**Wstęp:**

Amiodaron (AMIO) jest jednym z najpowszechniej stosowanych leków antyarytmicznych [1]. AMIO należy do III klasy leków antyarytmicznych, po raz pierwszy opisany około 40 lat temu, jako lek rozszerzający naczynia wieńcowe [1]. Jego właściwości antyarytmiczne zostały poznane w roku 1968, zaś FDA zatwierdziła lek do stosowania w nawracających, zagrażających życiu komorowych zaburzeniach rytmu serca w roku 1985 [2,3]. Aktualnie AMIO jest stosowany w wielu arytmiach, zarówno komorowych, jak i nadkomorowych, mimo, że zalecenia FDA nie zmieniły się od 1985 r.

1. **Wpływ AMIO na funkcję tarczycy i metabolizm hormonów tarczycowych.**
2. ***Nadmiar jodu.***

AMIO jest pochodną benzofuranu, zawiera ok 37% jodu, zaś strukturalnie wykazuje duże podobieństwo do hormonów tarczycowych [4,5]. Pacjent, który otrzymuje dziennie standardową dawkę leku (200 mg) dostaje 75 mg jodu organicznego na dobę, co znacznie przewyższa zalecaną dobową podaż jodu (150-200 ug). Metabolizm leku powoduje, że każdego dnia uwalnia się około 6 mg wolnego jodu [6,7]. Nie jest jasne, czy AMIO samodzielnie, czy poprzez główny metabolit desethylamiodaron (DEA) wpływa na zmianę funkcji tarczycy. DEA powstaje w wyniku metabolizmu AMIO poprzez cytochrom P4503A (CYP3A), obydwie cząsteczki wykazują długi okres półtrwania, pomiędzy 40–58 dni i 36–61 dni, odpowiednio [8-10]. Lek kumuluje się w wielu tkankach i narządach organizmu, takich jak: tkanka tłuszczowa, wątroba, płuca, rzadziej w nerkach, sercu, mięśniach szkieletowych, tarczycy i mózgu [11]. Zdrowa tarczyca odpowiada na nadmiar jodu zahamowaniem syntezy hormonów tarczycowych (efekt Wolff-Chaikoff). Następnie w prawidłowej tarczycy występuje efekt ucieczki od efektu Wolffa-Chaikoffa (*escape phenomena*).

1. ***Zahamowanie konwersji T4 do T3.***

Powszechnie wiadomo, że przynajmniej częściowo efekt AMIO na tarczycę wynika z działania odpowiednich dejodynaz [12,13]. AMIO hamuje dejodynację tyroksyny (T4) poprzez hamowanie aktywności 5-dejodynazy (D1 i D2). Prowadzi to do zmniejszenia powstawania trójjodotyroniny (T3) z T4, zmniejszenia usuwania odwrotnej T3 (rT3), a w konsekwencji kumulację rT3 [14].

1. ***Podobieństwo do T3.***

Budowa chemiczna AMIO i DEA jest podobna do struktury T3 i niektóre efekty leku mogą być wynikiem zahamowania transport hormonów tarczycowych przez błonę komórkową [15], i/lub bezpośredniego łączenia się z receptorem dla hormonów tarczycowych [16,17], prawdopodobnie również z zależnej od receptora tarczycowego (TR) transkrypcji genów [18]. Dodatkowo, DEA jest niekompetycyjnym inhibitorem wiązania receptora (TR) β z hormonem tarczycowym (T3) [19]. Opisane powyżej zjawiska są przyczyną występowania efektów podobnych do niedoczynności tarczycy u pacjentów leczonych AMIO i pozostających w eutyreozie, włączając w to przejściowy wzrost TSH w surowicy [20]. Leczenie AMIO zmniejsza ekspresję genów wrażliwych na hormony tarczycowe, powodując *down-regulation* genów mięśnia serca, takich jak SERCA2A (*sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase-2*), gen łańcucha ciężkiego miozyny (αMHC) oraz zwiększa aktywność βMHC. Wszystkie te zjawiska są obserwowane w niedoczynności tarczycy [21,22]. Dodatkowo zmniejszenie aktywności wątrobowego receptora dla LDL prowadzi do zwiększenia stężenia cholesterolu w surowicy krwi [23].

1. ***Destrukcja tyreocytów.***

AMIO i DEA mają również bezpośredni toksyczny efekt na komórki tarczycowe, chociaż nadmiar jodu *per se* może być także odpowiedzialny za cytotoksyczność [24].

1. **Zmiany stężeń hormonów tarczycowych podczas leczenia AMIO.**

TSH jest pierwszym hormonem, którego wartość zmienia się, jego wartości wzrastają w ciągu 48 godzin i osiągają średnio 2.7 razy wyższą wartość od normalnej około 10 dnia leczenia [25]. Od początku terapii pojawia się efekt Wolffa-Chaikoffa, co powoduje obniżenie stężenia T4 i T3, jednak później (około 2 tygodnie) zaczyna pojawiać się efekt ucieczki. Wtedy pojawia się wczesny wzrost stężenia T4, rT3 i wolnej frakcji T4, który osiąga szczyt po 10 tygodniu leczenia [11]. Przeciwnie, w tym samym czasie wartości T3 obniżają się. W ciągu 3 miesięcy leczenia ustala się stały poziom w surowicy krwi dla całkowitej i wolnej frakcji T4 oraz rT3, pozostają one w górnym przedziale normy lub nieznacznie podwyższone. Wartości T3 mają tendencję do utrzymywania się w dolnych granicach normy po 3 miesiącach leczenia, zaś TSH w górnym przedziale normy. Podczas przewlekłej terapii AMIO może pojawić się obniżenie wartości TSH [2] (Tabela 1).

Tabela 1. Zmiany stężeń hormonów tarczycowych u pacjentów w eutyreozie podczas terapii AMIO.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Stężenie hormonów w surowicy | Wczesne efekty (< 3 miesięcy) | Późne efekty (> 3 miesięcy) |
| FT4 and TT4 | ↑ 50%  | ↑ 20-40% od wartości podstawowych (może nieznacznie przekraczać normę) |
| T3 |  ↓15-20% | Pozostaje niskie/niskie prawidłowe  |
| TSH | ↑ 20-50%, przejściowy | Prawidłowe |

1. **Objawy uboczne przewlekłej terapii AMIO.**

Tabela 2. Objawy uboczne terapii AMIO.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Narząd  | Częstość  | Objawy uboczne |
| Endokrynne - tarczyca | 15-20% | Nieprawidłowe wyniki testów tarczycowych, niedoczynność, nadczynność  |
| Układ sercowo-naczyniowy | <10% | Bradykardia (5%), wydłużenie QT, bloki serca, rzadko (<1%) torsades de pointes |
| Układ oddechowy  | 1-17% | Lipoidowe zapalenie płuc (zwykle bezobjawowe), efekt toksyczny pod postacią pneumonitis (0.1-1.6%) (przewlekły kaszel, trudności z oddychaniem i nacieki śródmiąższowe w RTG), bardzo rzadko zespół niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS)  |
| Skóra  | ≤75% | Wrażliwość na słońce (25-75%), ciemnoszara pigmantacja (<10%), łysienie (<10%) |
| Wątroba  | ≤30% | Nieprawidłowości w testach wątrobowych (<30%), zapalenie wątroby, marskość (<3%) |
| Układ nerwowy  | 3-35% | Drżenie, problemy z pamięcią, poznawcze. Czuciowo-ruchowa polineuropatia (≤1%) zlokalizowana głównie dystalnie, zapalenie i neuropatia nerwu wzrokowego (≤1%) |
| Oczy  | ≤100% | Oczy (≤100%), mikrodepozyty rogówki (100%) - odwracalne po zakończeniu leczenia. Zapalenie i neuropatia nerwu wzrokowego |

Długotrwałe stosowanie AMIO może wiązać się z wieloma objawami ubocznymi (tabela 2) [26]. Większość pacjentów pozostaje w eutyreozie podczas leczenia AMIO, u około 15-20% rozwijają się zaburzenia funkcji tarczycy, które mogą przebiegać od postaci bezobjawowych do pełnoobjawowej choroby, zarówno niedoczynności indukowanej AMIO (AIH), jak i nadczynności tarczycy (AIT) [27]. Zaburzenia funkcji tarczycy mogą pojawić się w dowolnym momencie podczas leczenia [28]. Kontrola parametrów tarczycowych jest konieczna przed włączeniem leczenia, okresowo podczas leczenia oraz do 6-12 miesięcy po zakończonym leczeniu.

