


Ostra niewydolność wątroby po podaniu amiodaronu

Acute liver failure after administration of amiodarone

Olga Wajtryt¹, Tadeusz M. Zielonka^{1, 2} 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Szpital Czerniakowski w Warszawie

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Amiodaron jest lekiem antyarytmicznym powszechnie stosowanym w terapii zaburzeń rytmu serca. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania, lipofilną budowę i gromadzenie w tarczycy, wątrobie, płucach, rogówce i skórze amiodaron może powodować wiele działań niepożądanych. Ostra niewydolność wątroby jest rzadkim powikłaniem po jego podaniu. Opisano zaledwie kilkadziesiąt takich przypadków. Mechanizm uszkodzenia wątroby nie jest jeszcze dobrze poznany. Sugerowano szkodliwy wpływ polisorbatu 80 (konserwantu dożylną formy leku), ale do ostrego zaburzenia funkcji wątroby dochodzi również po doustnym stosowaniu leku. Rozpoznanie jest ustalane, gdy po podaniu amiodaronu rozwija się ostra niewydolność wątroby z encefalopatią i zaburzeniami krzepnięcia krwi, po wykluczeniu udziału innych czynników hepatotoksycznych. Nie opracowano jeszcze zaleceń postępowania w tych przypadkach. Rokowanie jest jednak poważne, gdyż obserwowano wysoką śmiertelność.

Słowa kluczowe: amiodaron, działania niepożądane, ostra niewydolność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, polisorbat 80

Folia Cardiologica 2019; 14, 3: 242–246

Wstęp

Amiodaron jest lekiem antyarytmicznym z III grupy według klasyfikacji Vaughan-Williams, stosowanym w terapii migotania przedsionków oraz komorowych zaburzeń rytmu serca [1]. Jest on pochodną jodową benzofuranu, a w jego cząsteczce znajdują się dwa atomy jodu. Metabolizowany jest w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450, gdzie zachodzi proces dealkilacji i powstaje aktywny metabolit desetyloamiodaron. Powoduje to wiele interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez ten enzym, takimi jak antagoniści receptora H₁, warfaryna, acenokumarol, statyny, glikozydy naparstnicy, leki antyarytmiczne (prokainamid, dizopiramid, fenytoina, werapamil i diltiazem), leki przeciwdepresyjne (fluoksetyna, paroksetyna, bupropion), antybiotyki z grupy makrolidów i ketolidów, izoniazyd,

a także interakcje z sokiem z grejpfruta i dziurawicem [2]. Amiodaron jest lekiem lipofilnym, odkładającym się w wątrobie, płucach, tarczycy, tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, skąd stopniowo jest uwalniany. Powoduje to możliwość działań niepożądanych ze strony różnych narządów, co wiąże się z powolną eliminacją leku z organizmu. Czas jego półtrwania wynosi od 30 do 100 dni [3].

Epidemiologia

Do najczęściej występujących działań niepożądanych po podaniu amiodaronu należą odczyny skórne związane z nadwrażliwością na światło, a także zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego [3, 4]. U 90–100% chorych przyjmujących lek dochodzi do odkładania mikrocząstek

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Tadeusz M. Zielonka, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Stepińska 19/25, 00–739 Warszawa, tel./faks +48 22 318 63 25, e-mail: tadeusz.zielonka@wum.edu.pl

amiodaronu w rogówce, ale zwykle nie ma to istotnego znaczenia i wymaga kontroli okulistycznej jedynie w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia [4]. Bardzo rzadko może on powodować zapalenie nerwu wzrokowego. Podczas leczenia dożylnymi preparatami obserwowano hipotensję, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy i wydłużenie odstępu QT [5]. Przy długotrwałym doustnym podawaniu amiodaronu może dochodzić do zaburzenia czynność tarczycy (niedoczynność lub nadczynność z nadmiarem jodu) [4]. W przebiegu stosowania leku obserwowano także zmiany zapalne lub włókniste w płucach [4].

