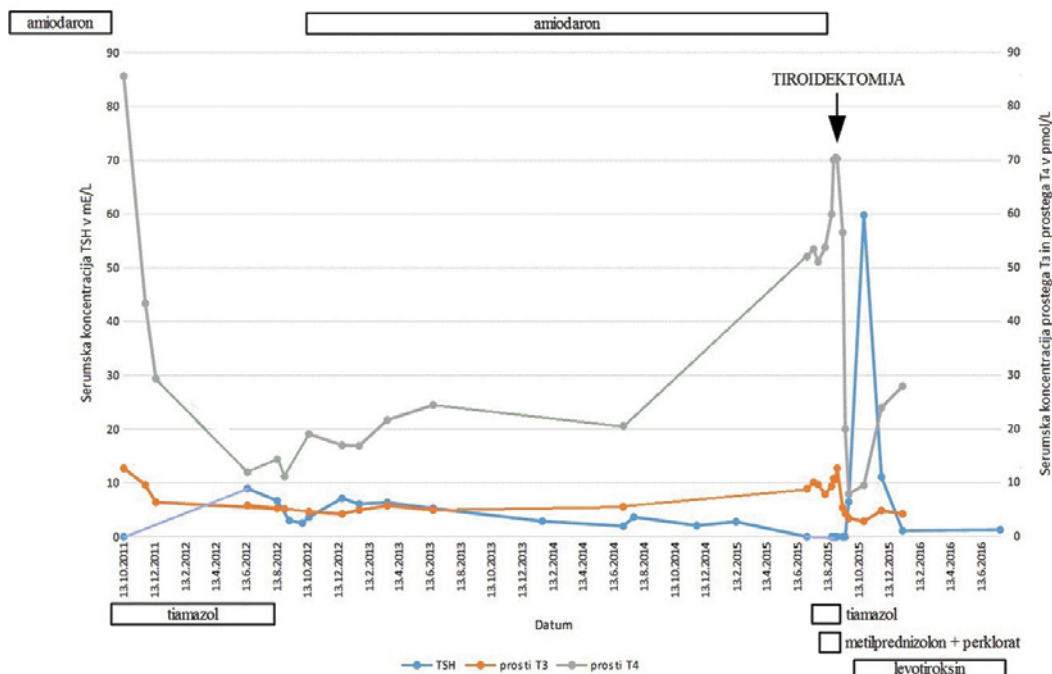
metilprednizolon (16 mg) in perklorat, amiodarona pa ne več. Izmerjeni ščitnični hormoni so bili visoki: prosti T₃ 12 pmol/L, prosti T₄ pa 80 pmol/L, čeprav se je bolnik dobro počutil. Opravljeno je bilo rentgensko slikanje prsnega koša, ki je pokazalo kronične fibroindurativne spremembe obojestransko hiloapikalno, emfizem, plevralnega izliva ni bilo, ravno tako ni bilo sprememb v velikosti in obliki srčne senice, elektroda srčnega spodbujevalnika je imela primerno lego. V začetku septembra 2015 je bila ponovno opravljena kontrola hormonskega stanja ščitnice, ščitnični hormoni v serumu so bili povišani, vrednost TSH je bila znižana (serumski TSH pod 0,02 mE/L, prosti T₃ 12,70 pmol/L in prosti T₄ 70,30 pmol/L). Zaradi neuspešnega medikamentnega zdravljenja je bilo predlagano kirurško zdravljenje. Bolnik je bil predstavljen torakalnemu kirurgu, premeščen na operativni oddelek in v prvi polovici septembra 2015 so varno opravili totalno tiroidektomijo. Patohistološka preiskava je pokazala spremembe, skladne z diagnozo z amiodaronom povzročene hipertiroze tipa 2, poleg tega so v spodnjem delu levega režnja odkrili folikularno različico papilarnega karcinoma ščitnice velikosti 3

mm, v zgornjem delu levega režnja pa je bilo prisotno multicentrično tumorsko žarišče, veliko 0,3 mm (Slika 4).

Hipertiroksinemija je vztrajala 14 dni po posegu (Slika 5). Šestnajsti dan po posegu je bila serumska vrednost TSH 6,49 mE/L, prosti T₃ 3,44 pmol/L in prosti T₄ 7,98 pmol/L. Uvedena je bila nadomestna terapija z levotiroksinom 50 mcg na dan.

Ob kontroli konec oktobra 2015 je bil TSH 59,80 mE/L, prosti T₃ 2,86 pmol/L in prosti T₄ 9,54 pmol/L. Odmerek levotiroksina je bil povišan na 100 mcg na dan. Konec novembra 2015 je bil serumski TSH 11,10 mE/L, prosti T₃ 4,87 pmol/L in prosti T₄ 24,00 pmol/L. Odmerek levotiroksina je bil korigiran na 125 mcg/dan. Ob tem so se vrednosti prostega T₃, prostega T₄ in TSH normalizirale.