Należy również pamiętać o pozatarczycowych działaniach ubocznych AMIO (Tabela 2), ponieważ w szczególności powikłania płucne i wątrobowe mogą pogarszać przebieg AIT [29].

1. **Kontrola homonalna podczas leczenia AMIO.**

Podstawowe badania powinny obejmować:

* TSH i FT4 (i FT3, jeżeli konieczne)
* Przeciwciała przeciwtarczycowe anty-TPO i anty-TG
* USG tarczycy (US). Chociaż większość towarzystw endokrynologicznych nie zaleca rutynowego wykonywania badania USG, badanie to jest pomocne w krajach z dużą częstością występowania wola guzowatego, może również sugerować lub potwierdzić obecność autoimmunizacyjnej choroby tarczycy.

Pacjenci z obniżonym/zahamowanym TSH powinni mieć wykonane dodatkowe badania diagnostyczne – przeciwciała przeciw receptorowi dla TSH (TRAb) oraz scyntygrafię tarczycy [30]. U pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy spowodowaną obecnością toksycznego wola guzowatego lub chorobą Gravesa i Basedowa należy rozważyć ablację tarczycy (radiojod lub usunięcie tarczycy), przed rozpoczęciem leczenia AMIO, jeśli jest to możliwe. Podczas leczenia AMIO należy kontrolować funkcję tarczycy przynajmniej co 6 miesięcy. Zaleca się kontrolę funkcji tarczycy przed leczeniem AMIO oraz 1 miesiąc i 3 miesiące po włączeniu leczenia, następnie w trakcie trwania terapii AMIO w odstępach co 3-6 miesięcy. Nie jest zalecana kontrola przeciwciał przeciwtarczycowych w trakcie leczenia AMIO, ponieważ terapia AMIO nie wiąże się z pojawieniem się autoimmunizacyjnej choroby tarczycy.

1. **Nadczynność tarczycy indukowana AMIO.**

AIT występuje trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet [31]. AIT zwykle występuje po kilku miesiącach leczenia AMIO, ale może też wystąpić w ciągu kilku początkowych tygodni leczenia [32]. Początek AIT zależy od typu AIT, krótszy jest w przypadku typu 1 niż w typie 2 (patrz poniżej) [33]. Objętość tarczycy również wpływa na czas wystąpienia AIT [33]. Z powodu długiego okresu półtrwania AMIO, AIT może również pojawić się kilka miesięcy po zakończeniu leczenia [34]. Wyróżniamy dwa główne typy AIT. Typ 1 AIT występuje u pacjentów z wcześniejszą patologią tarczycy, taką jak wole guzowate czy utajona choroba Gravesa I Basedowa. U tych chorych nagłe obładowanie jodem spowodowane stosowaniem AMIO, może wyzwolić zwiększoną syntezę hormonów w gruczole tarczowym i wywołać jawną nadczynność tarczycy (efekt Jod-Basedow) [26].

Typ 2 AIT pojawia się u pacjentów z prawidłową lub nieznacznie powiększoną tarczycą I wynika bezpośrednio z toksycznego działania AMIO (lub jodu), wywołując zapalenie tarczycy z rozpadem [24]. Badanie histopatologiczne tkanki tarczycowej może potwierdzić obecność procesu zapalnego, nacieki histiocytów oraz włóknienie [35]. Zdarza się, że różnicowanie obu typów AIT jest trudne. W niektórych przypadkach oba typy AIT oraz patomechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie choroby mogą współistnieć u jednego chorego, taki typ nazywamy mieszanym lub niezdefiniowanym (Tabela 3).

W ciągu ostatnich 20 lat trend dotyczący występowania typów AIT zmienił się. Aktualnie typ 2 występuje częściej, jest to około 90% wszystkich przypadków AIT. Nie do końca znane są przyczyny tego stanu, należy wziąć pod uwagę fakt, że pacjenci kwalifikowani do leczenia AMIO są dokładnie badani w kierunku występowania chorób tarczycy w porównaniu do tego co było w przeszłości [35].

1. ***Kliniczne objawy AIT.***

Większość objawów AIT jest podobna do tych występujących nadczynności tarczycy o innej etiologii i obejmują spadek masy ciała, nietolerancję ciepła, męczliwość, osłabienie siły mięśniowej, biegunki, skąpe miesiączkowanie, nerwowość i kołatanie serca. Dodatkowo u chorych z AIT mogą występować następujące objawy:

* AIT często występuje u osób starszych, u osób tych może występować apatia, spadek apetytu czy depresja [36]. U chorych powyżej 60 roku życia, ponad 50% może mieć typowe objawy nadczynności tarczycy, przy czym dominuje spadek masy ciała.
* Nawrót lub zaostrzenie choroby serca lub arytmii podczas leczenia AMIO u chorych, u których wcześniej choroba serca była dobrze kontrolowana może być pierwszym objawem AIT [37,38].
* Wielu chorych z migotaniem przedsionków jest leczonych lekami przeciwkrzepliwymi, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Warfaryna hamuje syntezę czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, VII, IX i X). W nadczynności tarczycy farmakokinetyka warfaryny nie zmienia się, jednak zwiększa się degradacja czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, co nasila efekty działania warfaryny. Uważa się, że niewyjaśniona zwiększona wrażliwość na warfarynę oraz konieczność zmniejszenia jej dawki pozwala podejrzewać nadczynność tarczycy [39,40]. AMIO może wpływać na metabolizm warfaryny *per se*, niezależnie od nadczynności tarczycy; obecność zaburzeń genetycznych wpływających na metabolizm warfaryny (CYP2C9\*3/\*3, VKORC1\*3/\*3) może dodatkowo zwiększać ryzyko przedawkowania leku [41]. Leczenie warfaryną u chorych z AIT powinno być wprowadzane powoli, zaczynając od małych dawek leku.
* Niezależnie od stężenia hormonów tarczycowych, przebieg AIT może być skąpoobjawowy, szczególnie na początku choroby. Skąpoobjawowy przebieg choroby może być przyczyną pomyłek diagnostycznych. Przebieg taki wynikać może z fizjologicznego działania AMIO, takiego jak: antagonistyczny efekt na receptory β-adrenergiczne, hamowanie dejodynacji T4 do T3, blokada wiązania hormonów tarczycowych do receptora T3 w sercu.
* Z drugiej strony, AIT może charakteryzować się bardzo ciężkim przebiegiem, szczególnie u osób młodych, u których kliniczna manifestacja jest identyczna jak w przypadku spontanicznej nadczynności tarczycy [25,31,42]**.**
1. ***Różnicowanie nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem.***

