

Amiodaron: dobrý sluha, zlý pán.

Kazuistika amiodaronem indukované tyreotoxikózy s fatálním koncem

Viktor Talafa¹, Ondřej Zela¹, Dalibor Pastucha², Petra Šrubařová¹

¹Interní oddělení nemocnice ve Frýdku Místku, p. o.

²ReFit Clinic, s. r. o., Olomouc a Ústav rehabilitace lékařské fakulty Ostravské univerzity

V naší kazuistice poukazujeme na komplikaci léčby amiodaronem – indukovanou tyreotoxikózu 2. typu (AIT), která skončila fatálně. Konkrétně pojednáváme o 79letém pacientovi, který byl léčen amiodaronem pro paroxysmální fibrilaci. AIT se u něho projevila velmi netypicky, a to změnou psychického stavu a kvalitativní poruchou vědomí s projevy srdečního selhání ústícího do zástavy oběhu. Byla provedena úspěšná kardiopulmonální resuscitace (KPCR) s napojením na umělou plicní ventilaci (UPV). Od začátku jsme podávali agresivní kombinovanou tyreostatickou terapii spolu s kortikoidy. I přes adekvátně vedenou terapii nedošlo ke klinické ani laboratorní remisi a nadále trvaly známky tyreotoxikózy. Proto byla z vitální indikace provedena totální tyreoidektomie (TTE) s tracheostomií (TS). Po dosažení eufunkce hormonální substituce. V dalším průběhu hospitalizace došlo k řadě komplikací. Dominují recidivující nozokomiální pneumonie v rámci UPV. Laboratorně bylo dosaženo eutyreózy, avšak po úspěšném odpojení od ventilátoru a odtlumení zůstává porucha vědomí na úrovni perzistentního vegetativního stavu (PVS). V průběhu dlouhodobé intenzivní péče dochází k postupnému vyčerpání biologických rezerv s rozvojem multiorgánového selhání, které končí po 72denní hospitalizaci smrtí pacienta.

Klíčová slova: amiodaron, hypertyreóza, tyreotoxická krize, tyreostatika.

Amiodaron: a good servant, but a bad master. Case report of amiodarone induced thyrotoxicosis with fatal outcome

The case report showcases a complication of amiodarone treatment – type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) with a fatal outcome. A 79-year old patient was being treated with the culprit drug for paroxysmal atrial fibrillation. The treatment was complicated by an atypical clinical presentation of AIT with altered mental status, qualitative change of consciousness and heart failure resulting in cardiac arrest. A successful CPR was performed and the patient was put on mechanical ventilation. An aggressive course of thyrostatic treatment along with corticosteroids was started early on. Due to little to no clinical or laboratory response an urgent thyroidectomy with tracheostomy was performed as a last resort. Having at last reached euthyroid state, the thyroid hormone replacement therapy was started. A series of post-operative complications emerged including relapsing ventilator-associated pneumonia. The patient was ultimately weaned off the ventilator support and sedation but deep impairment of consciousness persisted (persistent vegetative state). Subsequent prolonged intensive care led to progressive deterioration of overall condition and multiple organ dysfunction syndrome developed. Death occurred after a total of 72 days of hospital stay.

Key words: amiodarone, hyperthyreosis, thyrotoxicosis, thyreostatics.

Úvod

Amiodaron je znám již více než 50 let. Jedná se o jodovaný derivát benzofuranu a klasicky

se řadí mezi antiarytmika III. třídy dle Vaughn-Williamse. Je však antiarytmikem s multifunkčním působením. Působí prostřednictvím účinku

na draslíkové, sodíkové a kalciové kanály, má však i alfa a betalytické účinky (1). Snížením draslíkového toku prodlužuje depolarizaci komor

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Viktor Talafa, Ph.D., vtalafa@email.cz
Interní oddělení nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.
E. Krásnohorské 321, 738 01 Frýdek-Místek

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(3): 33–36
Článek přijat redakcí: 22. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2016

a akční potenciál kardiomyocytu (třída III.). Ve středních dávkách má schopnost blokovat alfa a beta adrenergní receptory (třída II.) a taky v malé míře ovlivňuje i blokaci sodíkových kanálů (třída I.). Dále snižuje automacii sinusového uzlu a atrioventrikulární junkce s prodloužením atrioventrikulárního vedení (2).