Bolnik prihaja na kontrole v spremstvu soproge. S pomočjo lahko hodi na krajših razdaljah. Še vedno ima atrijsko fibrilacijo in je kardialno kompenziran. Antikoagulacijsko zdravljenje nadaljuje, medtem ko amiodarona ne jemlje več. O njegovi ponovni uvedbi pa se bo odločalo v primeru proženja ICD. Spreminjanje vrednosti ščitničnih hormonov glede na zdravljenje je prikazano na Sliki 5.



Slika 5: Spreminjanje serumskih vrednosti TSH, prostega T3 in prostega T4 glede na zdravljenje.

Razpravljanje in zaključek

Med najpogostejšimi neželenimi učinki amiodarona so motnje v delovanju ščitnice. V prikazanem primeru je uporaba amiodarona povzročila hipertirozo, ki se je sprva normalizirala po ukinitvi antiaritmika in zdravljenju s tirostatikom. Glede na klinično sliko in odgovor na zdravljenje s tirostatikom bi v tem primeru lahko šlo za z amiodaronom povzročeno hipertirozo tipa 1, vendar tega ne moremo dokazati. Ob ponovni uvedbi amiodarona pa hipertiroze ni bilo mogoče obvladati drugače kot s totalno tiroidektomijo, po kateri je bila histopatološko dokazana z amiodaronom povzročena hipertiroza tipa 2.

Pri bolniku je šele odstranitev ščitnice odpravila hipertirozo; hkrati pa je to edina metoda, ki privede do hitre korekcije hormonskega stanja in kjer ob morebitnem ponovnem zdravljenju z amiodaronom ni nevarnosti, da se ponovi hipertiroza. Ob tem je potrebno

upoštevati, da je metoda prve izbire pri zdravljenju z amiodaronom povzročene hipertiroze tipa 2 medikamentno zdravljenje s peroralnimi glukokortikoidi, ne pa totalna tiroidektomija, saj je pri bolnikih s hipertirozo povečano tveganje za pojav zapletov ob posegu, kot so na primer prekatne aritmije (4). Po drugi strani pa je totalna tiroidektomija učinkovita in varna metoda zdravljenja pri tisti izbrani skupini bolnikov z amiodaronom povzročene hipertiroze tipa 2, pri katerih glukokortikoidi v visokih odmerkih niso uspešni in ko je nujno neprekinjeno zdravljenje z amiodaronom, saj bi z ukinitvijo lahko prišlo do življenja ogrožajočih zapletov (4,5).

Pred uvedbo zdravljenja z amiodaronom je smiselna ocena funkcijskega in morfološkega stanja ščitnice v tirološki ambulanti. Ob uvedbi pa so zaradi pogostih motenj v delovanju ščitnice potrebne redne kontrole serumskega TSH pri osebnem zdravniku. V primeru normalne ščitnice se kontrole TSH izvajajo na 6 mesecev, napotitev k tirologu pa je

potrebna le pri spremembi funkcijskega stanja ščitnice. Pri bolnikih z evtirotičnim ali hipotirotičnim Hashimotovim tiroiditisom amiodaron ni kontraindiciran, vendar so potrebne pogostejše kontrole TSH pri osebnem zdravniku, in sicer na vsake 3 mesece. Če je prisotno avtonomno delovanje ščitnice, je amiodaron kontraindiciran, uporaba pa je mogoča šele po uničenju avtonomnega tkiva z I-131. Prisotnost golše s hladnimi nodusi ni kontraindikacija za uved-

bo amiodarona. Serumski TSH se kontrolira na 6 mesecev. Če se hipertiroza pojavi ob zdravljenju z amiodaronom, je ta v nadaljevanju kontraindiciran (7). Redne kontrole so ravno tako pomembne po odstranitvi ščitnice, saj ta vodi v hipotirozo, pri čemer je potrebno upoštevati, da ta ne nastopi takoj po tiroidektomiji, ampak lahko povišane serumske vrednosti ščitničnih hormonov vztrajajo tudi več dni (v našem primeru 14 dni) po posegu.

Literatura

1. Cordarone. Auckland: Drugsite Trust; c2000–2016 [cited 2016 Jan 09]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/cordarone.html>.
2. Cordarone 200 mg tablete SmPC. Ljubljana: Centralna baza zdravil; c2012–2014 [cited 2016 Jul 03]. Available from.: <http://www.cbz.si/si>.
3. Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;52:21–33.
4. Hashimoto K, Ota M, Irie T, Takata D, Nakajima T, Kaneko Y, et al. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. *Case Reports in Endocrinology*. 2015;2015:1–6.
5. Barvalia U, Amlani B, Pathak R. Amiodarone-Induced Thyrotoxic Thyroiditis: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Case Reports in Medicine*. 2014;2014:1–6.
6. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: A review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(7):421–4.
7. Zaletel K, Gaberšček S, Hojker S. Obremenitev z jodom in ščitnica. *Zdrav Vestn*. 2000;69:449–52.