Większość ośrodków wyróżnia dwa główne typy AIT, ponieważ ich leczenie I przebieg znacząco się różnią [42]. Niektóre ośrodki zalecają leczenie wszystkich chorych z AIT w ten sam sposób zaczynając od metimazolu (MMI) i sterydów; takie postępowanie wymaga sprawdzenia w różnych populacjach (np. odnośnie spożycia jodu). Zahamowane TSH i podwyższone FT4 oraz FT3 występują w obu typach AIT i nie różnicują typu choroby. Zwiększony (>4) stosunek T4/T3 jest bardziej charakterystyczny dla zapalenia tarczycy z rozpadem [43], ale nie jest istotnie pomocne w indywidualnych przypadkach chorych z AIT, ponieważ w chorobie tej FT4 jest zwykle wyższe od FT3 i wynika to z hamowania dejodynazy D1 [35]. Poszukiwanie typowych przeciwciał (szczególnie przeciwko receptorowi dla TSH) jest wskazane u pacjentów, u których podłoża choroby leży najpewniej choroba Gravesa i Basedowa [2]. Tylko 8% pacjentów z typem 2 AIT ma obecne przeciwciała przeciwtarczycowe w badaniach laboratoryjnych. U pacjentów w eutyreozie, z utajonym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, AMIO może wywołać proces rozpadu tarczycy, prowadząc do rozwoju typu 2 AIT [35,44]. Oznaczanie innych wskaźników, takich jak interleukina-6, białko C-reaktywne, tyreoglobulina nie jest użyteczne w praktyce klinicznej [45]. Wychwyt jodu (RAIU) zwykle jest niski w typie 1 AIT, ale może być prawidłowy lub podwyższony z powodu obecności autonomicznej tkanki tarczycowej. Przeciwnie, w typie 2 wychwyt jest bardzo niski lub całkowicie zahamowany z powodu rozpadu i zniszczenia tkanki tarczycowej [26]. Wyniki dotyczące RAIU różnią się zależnie od publikacji, prawdopodobnie z powodu różnic w kwalifikacji chorych do badań oraz obecności czynników wpływających na wychwyt jodu (np. spożycie jodu), co ostatecznie mogło wpłynąć na wyniki [44].

Ostatnio, scyntygrafia tarczycy z użyciem [99mTc]2-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) była proponowana jako badanie potencjalnie pomocne w różnicowaniu typów AIT [46]. W jednym badaniu stwierdzono obecność wychwytu znacznika w typie 1 AIT, co sugeruje nadczynność tkanki tarczycowej, podczas gdy w typie 2 nie stwierdzono obecności wychwytu MIBI; 4 pacjentów z nieokreślonym typem AIT miało również nieznaczny, przetrwały wychwyt MIBI oraz szybkie wypłukiwanie znacznika [46]. Mimo obiecujących wyników, badanie wymaga oceny na większej grupie chorych i nie jest jeszcze stosowane w praktyce klinicznej.

USG tarczycy często wykazuje obecność wola, obniżoną echogeniczność i/lub zmiany ogniskowe w typie 1 AIT, zaś w typie 2 AIT obraz tarczycy w badaniu USG jest zwykle prawidłowy lub może występować niewielkie wole. Jednak tradycyjna sonografia nie daje nam informacji dotyczących czynności gruczołu, zaś obecność wola/guzków nie zawsze przesądza o mechanizmie AIT. Ultrasonografia z użyciem Doppler’a może ujawnić prawidłowy/zwiększony przepływ (w gruczole nadczynnym) w większości przypadków AIT typu 1 lub zmniejszony/brak przepływu (rozpad gruczołu) w 2 typie AIT [ 47,48]. Ocena tarczycy w badaniu USG jest niezbędna dla prawidłowego rozpoznania.

Różnicowanie między oboma typami AIT jest ważne, ponieważ ma bezpośredni wpływ na postępowanie z chorym. Zastosowanie kilku narzędzi diagnostycznych poprawia różnicowanie AIT, ale niekiedy może być zawodne.

Tabela 3. Różnicowanie 1 i 2 typu AIT.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Typ 1 AIT | Typ 2 AIT |
| Obecność wcześniejszej patologii tarczycy | Tak | Nie (małe wole może być obecne)  |
| Mechanizm | Nadmierna produkcja hormonów tarczycowych (prawdziwa nadczynność tarczycy) | Destrukcja tarczycy (zapalenie tarczycy z rozpadem) |
| Występowanie | Cześciej obecne na terenie niedoboru jodu | Częściej obecne na terenach z wystarczającą podażą jodu |
| Okres przyjmowania amiodaronu | Zwykle krótszy (<1-2 lat) | Zwykle dłuższy (>2 lat) |
| Morfologia tarczycy | Wole wieloguzkowe lub rozlane  | Okazjonalnie małe wole  |
| Wychwyt jodu | Niski/prawidłowy/zwiększony  | Niski/brak |
| MIBI | Retencja znacznika w tarczycy | Brak wychwytu |
| Stosunek T4/T3 | Zwykle <4  | Zwykle >4 |
| Przeciwciała przeciwtarczycowe/TRAb | Obecne w chorobie Gravesa i Basedowa | Zwykle nieobecne |
| Samoistna remisja | Brak | Możliwa |
| USG tarczycy | Obecność guzków lub wole rozlane | Prawidłowa (hipoechogeniczna)/małe wole  |
| Badanie z użyciem Dopplera | Zwiększone unaczynienie | Brak unaczynienia  |
| Preferowany rodzaj terapii | Leczenie przeciwtarczycowe | Sterydy |
| Następowa niedoczynność tarczycy | Raczej nie | Możliwe  |
| Późniejsze leczenie choroby tarczycy | Prawdopodobne | Nie  |

1. ***Postępowanie w nadczynności tarczycy indukowanej amiodaronem***

AIT niesie za sobą trzy razy większe ryzyko ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych niż u osób w eutyreozie, z tego powodu najważniejsze jest szybkie włączenie odpowiedniego leczenia [38,49,50]. Decyzja dotycząca kontynuowania lub zaprzestania stosowania AMIO jest trudna i nie ma w tym względzie jednoznacznego konsensusu. Przy podejmowaniu decyzji z jednej strony należy brać pod uwagę pozytywny efekt AMIO na zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, z drugiej strony należy również pamiętać, że AMIO ma długi okres półtrwania (dlatego brak jest natychmiastowej poprawy w zakresie czynności tarczycy po jego odstawieniu), oraz dodatkowo zmniejsza on konwersję T4 do T3. Z tego powodu po odstawieniu AMIO może się pojawić zaostrzenie objawów sercowych oraz nasilenie objawów nadczynności tarczycy [38,51].

Istotne jest również, że DEA wiąże się z wewnątrzkomórkowym receptorem dla T3 i działa jako antagonista T3, stąd kontynuowanie stosowania AMIO i leczenie lekami przeciwtarczycowymi (ATDs) może być jedyną opcją u niektórych chorych [19].

1. **Typ 1 AIT**

Postępowanie w typie 1 AIT jest oparte na stosowaniu leków przeciwtarczycowych (ATD), szczególnie metamizolu (MMI), w celu blokowania syntezy hormonów tarczycowych [14,50,52]. U pacjentów leczonych AMIO, tarczyca zawiera ogromne ilości jodu i jest oporna na stosowanie ATD. Odpowiednio, bardzo duże dawki początkowe metamizolu (nawet do 60 mg/dobę) mogą być konieczne. Propylotiouracyl (PTU) kiedyś był lekiem szczególnie zalecanym, gdyż hamuje aktywność 5’dejodynazy. Ostatnio jednak, US FDA wydała ostrzeżenie dotyczące potencjalnego toksycznego działania PTU na wątrobę [53]. Pacjenci otrzymujący duże dawki MMI powinni być ostrzegani przed potencjalnymi działaniami ubocznymi, głównie dotyczącymi działania supresyjnego na szpik. Aby zwiększyć wrażliwość tarczycy i jej odpowiedź na tionamidy zaleca się stosowanie nadchloranu sodu lub potasu, który zmniejsza wychwyt jodu przez tarczycę, jest stosowany od 2-6 tygodni. Zaleca się stosowanie dawek nie większych niż 1g/dobę, co wystarcza. Stosowanie dawek nieprzekraczających 1 g / dobę jest wystarczające u większości pacjentów w celu zminimalizowania działań niepożądanych, zwłaszcza na nerki i szpiku kostny [7]. Glukokortykoidy są zalecane w ciężkich i mieszanych przypadkach.