Začátkem 60. let minulého století byl primárně používán jako lék na anginu pectoris, až později v roce 1986 se začal používat jako antiarytmikum (3). V dnešní moderní kardiologii a intenzivní péči se jedná o naprosto nepostradatelný lék. Existují důkazy o vlivu na snížení kardiovaskulární mortality (studie: CAMIAT, ATMA atd.), rovněž snižuje riziko náhlé srdeční smrti (studie BASIS, PAT, EMIAT atd.) (2). Má vysokou účinnost v léčbě jak komorových, tak i supra-ventrikulárních arytmií, proto se také hojně využívá v rámci KPCR a v přednemocniční péči při jejich výskytu. Další výhodou jeho působení je snížení spotřeby kyslíku v myokardu s poklesem periferní cévní rezistence. Z jeho farmakokinetického profilu je důležité zdůraznit, že plazmatická hladina dosahuje maxima za 3–7 hodin po p. o. podání. Biologická dostupnost je prakticky 100% z podané dávky a více než 99% se váže na sérové proteiny. Z tohoto jasně vyplývá jeho výrazně dlouhý biologický poločas, který se běžně uvádí mezi 20–60 dny (4).

Kromě výše popsaných nenahraditelných výhod má však bohužel také spoustu nežádoucích účinků. Indikace jeho podávání proto patří do ruky zkušeného lékaře kardiologa nebo intenzivisty, který zná i všechna úskalí této terapie. Tyto plynou z jeho různorodého mechanismu účinku na lidský organizmus. Nejčastější závažné nežádoucí účinky amiodaronu zde přehledně uvádím (zdroj: portál Medscape–Drug info) (5):

1. tyreopatie,
2. intersticiální pneumonie,
3. akumulace korneálních depozit,
4. dermatologické abnormality,
5. hepatopatie,
6. neurologické komplikace,
7. gastrointestinální obtíže.

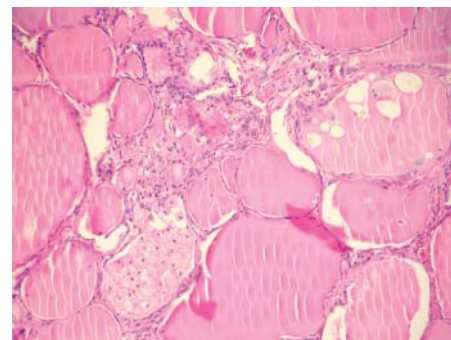
Cílem tohoto sdělení je popis kazuistiky amiodaronem indukované tyreopatie.

Popis případu

Jedná se 79letého pacienta s anamnézou paroxyzmální fibrilace síní (FS), arteriální hyperten-

ze a diabetu mellitu 2. typu (DM). Pro paroxyzmální FS byl léčen od července 2011 antikoagulační léčbou warfarinem a amiodaronem. V mezidobí podstupoval pravidelné kontroly na kardiologické ambulanci s monitorací antikoagulace. Po nasazení amiodaronem se drží sinusový rytmus, který je potvrzen i 24hodinovou monitorací EKG. Na podkladě tohoto faktu byla v červnu 2012 antikoagulační léčba ukončena s pokračováním antiagregace. V mezidobí byly prováděné kontroly hormonů štítné žlázy (HŠŽ) s konstatováním eutyreózy. Na poslední ambulanci kontrole v červnu 2013 byly HŠŽ také v normě (TSH 2,46 mU/l, fT4 20,1 pmol/l, fT3 4,44 pmol/l). Další kardiologická kontrola byla naplánovaná na leden 2014. Avšak koncem prosince 2013 kolem třetí hodiny ráno byl pacient přivezen rodinou na interní příjmovou ambulanci (IPA) nemocnice ve Frýdku-Místku pro zhoršení stavu. Dle rodiny se uplynulý týden choval neadekvátně, poslední den byl dezorientovaný a nedalo se s ním domluvit. Stav vrcholil synkopou se spontánní regresí stavu vědomí, proto pacienta přivezli akutně. Na IPA dominovala kvalitativní porucha vědomí s dezorientací ve všech kvalitách, psychomotorický neklid a agitovanost. Byl vulgární vůči ošetřujícímu personálu i rodině. Dle sdělení rodiny takový nikdy předtím nebyval. Fyzikální vyšetření bylo kromě výše popsaného bez nápadností. Oběhově i tlakově byl stabilní (TK 145/80 mmHg, srdeční akce nepravidelná 125/min), byl bez teploty. Ve fyzikálním nálezu byly vyjádřené známky lehké dehydratace. Na EKG byla zaznamenána recidiva FS s rychlou odpovědí komor. Bylo provedeno akutní nativní CT mozku, které bylo bez verifikace čerstvých ložiskových změn. Patrná byla pouze mozková atrofie, známky arteriosklerotické encefalopatie a starší lakunární infarkty v oblasti bazálních ganglií oboustranně. Byla odebrána moč k toxikologickému vyšetření, které vyloučilo akutní intoxikaci. Hladina etanolu v krvi byla taky nulová. V diferenciální diagnostice byl zvažován i podíl abstinčního syndromu, dle rodiny byl však pacient bez chronického abúzu etanolu. V základním laboratorním obraze nebyla významnější patologie. Pacient byl hospitalizován na monitorovaném lůžku interního oddělení v 5 hodin ráno s pracovní diagnózou: kvalitativní porucha vědomí s hyperaktivním deliriem nejasné etiologie. Podaná sedativa byla bez odezvy, progredoval psychomotorický neklid, proto byl pacient v 8 hodin ráno stejného dne převzat na JIP. Zde bylo doplněno vyšetření HŠŽ s nálezem tyre-