Objawy ze strony układu pokarmowego obserwowano u około 30% chorych stosujących amiodaron [6]. Należą do nich nudności, wymioty, jadłowstręt i zwykle bezobjawowe uszkodzenie wątroby, z umiarkowanym wzrostem aktywności aminotransferaz. Dotyczą one 15–50% chorych leczonych amiodaronem [6]. Przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia jest 2–3-krotny wzrost aktywności tych enzymów [2]. Rzadko opisywaną konsekwencją stosowania leku jest ostra niewydolność wątroby. Częstość tego zaburzenia jest oceniana na 1–3% [6]. Po raz pierwszy opisano przypadek chorego z ostrym uszkodzeniem wątroby po zastosowaniu amiodaronu w 1986 roku [7]. Od tego czasu ukazały się opisy kilkudziesięciu takich przypadków.

Definicje i podziały

Jest kilka definicji ostrej niewydolności wątroby (*acute liver failure* lub *acute liver injury*), a wspólną ich cechą jest szybki, a nawet piorunujący przebieg zaburzeń czynności wątroby, prowadzący do rozwoju encefalopatii w odpowiedzi na czynnik toksyczny, polekowy (najczęściej paracetamol), ale także wirusowy lub autoimmunologiczny, u osób zwykle bez stwierdzanych uprzednio zaburzeń czynności wątroby [8]. Natomiast polekowe uszkodzenie wątroby (DILI, *drug-induced liver injury*) to biochemiczne uszkodzenie wątroby po stosowaniu leków lub ziół [9]. Uszkodzenie wątroby można podzielić na dwa główne typy [10]:

- przewidywalne (*predictable, intrinsic*) uszkodzenie narządu, zwykle po zastosowaniu leku w dużych dawkach;
- nieprzewidywalne (*unpredictable, idiosyncratic*) uszkodzenie narządu, gdy do uszkodzenia dochodzi u nielicznej grupy pacjentów, niezależnie od dawki leku i w sposób niepowtarzalny w badaniach naukowych.

Część reakcji nieprzewidywalnych to odczyny alergiczne związane z nabytą lub wrodzoną nadwrażliwością, a pozostałe to typ idiosyncraticzny [11]. Wyróżniono trzy wzorce uszkodzenia wątroby obliczane według skali punktowej (*R-value*) [12]:

$$R = \frac{\text{aktywność ALT/ALT} - \text{ULN}}{\text{aktywność ALP/ALP} - \text{ULN}}$$

- gdzie ALT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa; ULN (*upper limit of normal*) – górna granica normy; ALP (*alkaline phosphatase*) – fosfataza alkaliczna i:
- $R \geq 5$ to cytotoksyczne polekowe uszkodzenie wątroby (*hepatocellular DILI*);
- $R < 2$ to cholestatyczne polekowe uszkodzenie wątroby (*cholestatic DILI*);
- $2 < R < 5$ to mieszane polekowe uszkodzenie wątroby (*mixed DILI*).

Amiodaron może powodować każdy typ uszkodzenia wątroby [9].

Patogeneza

Mechanizm hepatotoksyczności amiodaronu nie jest wyjaśniony. Z obserwacji klinicznych wynika jednak, że jest on odmienny po doustnym i dożylnym podaniu leku [11]. Uszkodzenie po doustnym stosowaniu leku tłumaczy się jego kumulacją w tkankach. Amiodaron gromadzi się w liposomach i powoduje uszkodzenie mitochondriów komórkowych [11]. Prawdopodobnie odmienny, choć nie do końca poznany, jest mechanizm ostrej niewydolności wątroby po dożylnym zastosowaniu leku. Początkowo sugerowano toksyczny wpływ na wątrobę nie samego amiodaronu, ale polisorbatu 80, który używany jest jako emulgator w lekach, kosmetykach i żywności [13]. Wchodzi on w skład dożylnych postaci leku, a jego uszkadzający wpływ na hepatocyty potwierdzono wcześniej w przypadkach dotyczących tak zwanego *E-ferol-syndrome* [14]. Po zastosowaniu u noworodków preparatów witaminy E zawierających polisorbat 80 i polisorbat 20 obserwowano uszkodzenie wątroby z żółtaczką i niewydolnością nerek [14]. Opisano jednak przypadki, w których wystąpiło ostre uszkodzenie wątroby po dożylnym podaniu amiodaronu niezawierającego tego konserwantu [15]. Breuer i wsp. [16] wysunęli hipotezę, że możliwy jest mechanizm autoimmunologiczny poamiodaronowego uszkodzenia wątroby. Nie była ona jednak przedmiotem dalszych badań. W 2011 roku Gluck i wsp. [17] zakwestionowali występowanie ostrej niewydolności wątroby po podaniu amiodaronu. Autorzy wysunęli hipotezę, że przyczyną uszkodzenia wątroby przy jego stosowaniu jest niedotlenienie narządu spowodowane hipotonią lub wstrząsem (tzw. *ischaemic hepatitis*) [17]. Mechanizm ten dotyczy najczęściej osób starszych (> 70. rż.) i niestabilnych hemodynamicznie z powodu zaburzeń rytmu serca. Trudno zatem wskazać jeden patomechanizm odpowiedzialny za powstanie ostrego uszkodzenia wątroby przy stosowaniu amiodaronu.