Radykalne leczenie, poprzez zastosowanie leczenia radiojodem (z wyboru) lub zabieg operacyjny po uzyskaniu kontroli w typie 1 AIT jest zwykle zalecane. Termin leczenia zależy od ciężkości nadczynności tarczycy, odpowiedzi na leki, RAIU oraz zaleceń prowadzącego endokrynologa. Radykalne leczenie nadczynności tarczycy pozwala na ponowne włączenie AMIO, jeśli byłoby to konieczne, bez ryzyka nawrotu nadczynności tarczycy.

1. **Typ 2 AIT**

Jeżeli po stwierdzeniu wystąpienia AIT typu 2 AMIO nie jest kontynuowany to większość pacjentów uzyskuje eutyreozę w ciągu 3-5 miesięcy od zaprzestania stosowania leku [44,54]. Niektórzy pacjenci mogą przejść w niedoczynność tarczycy [54]. Typ 2 AIT może ulec samoistnemu wyleczeniu, dlatego niektórzy autorzy sugerowali, że kontynuowanie AMIO nie wpływa na skuteczność leczenia glikokortykoidami [55].Te ostatnie są konieczne u większości chorych z jawną nadczynnością tarczycy. Początkowa dawka prednisonu wynosi od 0.5 do 0.7 mg/kg masy ciała na dobę, dawka powinna być stopniowo zmniejszana i odstawiona zwykle po 3 miesiącach stosowania[2]. Odpowiedź na leczenie jest natychmiastowa, połowa pacjentów jest wyleczona w ciągu 4 tygodni [56]. W niektórych przypadkach odpowiedź na leczenie może być opóźniona, najpewniej w wyniku mieszanej etiologii choroby. Używając matematycznego modelu, można przewidywać pojawienie się eutyreozy po średnio 40 dniach leczenia [56]. Tionamidy nie są lekami pierwszego rzutu w typie 2 AIT, ponieważ mechanizm choroby nie jest zależny od zwiększonej syntezy hormonów. Ostatnie badania retrospektywne wśród chorych z typem 2 AIT pokazują, że po ok 6 tygodniach terapii więcej niż 85% pacjentów leczonych ATD było nadczynnych, w porównaniu do jedynie 24% leczonych prednizonem [57]. Dalsza obserwacja tych pacjentów jest konieczna, ponieważ choroba może nawrócić I leczenie będzie ponownie konieczne [14,50]. Do 17% pacjentów może rozwinąć niedoczynność tarczycy, zależny od rozległości i nasilenia rozpadu tarczycy [44]. W większości przypadków, biochemiczne i kliniczne ustępowanie tyreotoksykozy rozpoczyna się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii [52]. Kwas jopanowy jest doustnym związkiem kontrastowym stosowanym do badań radiologicznych z użyciem kontrastu, jego dodatkową cechą jest hamowanie aktywności dejodynazy 2. W wyjątkowych sytuacjach jest stosowany przez krótki czas w stanach nadczynności tarczycy w celu szybszej kontroli tyreotoksykozy [58]. Z powodu wystąpienia efektu ucieczki i nawrotu nadczynności tarczycy długoterminowe stosowanie kwasu jopanowego lub innych środków kontrastowych zawierających jod nie jest zalecane. Prednizon jest lekiem skuteczniejszym od kwasu jopanowego, ale może on być zastosowany w typie 2 AIT, jeśli potrzebna jest szybka kontrola choroby, jak to ma miejsce w sytuacji wskazań do pilnej tyreoidektomii [58].

1. **Mieszany/nieokreślony typ AIT**

W typie mieszanym/nieokreślonym AIT lub jeśli diagnoza jest niepewna uzasadnione jest rozpoczęcie terapii łączonej, Metamizolem w dawce 40-60 mg/dobę i prednizonem 40-50 mg/dobę, aby uniknąć opóźnienia w uzyskaniu eutyreozy. Wystąpienie szybkiej poprawy przemawia za typem 2 i powinno zostać rozważone odstawienie MMI. Słaba odpowiedź na leczenie wskazuje na typ 1 choroby. Wtedy zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu i kontynuowanie leczenia MMI. Wymagana jest ścisła obserwacja. Nadchloran, leczenie radiojodem (jeśli możliwe) lub zabieg chirurgiczny powinny zostać rozważone jeśli odpowiedź na prowadzone leczenie nie jest wystarczająca [59]. Indukowane jodem zapalenie tarczycy z rozpadem może wystąpić również u pacjentów z wolem, co czyni różnicowanie typu 1 od mieszanego/nieokreślonego bardzo trudnym. W tych przypadkach wielu ekspertów zaleca leczenie chorych z użyciem ATD i glukokortykoidów od samego początku [60].

Niektórzy eksperci obawiają się stosowania glikokortykosteroidów u pacjentów z chorobami serca dlatego zasugerowano rozpoczęcie terapii od tionamidów przez co najmniej miesiąc, a steroidy dołączyć tylko wtedy gdy odpowiedź na leczenie jest słaba lub nie występuje [61]. W naszej opinii strategia ta może okazać się szkodliwa u pacjentów z ciężkimi chorobami serca, u których czynność tarczycy powinna być niezwłocznie wyrównana.

1. **Opcje terapeutyczne u pacjentów z ciężką postacią AIT**
2. Plazmafereza.

Skuteczność plazmaferezy jest, oględnie mówiąc, kontrowersyjna [1] Procedura ta jest rzadko stosowana z powodu nietrwałych efektów i wysokich kosztów. Sugerowano, że plazmafereza może być skuteczna w sytuacji, gdy leczenie farmakologiczne nie przyniosło zadowalających efektów. Plazmafereza pozwala na szybkie usunięcie nadmiaru jodu i hormonów tarczycy z krwioobiegu. Plazmafereza może również odgrywać rolę przed tyreoidektomią u chorych z ciężką postacią AIT, którzy są oporni na intensywną terapię farmakologiczną, a być może również u pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia AMIO [62,63]. W naszej opinii, niestabilni hemodynamicznie chorzy mają złe rokowanie związane z zabiegiem plazmaferezy, szczególnie gdy niewydolność serca pogarsza się. Związane to jest ze zbyt długą ekspozycją na nadmiar hormonów tarczycy i innymi niepożądanymi działaniami AMIO, głównie z toksycznym wpływem na płuca. W Klinice Endokrynologii w Krakowie jeden chory z ciężką postacią AIT został poddany zabiegowi plazmaferezy i zmarł z powodu niewydolności oddechowej [64].