Obr. 1. Difuzní koloidní struma s regresivně-destruktivními změnami



otoxikózy (**TSH pod 0,01 mU/l, fT4 86,6 pmol/l, fT3 11,74 pmol/l**). Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPO-Ab) a proti tyreoglobulinu (Tg-Ab) byly negativní. Vzhledem k dlouhodobé expozici amiodaronu (29 měsíců) bez předešlé anamnézy tyreopatie jsme stav zhodnotili jako amiodaronem indukovanou tyreotoxikózu (AIT) II. typu. Na JIP byla pacientovi od začátku podávaná vysokodávkovaná tyreostatická léčba (propylthiouracil v dávce 600 mg/den p. o.), dále betablokátor (metoprolol 200 mg/den p. o.) a kortikoidy (hydrokortizon 300 mg/den i. v.). Pro trvajícím hyperaktivním deliriem byla kontinuálně intravenózně podávána sedativa a neuroleptika (klonazepam a chlorpromazin). Preventivně byla nutná kurtace horních i dolních končetin. Pro riziko aspirace byla zavedena nazogastrická sonda k aplikaci enterální výživy, megadávky tyreostatik a betablokátoru. Třetí den hospitalizace v ranních hodinách došlo náhle k progresi stavu s hlubokou poruchou vědomí, bradykardií, apnoickými pauzami s hyposaturací a s následnou bradykardií. Ihned byla zahájena kardiopulmonální resuscitace (KPCR), podpora oběhu analeptiky, byla provedena orotracheální intubace a pacient byl napojen na umělou plicní ventilaci. Celková délka KPCR s obnovením oběhu trvala cca 30 minut. Dále byla zajištěna centrální vena, kterou byla provedena aplikace masivní tekutinové resuscitace krystaloidy. Pro hypotenzi byla nutná podpora oběhu střední dávkou noradrenalinu. Ihned po KPCR bylo doplněno kontrolní EKG, které bylo proti vstupnímu vyšetření bez vývoje, trvala FS. Bedside echokardiografie vyloučila akutní masivní plicní embolii a potvrdila systolickou dysfunkci levé komory srdeční s její dilatací, což svědčí pro akutní srdeční selhání. V rámci poresuscitační péče byla zahájena řízená hypotermie formou povrchového fyzikálního chlazení termodekou, podáváním chlazených infuzí s proplachy močového měchýře chladnými