Według przeglądu piśmiennictwa dokonanego przez Nassera i wsp. [18] do rozwoju ostrej niewydolności wątroby dochodziło najczęściej w okresie od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin (ok. 1–6 dni) po podaniu wielokrotności standardowych dawek dobowych leku (ok. 900 mg/d.).

Najmniejsze dawki, po których obserwowano uszkodzenie wątroby, to 200–600 mg w trakcie doby [18].

Diagnostyka

Rozpoznanie ostrego uszkodzenia wątroby po podaniu amidaronu wymaga stwierdzenia ostrej niewydolności tego narządu i wykluczenia innych jej przyczyn. Ważną rolę odgrywają wywiad i objawy kliniczne [9].

Obraz kliniczny

W przebiegu choroby dominują takie objawy uszkodzenia wątroby, jak żółtaczką, nudności i wymioty, a także zaburzenia świadomości typowe dla encefalopatii wątrobowej (od spowolnienia ruchowego, po śpiączkę wątrobową) [18, 19]. Stwierdzane są również objawy towarzyszące powiększeniu wątroby w przebiegu jej uszkodzenia bądź zastojowi żylnego spowodowanego niewydolnością serca, z typowym objawem wątrobowo-szyjnym [18]. Ze względu na przyczynę podania leku obserwuje się zaburzenia rytmu serca i objawy niewydolności krążenia, obrzęku płuc, obrzęki obwodowe, a także nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego (głównie hipotonia) [17, 18]. Niewydolności wątroby często towarzyszy uszkodzenie nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem [19].

Wyniki badań dodatkowych

W badaniach laboratoryjnych obserwuje się zwykle zwiększoną aktywność aminotransferaz (alaninowej i asparaginianowej), wzrost stężeń bilirubiny, amoniaku i mleczanów, wydłużenie czasu protrombinowego ze wzrostem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), małopłytkowość, hipoproteinemię oraz hipoglikemię, a w przypadku uszkodzenia nerek podwyższenie stężeń kreatyniny i mocznika [15–20]. U chorych z cholestatycznym mechanizmem uszkodzenia wątroby obserwuje się również wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej. Zaleca się wykluczenie zakażeń wirusowych (wirusowego zapalenia wątroby typów A, B, C, wirusa Epsteina-Barr, cytomegalowirusa) oraz chorób autoimmunologicznych z zajęciem wątroby i zmian o typie zapalenia naczyń [20]. Wskazane jest wykonanie badań toksykologicznych i mikrobiologicznych.

Stężenie amidaronu i jego metabolitu desetyloamidaronu można oznaczyć w surowicy krwi [21]. Nie wykazano jednak korelacji między zwiększonym stężeniem leku we krwi a uszkodzeniem narządu, co wiąże się z metabolizmem leku i jego odkładaniem w tkankach [22]. Przedmiotem analiz jest związek między stężeniem leku i jego metabolitów we krwi a uszkodzeniem tarczycy [21]. Brakuje natomiast danych świadczących o powiązaniu uszkodzenia wątroby ze stężeniem leku we krwi. Być może pomocne będzie oznaczenie stężenia amidaronu lub jego metabolitu w tkankach [23]. Tsuda i wsp. [22] opisali przypadek, w którym po odstawieniu amidaronu obserwowano korelację między

obniżeniem stężenia leku i spadkiem aktywności transaminaz z zauważalną poprawą wyników badań obrazowych i histopatologicznych.