1. Całkowite usunięcie tarczycy.

Całkowite wycięcie tarczycy nie jest leczeniem pierwszego rzutu w AIT, szczególnie u pacjentów z ciężkimi chorobami serca . Jednak postępowanie to może okazać się konieczne u pacjentów opornych na inne sposoby leczenia [65-67]. Ostatnie badania wykazały, że całkowite wycięcie tarczycy może być przeprowadzone u pacjentów z AIT bez poważnych powikłań [68-71]. Pierret et al. [72 ] przeprowadzili 11 tyroidektomii u pacjentów z AIT: 9 pacjentów nie miało żadnych powikłań po planowej operacji, zaś 2 pacjentów wymagało operacji ratującej życie z powodu niewydolności wielonarządowej oraz powikłań sercowych. Bezpośrednie powikłania pooperacyjne wystąpiły w obu przypadkach [72]. Decyzja o kwalifikacji do zabiegu jest, dlatego do takiego postępowania kwalifikować powinien zespół złożony z doświadczonych endokrynologów , kardiologów i chirurgów. W naszej opinii, operacja nie powinna być opóźniana, jeśli pogarsza się stan hemodynamiczny pacjenta [72]. Całkowite wycięcie tarczycy, poprzez szybkie przywrócenie eutyreozy , może poprawić czynność serca i zmniejsza ryzyko zgonu u pacjentów z ciężką niewydolnością skurczową lewej komory [73 ]. W celu uzyskania lepszej kontroli nadczynności tarczycy przed operacją konieczne jest zastosowanie przez krótki okres kwasu jopanowego (w połączeniu z ATD) [58] lub wykonanie plazmaferezy. Aby uniknąć wyrzutu T3 po odstawieniu kwasu jopanowego należy kontynuować jego stosowanie przez 7-10 dni po operacji , szczególnie u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem hormonów tarczycowych przed operacją. Konieczne jest właściwe przygotowanie pacjentów z AIT do zabiegu za pomocą β-blokera i glikokortykosteroidów [65] . W naszej opinii, operacja jest bezpieczniejsza i bardziej skuteczna od plazmaferezy. Operacja może być konieczna, nawet we wczesnym stadium choroby, zwłaszcza w przełomie tarczycowym, gdy konieczne jest natychmiastowe wyrównanie czynności tarczycy i może uratować życie chorego. Bardzo ważne jest podjęcie decyzji o zabiegu w odpowiednim czasie. W Katedrze Endokrynologii w Krakowie przeprowadzono z sukcesem zabieg całkowitego wycięcia tarczycy w kilku przypadkach AIT zagrażających życiu, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne. Prowadzone było przedoperacyjne leczenie MMI dożylnie, nadchloranem sodu, glikokortykosteroidami parenteralnie oraz β -blokerem [64 ]. Operacja powinna być także wykonywana jako ostateczna forma terapii u pacjentów z podejrzeniem nowotworu tarczycy, wolem oraz z dużym uciskiem na tchawicę. Zaleca się, aby zabieg był przeprowadzony przez wykwalifikowanego chirurga oraz została dokonana dokładna przedoperacyjna ocena anestezjologiczna.

1. Leczenie radiojodem.

Terapia RAI nie jest zazwyczaj możliwa u pacjentów z AIT z powodu niskiego wychwytu jodu (RAIU) [2,74]. Niektóre badania pokazują jednak, że stosowanie RAI w tych przypadkach może czasami być uzasadnione, zwłaszcza u pacjentów z AIT o przewadze typu 1 [75]. Ponadto ostatnie badanie dotyczące 4 pacjentów z AIT typu 2 pokazuje, że pomimo niskiej wartości RAIU (< 4%), leczenie dużymi dawkami (29-80 mCi) RAI może przywrócić eutyreozę lub wywoływać niedoczynność tarczycy [76]. W Klinice Endokrynologii w Poznaniu leczono RAI chorych z AIT z niskim RAIU i żaden z leczonych pacjentów nie wymagał terapii RAI po raz drugi [75]. Wartości RAIU może zostać zwiększona poprzez podawanie rekombinowanego ludzkiego TSH u chorych z AIT typu 1 [77]. Podejście to może być ryzykowne, ponieważ rekombinowany ludzki TSH u tych chorych może spowodować wystąpienie trwałego wzrostu stężenia hormonów tarczycy w surowicy [78].

1. Embolizacja tętnicy tarczowej u chorych z AIT.

Embolizacja tętnicy tarczowej może stanowić potencjalną alternatywę w niektórych przypadkach, ale brak jest dowodów na efektywność i bezpieczeństwo takiego leczenia u chorych z AIT [79].

1. **Kontrowersje związane z AIT**
2. Czy stosowanie AMIO powinno być kontynuowane czy zaprzestane po rozpoznaniu AIT?

Decyzja, czy terapia AMIO może zostać przerwana wymaga ścisłego porozumienia między kardiologiem i endokrynologiem. Często wycofanie leku z kardiologicznego punktu widzenia, nie jest możliwe. AMIO (i/lub jod) jest przyczyną uszkodzenia tarczycy i związaną z tym nadczynność tarczycy w przebiegu AIT typu 2, z tego też powodu wycofanie leku powinno mieć korzystny wpływ na przebieg choroby. Z drugiej strony, ze względu na długi okres półtrwania leku [80], przerwanie stosowania AMIO może okazać się bezużyteczne, przynajmniej w początkowym okresie od odstawienia. Kilka niewielkich badań pokazuje, że kontynuowanie terapii AMIO nie zmniejsza odsetka wyleczeń pacjentów z AIT, którzy otrzymują ATD, glikokortykosteroidy, lub łącznie obydwa rodzaje leków [59,80,81]. Podobnie jedno z badań wykazało, że kontynuacja leczenia AMIO nie wpływa znacząco na normalizację poziomu hormonów tarczycy w surowicy krwi u pacjentów z AIT typu 2 leczonych glikokortykosteroidami [82]. Ostateczny czas do osiągnięcia eutyreozy był znacznie dłuższy, a wskaźnik wyleczeń był niższy u pacjentów przyjmujących AMIO, choć nie osiągnął istotności statystycznej prawdopodobnie ze względu na małą liczebność próby [82]. Zaobserwowanie, że kontynuacja stosowania AMIO opóźnia efekt leczenia u chorych z AIT pozwala odrzucić tezę, że kontynuowanie terapii AMIO nie wpływa na wynik leczenia w AIT. Koncepcja ta znajduje również potwierdzenie w obserwacji, że częstość nawrotu nadczynności tarczycy była znacznie częstsza u pacjentów kontynuujących AMIO [82]. Ponadto pacjenci przyjmujący AMIO mieli częściej ostre incydenty sercowe niż ci, u których AMIO było przerwane. Podsumowując można stwierdzić, że kontynuowanie stosowania AMIO u pacjentów z AIT typu 2 wiąże się z dłuższym czasem do wyleczenia i opóźnionym uzyskaniem eutyreozy [82]. Jeśli stan pacjenta jest stabilny i pozwala na to choroba serca oraz oczekuje się, że stan eutyreozy zostanie osiągnięty w krótkim czasie (prawdopodobnie <40 dni), stosowanie AMIO można bezpiecznie przerwać i ponownie włączyć do leczenia po osiągnięciu stanu eutyreozy. Jeśli zaś choroba serca jest niestabilna i wymaga kontynuacji AMIO, lek nie musi być wycofany. W tej ostatniej sytuacji należy rozstrzygnąć, czy istotniejsze jest szybsze wyrównanie nadczynności tarczycy, czy kontynuacja AMIO, a przez to wydłużona ekspozycja serca na hormony tarczycowe [65,69,83]. Problem jest bardziej złożony u chorych z typem 1 AIT oraz w postaciach mieszanych/nieokreślonych. Brak jest kontrolowanych badań klinicznych na ten temat, wiemy jednak, że efekty związane z nadmiarem jodu mogą utrzymywać się nawet kilka miesięcy po odstawieniu leku [2]. Podsumowując, endokrynolodzy często preferują wycofanie AMIO, zwłaszcza w typie 1 AIT, jeśli nie jest to niebezpieczne dla pacjenta z kardiologicznego punktu widzenia.