roztoky za kontinuální monitorace teploty jícno-
vým čidlem s cílem dosažení teploty těla 34,5 °C.
Etiologicky jsme stav zhodnotili jako AIT II. typu
s hyperaktivním deliriem a akutním srdečním
selháním ústícím do zástavy oběhu. Byl doplněn
ultrazvuk štítné žlázy, která byla bez ložiskových
změn, Doppler flow byl bez signálu. Řízená hy-
potermie probíhala 24 hodin, poté byla ukončena
s následným rozvojem teplot, vstupně odebrané
hemokultury byly bez průkazu patogenu. Pro
signifikantní elevaci CRP (184,3 mg/l), presepsinu
(1 261 ng/l) byla empiricky nasazena širokospektrá
antibiotika (ATB) (imipenem/cilastatin v dávce
500 mg co 6 hodin). Sedmý den od přijetí byla
provedena konzultace endokrinologa s dopo-
ručením kombinované tyreostatické léčby, proto
došlo k titraci dávek propylthiouracilu (450 mg/
den) a thiamazolu (30 mg/den), dále jsme pokračovali
v terapii hydrokortizonem (300 mg/den).
Na JIP kompletní přístup v rámci intenzivní
péče (UPV, kombinovaná nutrice, parenterální
a enterální, kontinuální podávání inzulínu atd).
V průběhu hospitalizace se opakovaně vyskytly
nozokomiální infekce v oblasti dolních dýchacích
cest (ventilátorová pneumonie) a močového
traktu polyrezistentními kmeny (*Pseudomonas
aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL). Po 17
dnech hospitalizace, i přes kombinovanou ty-
reostatickou léčbu ve výše uvedeném vysoko-
dávkovém schématu, trval laboratorní obraz ty-
reotoxikózy (TSH pod 0,01 mU/l, fT4 74,4 pmol/l,
fT3 5,84 pmol/l). Vzhledem k tomuto faktu jsme
se ve spolupráci s endokrinologem a otorinolaryngologem
rozhodli pro totální tyreoidektomii (TTE) a tracheostomii.
Operační výkon jsme provedli 18. den hospitalizace, byl bez komplikací.
Byly odstraněny oba dva laloky štítné žlázy a odeslány
k histologickému vyšetření. Po obarvení resekátu
hematoxylin-eosinem byl patrný obraz difúzní koloidní
strumy s regresivními změnami (obr. 1). Již za tři dny
od TTE byl patrný významný pokles fT4 (40,3 pmol/l)
i fT3 (1,76 pmol/l). Pátý pooperační den (PD) bylo
nutné řešit masivní krvácení z operační rány na krku
s nutností hemoterapie krevními transfuzemi a čerstvou
mraženou plazmou. Akutně byla provedena revize se
zástavou krvácení. Dále byl průběh bez lokálních
komplikací. Šestý den po TTE se normalizovalo fT4
(16,8 pmol/l) a fT3 již nižší (1,24 pmol/l). Nasadili
jsme substituční dávku (Euthyrox 100 µg/den),
kterou jsme pokračovali do 16. PD, kdy byl za-
znamenán pokles HŠŽ do lehké hypotyreózy fT4

(11,6 pmol/l) a fT3 (0,86 pmol/l), bylo provedeno
navýšení substituce euthyroxem na 175 µg/den.
Tato dávka dále udržovala eutyreózu. Po zvládnutí
všech zánětlivých komplikací jsme se 33. den hos-
pitalizace rozhodli k zahájení procesu odpojení od
ventilátoru. Tento však probíhal velmi obtížně. Na
redukci analgosedace pacient reagoval vegeta-
tivním neklidem a neefektivní ventilační aktivitou.
Nakonec se po třech týdnech podařilo pacien-
ta odpojit od umělé plicní ventilace s úplným
vysazením analgosedace a obnovou adekvátní
spontánní ventilace. Výsledný stav vědomí však
zůstával na úrovni perzistentního vegetativního
stavu. V dalším průběhu dominovala dlouhodo-
bá intenzivní ošetrovatelská péče. Nutrice byla
zajištěna perkutánní gastrostomií. I v této fázi
léčby jsme nadále řešili recidivující nozokomiální
infekty dolních cest dýchacích a urotraktu výše
uvedenými polyrezistentními kmeny. Postupně
ale docházelo k vyčerpání biologických rezerv
organizmu i dalších možností intenzivní péče
a pacient 72. den hospitalizace na JIP zemřel.

Diskuze

Amiodaron ovlivňuje štítnou žlázu dvěma
mechanizmy. Jednak přítomností enormně vel-
kého množství jodu, jedna jeho tableta o síle
200 mg ho obsahuje 75 mg. To odpovídá 750
tabletám léku Jodid 100, který obsahuje 100 mcg
jódu a běžně se k jeho substituci používají 1–2
tablety (100–200 mcg/den). Druhým mecha-
nizmem je přímý cytotoxický vliv amiodaronu
na buněčné membrány. Vlivem těchto dvou
mechanizmů dochází ke změnám v regulaci
produkce hormonů štítné žlázy. Po započetí
léčby amiodaronem dochází v prvních třech
týdnech vlivem výrazně zvýšeného přísunu jo-
du k inhibici hormonální syntézy, následně se
produkce obnovuje a v některých případech
dokonce zvyšuje (3). Z tohoto vyplývají násle-
dující nežádoucí účinky na štítnici:

1. amiodaronem indukovaná hypotyreóza (AIH),
2. amiodaronem indukovaná tyreotoxikóza (AIT).