Diagnostyka obrazowa

W przypadkach cytotoksycznego uszkodzenia wątroby *American College of Gastroenterology* [9] po testach laboratoryjnych zaleca wykonanie badań obrazowych w kierunku chorób wirusowych i autoimmunologicznych, a przy mechanizmie cholestatycznym diagnostykę należy rozpocząć od badań obrazowych (ultrasonografia [USG], tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*] lub endoskopia cholangiopancreatografia wsteczna [ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*]). W analizowanych przypadkach uszkodzenia wątroby po podaniu amidaronu powszechnie stosowana diagnostyka obrazowa wątroby – USG z oceną metodą Dopplera – na ogół nie ujawniała nieprawidłowości [7, 13, 16, 20]. Niejednokrotnie opisywano powiększenie wątroby w przebiegu zastojowi w krążeniu obwodowym [14, 18]. W przebiegu *ischaemic hepatitis* w USG nie stwierdza się zmian w wątrobie [18]. Coraz więcej jest doniesień świadczących o charakterystycznym obrazie w tomografii komputerowej zmian w poamidaronowym uszkodzeniu wątroby [22–24]. Dominuje obraz rozlanej podwyższonej echogeniczności mięszu wątroby [22]. Związane jest to z gromadzeniem w wątrobie leku zawierającego atomy jodu [2, 23]. W badaniach po odstawieniu leku zauważalne jest stopniowe obniżenie gęstości [23, 24]. Obraz taki korelował z oceną histopatologiczną w przypadkach z wykonaną biopsją narządu [22]. W piśmiennictwie nie znaleziono opisu przypadku uszkodzenia wątroby po podaniu amidaronu u pacjentów, u których wykonano rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną z CT lub ERCP.

Obraz histopatologiczny

W większości opisanych przypadków poamidaronowego uszkodzenia wątroby po dożylnym podaniu leku nie wykonano biopsji wątroby. W badaniach histopatologicznych przeprowadzonych po zgonie chorego spowodowanym ostrym polekowym uszkodzeniem wątroby stwierdzano martwicę hepatocytów wskazującą na proces toksyczny lub niedokrwienny [7, 19, 25]. Po dożylnym podaniu leku, z pojawiającą się w krótkim czasie żółtaczką, nawet po niedużych dawkach, w wycinkach z wątroby obserwowano martwicę komórek wątroby i włóknienie narządu [25]. Dwa bardzo charakterystyczne obrazy histopatologiczne uszkodzenia wątroby to stłuszczenie [25] i fosfolipidoza [26]. Cechy stłuszczenia narządu są porównywalne do zmian obserwowanych przy nadużywaniu alkoholu z ciążkami Mallory'ego i naciekiem neutrofilowym [25]. Niekiedy stwierdzano marskość wątroby z guzkami regeneracyjnymi i z rozwiniętym zwłóknieniem [22]. W fosfolipidozie w mikroskopie elektronowym obserwowano nagromadzenia

tłuszczu w lizosomach, ze względu na gromadzenie się amiodaronu w lizosomach hepatocytów i blokowanie enzymów, które wówczas nie mogą usuwać lizosomalnych lipidów [22, 26].

Leczenie

Ze względu na opisy jedynie pojedynczych chorych nie opracowano zaleceń dotyczących postępowania w tych przypadkach. Podstawą leczenia jest odstawienie amiodaronu, monitorowanie chorych w warunkach intensywnego nadzoru lub intensywnej terapii, stosowanie płynów, żywienie jelitowe lub pozajelitowe, profilaktyczne zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, a w razie potrzeby aminopresyjnych [15, 19, 27, 28]. U chorych z ostrym uszkodzeniem nerek z powodzeniem stosowano leczenie nerkozastępcze [28]. Wskazane jest również korygowanie zaburzeń krzepnięcia poprzez stosowanie witaminy K lub przetoczenie świeżo mrożonego osocza [27]. Ostatnio ukazały się doniesienie o korzystnym wpływie podawania N-acetylocysteiny [15, 29]. Lek stosowano w schemacie zalecanym w terapii zatrucia paracetamolem, czyli 300 mg/kg mc. w dawkach podzielonych w trakcie 24 h [30].