1. Potrzeba ponownego zastosowania AMIO po wcześniejszym epizodzie AIT.

Dowody wskazujące na ponowne wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy po ponownym włączeniu AMIO są niewystarczające. Dane z piśmiennictwa wskazują, że typ 2 AIT może prowadzić do niedoczynności tarczycy, dzieje się to samoistnie lub po ponownej ekspozycji na jod [84,85]. Spontaniczny postęp w kierunku niedoczynności tarczycy jest w dłuższej perspektywie znacznie częstszy po AIT typu 2 niż po podostrym zapaleniu tarczycy [86]. W typie 1 podobne zjawisko nie występuje, ponieważ tarczyca jest od samego początku nieprawidłowa. W związku z powyższym zaleca się okresową obserwację i kontrolę chorych z AIT typu 2, zaś u chorych z typem 1 profilaktyczną ablację tarczycy (RAI lub tyreoidektomia). Jeśli po ponownym zastosowaniu terapii AMIO rozwija się niedoczynność tarczycy, AMIO powinien być kontynuowany, zaś niedoczynność tarczycy leczona lewotyroksyną.

1. Nowe leki: alternatywa dla AMIO?

Chociaż kilka leków, które strukturalnie są zbliżone do AMIO było testowanych, tylko dronedaron został zarejestrowany do leczenia arytmii. Dronedaron (nazwa handlowa Multaq) jest niejodową pochodną benzofuranu. Dronedaron jest mniej lipofilny niż AMIO oraz ma znacznie krótszy okres półtrwania (24 h) niż AMIO [87]. Dronedaron wydaje się nie wywoływać działań niepożądanych w zakresie tarczycy, płuc oraz układu nerwowego. Dronedaron był przedmiotem siedmiu randomizowanych badań klinicznych fazy II/III, oceniających jego skuteczność u ponad 7000 pacjentów [87,88]. Okazał się on być skuteczniejszy od placebo w zakresie kontroli rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków (AF) oraz w zapobieganiu nawrotom AF następującym po kardiowersji. Jednak tylko porównanie head-to-head z AMIO u 504 pacjentów wykazało wyższość AMIO nad dronedaronem w zapobieganiu nawrotom AF [89]. Niemniej jednak FDA zaaprobowała dronedaron do stosowania klinicznego w dniu 2 lipca 2009 roku, zaś Narodowy Instytut Zdrowia (NICE) w roku 2010 [90]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego od 2012 dronedaronu nie należy stosować u pacjentów z objawową niewydolnością serca i/lub frakcją wyrzutową poniżej 35 %, a także u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków. Inne, niezarejestrowane leki podobne do AMIO to celiwaron i budiodaron. Informacje dotyczące skutków niepożądanych w zakresie tarczycy są niewystarczające.

1. **Niedoczynność tarczycy indukowana Amiodaronem.**

AIH jest stosunkowo częstsze niż AIT na obszarach bogatych w jod [91]. W badaniu SAFE subkliniczną niedoczynność tarczycy, definiowaną jako TSH między 4.5-10 mU/l, z prawidłowym poziomem hormonów tarczycy [28] stwierdzono u 25,8% pacjentów przyjmujących AMIO, natomiast jawna niedoczynność tarczycy (TSH>10 mU/l) wystąpiła u 5 % [28]. Nie stwierdza się wyraźnego związku między codzienną lub skumulowaną dawką AMIO na częstość występowania AIH [92], chociaż niektóre badania sugerują, że częstość występowania AIH spada do poniżej 5-10% po długotrwałym leczeniu AMIO (≥1 rok) [91,92]. To zmniejszenie częstości występowania może wynikać z adaptacji tarczycy oraz wystąpienia mechanizmów autoregulacyjnych do nadmiaru jodu. Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy jest głównym czynnikiem ryzyka dla rozwoju i utrzymywania się AIH, i stanowi prawdopodobne wyjaśnienie dla większej częstości AIH u płci żeńskiej (stosunek kobiet do mężczyzn: 1,5:1) [92]. AMIO może przyspieszyć naturalny przebieg przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy poprzez nadmiar jodu (lub bezpośrednie działanie AMIO) oraz wywoływać uszkodzenie komórek tarczycy [43]. Ryzyko rozwoju AIH jest 14-krotnie wyższe, przy połączeniu istniejącej wcześniej obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciw tarczycy i płci żeńskiej niż u mężczyzn bez autoimmunizacji [26,92]. Inna grupa pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju AIH to chorzy z nieprawidłowym efektem ucieczki od efektu Wolffa-Chaikoffa [93]. AIH może spontanicznie ustępować, zwłaszcza w przypadku braku autoimmunizacyjnej choroby tarczycy [94]. Według badań klinicznych, wskaźnikami ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy indukowanej AMIO są: wyjściowe stężenie TSH w surowicy >1,4 mU/l, funkcja lewej komory EF <45% oraz cukrzyca [95,96]. Należy również pamiętać, że leczenie AMIO per se, nawet w przypadkach bez niedoczynności tarczycy, jest związane ze wzrostem stężenia TSH i niższym stężeniem FT3, bradykardią, a także zwiększonym stężeniem całkowitego i LDL cholesterolu.

1. ***Objawy kliniczne***

Objawy AIH są identyczne jak w niedoczynności niezwiązanej ze stosowaniem AMIO i obejmują suchość skóry, zmęczenie, spowolnienie umysłowe, osłabienie, zaparcia, obfite miesiączki oraz zmniejszenie tolerancji na zimno. AIH może pogorszyć wrażliwość komór, na przykład na wystąpienie torsade de pointes, gdy niedoczynność tarczycy się utrzymuje lub ma ciężki przebieg. Rzadziej AIH może być związana z ostrą niewydolnością nerek, która jest odwracalna po leczeniu lewotyroksyny i odstawieniu AMIO [27]. Niedoczynność tarczycy może rozwinąć się bardzo szybko, już po dwóch tygodniach lub dopiero 39 miesięcy po rozpoczęciu leczenia AMIO [97].

1. ***Rozpoznanie***

Rozpoznanie niedoczynności tarczycy jest zwykle proste i potwierdza je stwierdzenie utrzymujących się wysokich wartości TSH w surowicy krwi (>10 mU/l), w połączeniu z prawidłowym (subkliniczna) lub niskim (jawna niedoczynność tarczycy) stężeniem FT4 [44,92]. Całkowite stężenie T3 lub FT3 w surowicy krwi są mniej wiarygodnym wskaźnikiem niedoczynności tarczycy, gdyż mogą być one niskie nawet u pacjentów w eutyreozie podczas leczenia AMIO [26]. Czasami diagnoza może być utrudniona, ponieważ wysokie wartości TSH oraz niskie FT4 i szczególnie niskie FT3 mogą wstąpić u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami serca lub innych pozatarczycowych chorobach [44].

1. ***Postępowanie***

AMIO powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniem kardiologa, biorąc pod uwagę fakt, że może wystąpić spontaniczna remisja niedoczynności tarczycy. Przerwanie leczenia AMIO jest znacznie mniej ważne w AIH niż AIT. Jeśli leczenie AMIO zostanie przerwane, decyzja o wszczęciu stosowania lewotyroksyny może zostać opóźniona [2]; jeśli zostało rozpoczęte leczenie, dawka lewotyroksyny powinna być odpowiednio dostosowana, tak aby utrzymać TSH w prawidłowym zakresie [98,99]. Wielu pacjentów bez wcześniejszej choroby tarczycy po zaprzestaniu stosowania AMIO uzyskuje eutyreozę w ciągu 2-4 miesięcy. Ze względu na fakt, że AMIO wpływa na metabolizm hormonów tarczycy, w leczeniu mogą być wymagane wyższe dawki tyroksyny [100,101]. Szczególnie należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi chorobami serca ze względu na możliwość powikłań kardiologicznych związanych ze stosowaniem zbyt dużych dawek tyroksyny. Leczenie lewotyroksyną nie ma wpływu na właściwości antyarytmiczne AMIO [102]. Decyzja dotycząca leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy musi być podjęta indywidualnie u każdego pacjenta.