Vzhledem k výše popsaným mechanismům
rozdělujeme dva typy AIT:

AIT I. typu – vzniká u osob s anamnézou ty-
reopatie. Buď se jedná o autoimunitní postižení
štítné žlázy, nebo o tyreoidální autonomii, která
se projeví až po podání amiodaronu. Klinicky

se tyreopatie doposud nemusela vůbec pro-
jevit. Jedná se o podmíněnou tyreopatii, a to
takzvaným mechanismem „jod basedow“, kdy
se vysokým přívodem jodu potencuje novotvor-
ba hormonů v autonomní tkáni (6).

AIT II. typu – vzniká v dosud zdravé tkáni,
a to přímým cytotoxickým účinkem amiodaro-
nu na tyreocyty, který způsobí rozpad folikulů
s uvolněním velkého množství tyreoidálních
hormonů do cirkulace (6). Jedná se o stejný
mechanismus poškození jako u pneumonitidy
nebo hepatopatie indukované amiodaronem.
Tento typ se nazývá destruktivní. Klinický obraz
je stejný jako u klasické hypertyreózy a labora-
torně jsou výrazně pozitivní známky zánětu.
Charakteristickým znakem tohoto postižení je
normální perfuze při dopplerovském vyšetření
a nepřítomnost strumy. Histologicky nalezně-
me různý stupeň destrukce folikulů. V labora-
torním obraze jsou negativní protilátky proti
tyreoglobulinu, tyreoperoxidáze a tyreotrop-
ním receptorům (TSH). Jejich pozitivita se může
později objevit v důsledku sekundární iniciace
autoimunitního procesu. V případě, že se objeví
protilátky proti TSH receptorům, tak tyto obvykle
nemají stimulační aktivitu a nejsou vlastní příči-
nou AIT (7).

Vzhledem k výrazně dlouhému biologické-
mu poločasu amiodaronu způsobené kumulací
jódu ve štítné žláze a tukové tkáni mají obě
AIT protražovaný průběh a špatně reagují na
tyreostatickou terapii (8). Téměř vždy je nutná
hospitalizace pacienta a podávání vysokých
dávek tyreostatik. Laboratorní a klinická od-
pověď na zahájenou léčbu nastupuje typicky
s delší latencí, proto se s výhodou podávají
tyreostatika s rychlejším nástupem účinku (thia-
mazol). U AIT II. typu jsou účinné kortikoidy,
které zabraňují destrukci folikulů s vyplave-
ním již vytvořených hormonů, což neovlivňuje
tyreostatika. Při závažném průběhu je nutná
kombinace tyreostatik. Ohledně AIT I. typu
je v literatuře opakovaně zmiňovaná dobrá
odezva na léčbu perchlorátem (chloristanem)
draselným (KClO₄) v kombinaci s thiamazolem.
Toto účinně zablokuje transport jódu z celotě-
lových zásob směrem intratyreoidálně (9). Velmi
často se jedná o kombinaci AIT I. a II. typu, proto
někteří autoři doporučují zahájit kombinova-
nou tyreostatickou léčbu hned od začátku
a v případě, že nedochází k adekvátní hormo-
nální supresi, tak s odstupem pár týdnů do

kombinace přidat kortikoidy. V případě, že se jedná od začátku o těžký průběh, je vhodné tuto trojkombinaci podávat hned (10). Většina pacientů je po dosažení eufunkce indikovaná k totální tyreoidektomii (TTE). Jsou však možné i dlouhodobé farmakologicky navozené remise. Pro významnou akumulaci jódu ve štítné žláze nelze použít léčbu radiojódem, tuto lze aplikovat až po úplné eliminaci jódu z organismu, což může trvat měsíce, ale i roky. Opětné podání amiodaronu z kardiologické indikace je možné až po provedení TTE (11).