Istotny problem stanowi w tych przypadkach ciągłość leczenia antyarytmicznego. U większości opisywanych chorych nie stosowano ponownie amiodaronu, decydując się na inne leki antyarytmiczne, najczęściej beta-adrenolityki, digoksynę i niedihydropirydynowych antagonistów wapnia [31, 32]. W celu pierwotnej prewencji nagłej śmierci sercowej w przebiegu komorowych zaburzeń rytmu należy rozważyć wszczepienie kardiowertera-defibrylatora lub wykonanie przeszkrónej ablacji [22].

Podejmowano próby ponownego włączenia leku po normalizacji funkcji wątroby (tzw. *re-challenge test*),

obserwując ponowny wzrost aktywności aminotransferaz, także po przejściu na doustną formę leku [18]. Opisano również przypadki, w których po przebytych uszkodzeniu wątroby w przebiegu dożylnego leczenia amiodaronem nie obserwowano pogorszenia funkcji wątroby po zastosowaniu leku doustnie [13, 31, 32]. Przemawia to za wpływem na rozwój ostrej niewydolności wątroby innych czynników niż amiodaron, na przykład polisorbate 80.

Rokowanie

W piśmiennictwie odnotowano wysoką śmiertelność w przebiegu ostrej niewydolności wątroby będącej wynikiem stosowania amiodaronu [15, 18, 19]. Niemożliwe jest jednak precyzyjne zdefiniowanie śmiertelności, gdyż zapewne wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych. Złe rokowanie obserwowano w przypadkach, w których doszło do martwicy komórek wątrobowych i włóknienia narządu [25].

Mimo opisu przypadków ostrej niewydolności wątroby po doustnym stosowaniu leku, przy odpowiedniej kontroli jest to terapia bezpieczna [12]. Diab i wsp. [33] podjęli próbę określenia czynników ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby po podaniu amiodaronu i wykazali istotne znaczenie uprzedniego uszkodzenia wątroby, niewydolności krążenia, stosowania dużych dawek leku, wystąpienia hipotensji w przebiegu zaburzeń rytmu serca oraz podania amiodaronu w okresie pooperacyjnym po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Wpływ wielu innych badanych czynników, takich jak płeć męska, hipoalbuminemia, przygodna hiperglikemia, resuscytacja krążeniowo-oddechowa, występowanie wirusowego zapalenia wątroby nie został potwierdzony [33]. Ze względu na wysoką śmiertelność podkreśla się rolę wczesnego rozpoznania i zaprzestania podawania amiodaronu.

Abstract

Amiodarone is an anti-arrhythmic medicine used in the treatment of heart arrhythmias. Due to its long half-life, lipophilic structure, and accumulation in the tissues of the thyroid, liver, lung, cornea and skin, it can cause many adverse effects. Acute liver failure is a rare complication following the administration of amiodarone. Several dozen cases of acute liver failure after administration of amiodarone have been described. Its mechanism is not yet clearly known. It has been suggested that emulsifier of the intravenous form of the drug (polysorbate 80) could be a reason for the disorder, but it also occurs after oral administration. The diagnosis can be established when amiodarone results in liver failure with encephalopathy and blood coagulation disorders, excluding other hepatotoxic factors. The recommendations for the management of this disease have not yet been established. However, the prognosis is serious because high mortality has been observed.