1. **Amiodaron i ciąża**

AMIO został zarejestrowany przez FDA jako lek kategorii D. Nie ma danych z kontrolowanych badań nad stosowaniem tego leku w ciąży u ludzi. AMIO należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy nie ma innej możliwości, a korzyści przewyższają ryzyko. AMIO i jego metabolity przenikają przez łożysko, z tego powodu AMIO może być stosowany w ciężkich przypadkach zaburzeń rytmu serca u płodu. Stosunek średniego stężenia leku we krwi pępowinowej do stężenia leku w osoczu krwi matki wynosi od 0,1 do 0,6. Chociaż istnieje wiele doniesień opisujących bezpieczeństwo stosowania AMIO w ​​czasie ciąży, to istnieją również doniesienia o występowaniu wrodzonego wola, niedoczynności czy nadczynności tarczycy u płodu, płodowej bradykardii oraz występowaniu opóźnienia psychoruchowego [103-105]. Zaleca się, aby u noworodków, których matki były leczone AMIO wykonywać pełne testy czynnościowe tarczycy. Ponadto należy rozważyć badanie echokardiograficzne płodu w przypadkach narażonych na AMIO w okresie embrionalnym. W przeglądzie 64 ciąż, w których AMIO stosowano u matek, odnotowano 11 przypadków niedoczynności tarczycy, tylko dwa noworodki miały przejściową hypotyroksynemię [105]. Ocena rozwoju neurologicznego niemowląt z niedoczynnością tarczycy wykazała łagodne zaburzenia, najczęściej przypominające zespół upośledzonej zdolności niewerbalnego uczenia się *(Non-verbal Learning Disability Syndrome)*; jednak podobne objawy były również zgłaszane u niemowląt narażonych na AMIO, ale będących w eutyreozie, sugerując, że może to być bezpośrednie neurotoksyczne działanie AMIO podczas życia płodowego [106]. Wydaje się rozsądne, aby niedoczynność tarczycy u płodu/noworodka była leczona natychmiast po postawieniu rozpoznania, nawet wewnątrzmacicznie, aby uniknąć rozwoju zaburzeń neurologicznych, chociaż one mogą występować niezależnie od niedoczynności tarczycy. W Kanadzie opisano dwanaście przypadków wewnątrzmacicznej ekspozycji na AMIO: 6 noworodków z ekspozycją na AMIO w pierwszym trymestrze ciąży, jeden z nich miał wrodzony oczopląs. Wśród nich był też jeden przypadek przejściowej niedoczynności tarczycy noworodków (9%) oraz jeden przypadek przejściowej noworodkowej nadczynności tarczycy (9 %). Czwarte dziecko, narażone na AMIO w 20 tygodniu ciąży, miało opóźnienie rozwoju, hipotonię, hiperteloryzm i mikrognatię [107]. AMIO przenika do mleka kobiecego. W związku z powyższym, karmienie piersią nie powinno być rozpoczynane i/lub kontynuowane jeśli matka przyjmuje AMIO.

1. **Wnioski**

1. AMIO wciąż jest bardzo skutecznym i szeroko stosowanym lekiem antyarytmicznym, o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie dla pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową.

2. Ostatnio badane leki, podobne do AMIO, mogą być związane z mniejszą częstością zaburzeń funkcji tarczycy, ale także mniejszą skutecznością antyarytmiczną niż AMIO.

3. Potencjalna możliwość wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy podczas stosowania AMIO nie powinna stanowić przeciwwskazania do jego stosowania, jeżeli jest to podyktowane chorobą serca.

4.Ocena stanu tarczycy przed rozpoczęciem terapii AMIO (jeśli leczenie nie wynika ze wskazań pilnych), a następnie okresowe monitorowanie czynności tarczycy pozwala na wczesną identyfikację pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności tarczycy oraz ich leczenie.

5. Przed rozpoczęciem leczenia AMIO należy wykonać następujące badania: TSH i FT4, antyTPO, USG tarczycy. Jeśli to możliwe, pacjenci z obniżonym stężeniem TSH w surowicy powinni być dalej diagnozowani przed ewentualnym leczeniem AMIO: FT3, TRAb i scyntygrafia tarczycy. TSH należy monitorować co najmniej raz na 6 miesięcy w trakcie terapii AMIO i 6-12 miesięcy po zakończeniu leczenia.

6. AIT pozostaje nadal wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla lekarza. Różnicowanie podtypów może być trudne i często w pełni niemożliwe. Trudność w ocenie wstępnej może utrudnić podjęcie prawidłowego leczenia.

7. Leczenie pierwszego rzutu w AIT jest głównie farmakologiczne. Po jednoznacznym rozpoznaniu AIT typu 1 lekami pierwszego rzutu są tionamidy; jeśli zaś rozpoznane zostanie AIT typu 2 to wtedy podstawą leczenia są glikokortykosteroidy. W mieszanych/nieokreślonych postaciach choroby prowadzone jest leczenie skojarzone. Jeśli nadczynność tarczycy może spowodować dalsze pogarszanie się stanu pacjenta i potrzebne jest szybkie przywrócenie eutyreozy wtedy zaleca się całkowite wycięcie tarczycy.

8. Decyzja, czy kontynuować czy wycofać AMIO w AIT pozostaje nadal bardzo trudna. W tej sytuacji należy rozważyć konieczność stosowania leku z powodu zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca a długotrwałe szkodliwe narażenie na nadmiar hormonów tarczycy .

9. Rozpoznanie niedoczynności tarczycy jest zwykle proste, ale zmiany biochemiczne związane z pozatarczycową chorobą i zespołem powinny być brane pod uwagę. Występowanie AIH nie wymaga zaprzestania stosowania AMIO.