Vzhledem k výše uvedenému je nutné u podávání amiodaronu dodržovat doporučené postupy, které vycházejí z doporučení České endokrinologické společnosti. U každého pacienta je žádoucí před zahájením terapie zjistit, jestli netrpí na tyreopatii on nebo někdo z jeho příbuzných. Laboratorně vyšetříme hodnotu TSH, lépe i fT4. V akutních případech, kdy se amiodaron podává neodkladně intravenózně, je potřeba toto laboratorní vyšetření doplnit s odstupem s vědomím, že výsledek vyšetření bude již s velkou pravděpodobností modifiková-

ván. Pokud je pozitivní anamnéza nebo patologický laboratorní nález, je nutné před podáním léku podrobnější endokrinologické vyšetření. V případě normálního laboratorního nálezu je toto vyšetření nutno opakovat jednou za tři až šest měsíců, a to i rok po vysazení, protože tyreopatie se mohou objevit s latencí několika měsíců (12, 13). V průběhu léčby je nutné sledovat i možné klinické příznaky tyreotoxikózy (váhový úbytek, hypertermie, insomnie, palpitace, dušnost atd.).

Závěr

Závažné formy AIT nejsou tak vzácné (incidence 5%). Vzhledem k jejich časté rezistenci k podávané léčbě však ohrožují pacienty na životě. Pokud zvažujeme léčbu amiodaronem, je důležité zjistit, jestli pacient netrpí nějakou formou tyreopatie. Pokud možno nepodávat amiodaron osobám s anamnézou jakékoliv tyreopatie. Pokud je tato léčba z kardiologické indikace nutná, tak pravidelně monitorujeme klinický stav pacienta a laboratorní nález TSH a lépe i fT4. V případě, že k jejímu rozvoji do-

jde, amiodaron okamžitě vysadíme. Nasadíme tyreostatika s rychlým nástupem účinku (thiamazol). V případě závažného průběhu pacienta hospitalizujeme a podáváme dvojkombinaci tyreostatik spolu s kortikoidy hned od začátku (10). Nemocné, kteří potřebují pokračovat v léčbě amiodaronem a je u nich riziko recidivy tyreotoxikózy, indikujeme tyreoidektomii nebo po kompletní eliminaci jódu z organismu léčbu radiojódem. Prognóza pacientů se závažným průběhem AIT je nepříznivá.

Autoři předkládají kazuistiku pacienta s AIT II. typu se závažným průběhem, primárně atypickou manifestací hyperaktivním deliriem a dále srdečním selháním rychle ústícím do zástavy oběhu i přes adekvátně vedenou léčbu vysokými dávkami tyreostatik v dvojkombinaci spolu s kortikoidy a správným načasováním TTE z vitální indikace. Náš případ se shoduje s velkou většinou kazuistik v dostupné literatuře v tom smyslu, že pacienti s AIT velmi špatně reagují na adekvátně vedenou léčbu, na které často nedochází ke klinické ani laboratorní odezvě (8).

LITERATURA

1. Katzung BG. Základní & klinická farmakologie, H&H, 1994: 211 s.
2. Hrczková Y, Sarapatková H, Lukl J. Interní medicína pro praxi 6 /2005.
3. Iudica-Souza C, Burch HB. Amiodarone – induced thyroid dysfunction, *The Endocrinologist*, 1999; 9: 216–227.
4. Jiravská G, Jiravský O, Vavra P, Branny M. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 171–174.
5. <http://www.medscape.com/druginfo/>
6. Zamrazil V, Nemeč J. Vliv amiodaronu na štítnou žlázu. In:

- Starka et al. *Aktuální endokrinologie*. Praha, Maxdorf-Jessenius, 1999: 415–424.
7. Sato K, Yamazaki K, Kanaji Y, et al. Amiodarone induced thyrotoxicosis associated with thyrotropin receptor antibody. *Thyroid* 1998 8: 1123–1126.
8. Farwel AP, Abend SL, Huang SKS, et al. Thyroidectomy for amiodarone induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990 11: 1526–1528.
9. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis. A difficult challenge: results of a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 2930–2933.
10. Erdogan MF, Gulec S, Tutar E, et al. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 2003; 13: 205–209.
11. Jiskra J, Limanova Z. *Česká geriatrická revue* 3/2003.
12. Bouvy ML, Heeridink ER, Hoes AW, et al. Amiodarone induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 601–606.
13. Caron P. Effects of amiodarone on thyroid function. *Prese Med* 1995; 24: 1747–1751.