**Piśmiennictwo:**

1. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol 2008; 52: 300-305.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocrine Reviews 2001; 22: 240–254.
3. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. JAMA 2007; 298: 1312-1322.
4. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. Ther Adv Endocrinol Metab 2011; 2: 115-126.
5. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 563-568.
6. Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. Pol J Endocrinol 2012; 63: 2–9.
7. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005; 118: 706-714.
8. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment. Endocrinology 2010; 151: 5961–5970.
9. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. Am Heart J 1983; 106: 840–847.
10. Nattel S, Talajic M, Fermini B, Roy D. Amiodarone: pharmacology, clinical actions and relationships between them. J Cardiovasc Electrophysiol 1992; 3, 266–280.
11. 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: 997-1001.
12. Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease. Thyroid 2005; 15: 835–840.
13. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Endocr Rev 2008; 29: 898–938.
14. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: A case series and brief review of literature. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 1548-1554.
15. 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: 229–233.
16. Bakker O, van Beeren HC, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a noncompetitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone beta 1-receptor protein. Endocrinology 1994; 134: 1665–1670.
17. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone alpha 1-receptor protein. Mol Cell Endocrinol 1995; 112: 15–19.
18. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. Eur J Endocrinol 2001; 145:59–64.
19. Honegger UE, Zuehlke RD, Scuntaro I, Schaefer MH, Toplak H, Wiesmann UN. Cellular accumulation of amiodarone and desethylamiodarone in cultured human cells. Consequences of drug accumulation on cellular lipid metabolism and plasma membrane properties of chronically exposed cells. Biochem Pharmacol 1993; 45: 349-356.
20. Goldschlager N, Epstein A, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Arch Intern Med 2000; 160: 1741–1748.
21. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF, Christoffels VM, Wiersinga WM, Bakker O. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. Eur J Endocrinol 2007; 156: 695-702.
22. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev 2005; 26: 704-728.
23. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Amiodarone decreases gene expression of low density lipoprotein receptor at both the mRNA and the protein level. Metabolism 1998; 47: 1052-1057.
24. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. Endocrinology 1994; 134: 2277-2282.
25. Fiorini A. Monitoring thyroid function status in elderly patients on amiodarone. Malta Med J 2006; 18: 19–24.
26. 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. Heart 1998; 79: 121–127.
27. Harjai K, Licata A. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med 1997; 126: 63–73.
28. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM, SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am J Med 2007; 120: 880–885.
29. Grabczak EM, Zielonka TM, Wiwała J et al. Amiodarone induced pneumonitis and hyperthyroidism: case report. Pol Arch Med Wewn 2008; 118(9): 524-529.
30. Żach M, Kryjan K, Ambroziak U et al. Nadczynność tarczycy po podaniu środków cieniujących zawierających jod. Kardiol Pol 2013; 71: 752-756.
31. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 34-41.
32. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism: Assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy with propyluracil and perchlorate. Aust NZ J Med 1988; 18: 37-44.
33. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L et al. The onset time of Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. Eur J Endocrinol 2014 Jun 16 [Epub ahead of print].
34. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: A common source of iodine-induced thyrotoxicosis. Horm Res 1987; 26: 158-171.
35. Bogazzi F, Bartalena L, Dell’Unto E et al. Proportion of the type1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 67: 533-537.
36. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W, Esselstyn Jr CB. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. Surgery 1993; 114: 1114-1119.
37. Conen D, Melly L, Kaufmann C et al. Amiodarone induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2350-2355.
38. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and the review of the literature. Postgrad Med J 1980; 56: 356-358.
39. Lu Y, Won KA, Nelson BJ, Qi D, Rausch DJ, Asinger RW. Characteristic of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 947-952.
40. 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: 107-113.
41. Tomisti L, Del Re M, Bartalena L et al. Effects of amiodarone, thyroid hormones and CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin metabolism: a review of the literature. Endocr Pract. 2013; 19(6): 1043-1049.
42. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2529–2535.
43. Eaton SE, 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: 33-38.
44. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update J Endocrinol Invest 2012; 35: 340-348.
45. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated sérum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. Thyroid 2003; 13: 643-648.
46. Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. Eur J Endocrinol 2008; 159(4): 423-429.
47. Bogazzi F, Martino E, Dell’Unto E et al. Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. Eur J Endocrinol Invest 2003; 26: 635-640.
48. Bogazzi F, Bartalena L,Vitti P et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone induced thyrotoxicosis. Thyroid 1997; 7: 541-545.
49. Yiu KH, Jim MH, Siu CW et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 154: 533.
50. Leung PM, Quinn ND, Belchetz PE. Amiodarone induced thyrotoxicosis: not a benign condition. Int J Clini Pract 2002; 56: 44-46.
51. Leger AF, Massin JP, Laurent MF et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases. Eur J Clin Invest 1994; 14: 449-455.
52. 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. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2930-2933.
53. Food and Drug Administration (2010). Propylthiouracil tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm209256.htm>
54. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. Thyroid 2001; 11: 511-519.
55. Franklyn JA, Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 662–666.
56. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 556–562.
57. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G 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: 3757–3762.
58. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. Surgery 2002; 132: 1114-1117.
59. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. Circulation 2002; 105: 1275-1277.
60. Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69: 812–818.
61. Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Nat Rev Endocrinol 2009; 5: 650–651.
62. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K, Manoharan A, Luk A. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. Intern Med J. 2004; 34: 369-370.
63. Babic BK, Ljutic D, Brnic D, Dodig J. The Role of Plasmapheresis in the Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. Dialys Transplant 2007; 36: 227-229.
64. Kostecka-Matyja M., Motyka M., Hubalewska-Dydejczyk A., Matyja A., Cieniawa T. Urgent thyreoidectomy in a patient with severe amiodarone-induced hyperthyroidism. Eur. Thyroid J. 2011; 0. Launching issue: 174, abstr. P245.
65. Meurisse M, Hamoir E, D’Silva M, Joris J, Hennen G. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Is there a place for surgery? World J Surg 1993; 17: 622-626.
66. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. World J Surg 2004; 28: 1083–1087.
67. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. World J Surg 2006; 30: 1957–1961.
68. Lorberboym M, Schachter P. Drug-induced thyrotoxicosis: the surgical option. Isr Med Assoc J 2007; 9: 79-82.
69. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, Joris J, Vivario J, Hennen G. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? World J Surg 1998; 22: 537-542.
70. Franzese CB, Fan CY, Stack BC Jr. Surgical management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 565-570.
71. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. World J Surg 2006; 30: 1957-1961.
72. Pierret C, Tourtier JP, Pons Y, Merat S, Duverger V, Perrier E. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for pre-operative medical preparation? J Laryngol Otol 2012; 126: 701-705.
73. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosix and severe left ventricular systolic dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3515-3521.
74. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 433–438.
75. Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). Neuroendocrinol Lett 2009; 30: 209–214.
76. Gursoy A, Tutunacu NB, Gencoglu A, Anil C, Demirer AN, Demirag NG. Radioactive iodine in the treatment of type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis. J Natl Med Assoc 2008; 100: 716-719.
77. Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT). Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 810–811.
78. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C, Martino E. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:133–134.
79. Kaminski G, Jaroszuk A, Zybek A et al. The calcium-phosphate balance, modulation of thyroid autoimmune processes and other adverse effects connected with thyroid arterial embolization. Endocrine. 2013; 46(2):292-299.
80. Uzan L, Guignat L, Meune C et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. Drug Saf 2006; 29: 231–236.
81. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23:735–751.
82. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3374–3380.
83. Farwell AP, Abend SL, Huang SK, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. JAMA 1990; 263: 1526–1528.
84. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. Arch Internal Med 1993; 153: 886–892.
85. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metabol 1992; 75: 1273–1277.
86. Bogazzi F, Dell’Unto E, Tanda ML et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis. J Endocrinol Invest 2006; 29: 694–699.
87. Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY et al. Dronedarone: an overview. Ann Med 2012; 44: 60-72.
88. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Kober L. Efficacy and safety of dronedarone: a review of randomized trials. Expert Opin Drug Saf 2010; 9: 189-199.
89. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597-605.
90. NICE (2010) Dronedarone for the treatment of nonpermanent atrial fibrillation. NICE technology appraisal 197. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/TA197](http://www.nice.org.uk/guidance/TA197)
91. Martino E, Aghini LF, Bartalena L et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. Arch Intern Med 1994; 154: 2722–2726.
92. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. Am J Med 1991; 91: 507–511.
93. Tedelind S, Larsson F, Johanson C et al. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'‑monophosphate‑and iodine-independent mechanism. Endocrinology 2006; 147: 2936–2943.
94. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS et al. Amiodarone-induced hypothyroidism. A common complication of prolonged therapy: a report of eight cases. Arch Intern Med 1985; 145: 1016-1019.
95. Ahmed S, Van Gelder IC, Weisfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75: 388-394.
96. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M. Ceccarelli C. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases. Clin Endocrinol 1987; 26: 227-237.
97. Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: Long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. Am J Cardiol 1986; 58: 981-986.
98. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1725–1735.
99. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N. Engl. J. Med 2001; 344: 501–509.
100. Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring. Am Fam Phys 2003; 68: 2189-2196.
101. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 175-184.
102. Polikar R, Goy JJ, Schlapfer J et al. Effect of oral triiodothyronine during amiodarone treatment for ventricular premature complexes. Am J Cardiol 1986; 58: 987–991.
103. Pavan-Senn CC, Nesi-Franca S, Pelaez J et al. Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy – two cases report and review of literature. Arq Bras Endocrinol Metabol 2008; 52: 126-30.
104. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. J Perinatol 2004; 24: 397-399.
105. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. J Endocrinol Invest 2001; 24: 116-130.
106. Magee LA, Nulman I, Rovet JF, Koren G. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. Neurotoxicol Teratol 1999; 21: 261-265.
107. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1307-1311.