Key words: amiodarone, adverse effect, acute liver failure, drug-induced liver injury, polysorbate 80

Folia Cardiologica 2019; 14, 3: 242–246

Piśmiennictwo

1. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiol Pol.* 2016; 74(12): 1359–1469, doi: 10.5603/kp.2016.0172.
2. Food Drug Administration. Amiodarone. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022325s0021bl.pdf. (6.06.2019).
3. Shukla R, Jowett NI, Thompson DR, et al. Side effects with amiodarone therapy. *Postgrad Med J.* 1994; 70(825): 492–498, indexed in Pubmed: 7937427.
4. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, et al. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med.* 2016; 129(5): 468–475, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.039, indexed in Pubmed: 26497904.
5. Siddiway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.* 2003; 68(11): 2189–2196.
6. Hashmi A, Keswani NR, Kim S, et al. Hepatic dysfunction in patients receiving intravenous amiodarone. *South Med J.* 2016; 109(2): 83–86, doi: 10.14423/SMJ.000000000000413, indexed in Pubmed: 26840961.
7. Lupon-Rosés J, Simó-Canonge R, Lu-Cortez L, et al. Probable early acute hepatitis with parenteral amiodarone. *Clin Cardiol.* 1986; 9(5): 223–225, indexed in Pubmed: 3708949.
8. Habior A. Ostra niewydolność wątroby. *Postępy Nauk Med.* 2014; 1: 24–30.
9. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(7): 950–66; quiz 967, doi: 10.1038/ajg.2014.131, indexed in Pubmed: 24935270.
10. Jankowska I, Jankowski K, Kmietek J, et al. Toxic and drug-induced liver injury. *Med Sci Rev Hepatologia.* 2007; 7(1): 32–63.
11. Gayam V, Khalid M, Shrestha B, et al. Drug-induced liver injury: an institutional case series and review of literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018; 6: 2324709618761754, doi: 10.1177/2324709618761754, indexed in Pubmed: 29568780.
12. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-induced liver injury: pattern recognition and future directions. *Gut Liver.* 2016; 10(1): 27–36, doi: 10.5009/gnl15114, indexed in Pubmed: 26696029.
13. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut.* 1993; 34(4): 565–566, indexed in Pubmed: 8491409.
14. Alade SL, Brown RE, Paquet A. Polysorbate 80 and E-ferol toxicity. *Pediatrics.* 1986; 77(4): 593–597, indexed in Pubmed: 3960626.
15. Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: a case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2018; 43(1): 129–133, doi: 10.1111/jcpt.12594, indexed in Pubmed: 28714083.
16. Breuer HW, Bossek W, Haferland C, et al. Amiodarone-induced severe hepatitis mediated by immunological mechanisms. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998; 36(6): 350–352, indexed in Pubmed: 9660045.
17. Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. *Isr Med Assoc J.* 2011; 13(12): 748–752, indexed in Pubmed: 22332445.
18. Nasser M, Larsen TR, Waanbah B, et al. Hyperacute drug-induced hepatitis with intravenous amiodarone: case report and review of the literature. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013; 5: 191–198, doi: 10.2147/DHPS.S48640, indexed in Pubmed: 24109195.
19. Li JG, Yang TC, Yu DM, et al. Fatal acute liver failure after intravenous amiodarone administration. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(3): 294–296, doi: 10.1016/j.jfma.2013.07.011, indexed in Pubmed: 23953514.
20. Akbal E, Batgi H, Koçak E, et al. Low-dose amiodarone-induced fatal liver failure. *Mil Med.* 2012; 177(1): 118–120, doi: 10.3109/01480545.2011.653489.
21. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, et al. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(3): 289–296, doi: 10.1007/s00228-017-2195-5, indexed in Pubmed: 28083650.
22. Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1): 95, doi: 10.1186/s13256-018-1629-8, indexed in Pubmed: 29653592.
23. Kenzaka T. Hepatic computed tomography changes caused by amiodarone. *Korean J Intern Med.* 2015; 30(5): 745–746, doi: 10.3904/kjim.2015.30.5.745, indexed in Pubmed: 26354074.
24. Kim BB, Kim DM, Choi DH, et al. Amiodarone toxicity showing high liver density on CT scan with normal liver function and plasma amiodarone levels in a long-term amiodarone user. *Int J Cardiol.* 2014; 172(2): 494–495, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.020, indexed in Pubmed: 24485640.
25. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol.* 2009; 62(6): 481–492, doi: 10.1136/jcp.2008.058248, indexed in Pubmed: 19474352.
26. Kang HM, Kang YS, Kim SH et al. Amiodarone-induced hepatitis and polyneuropathy. *Korean J Intern Med.* 2007; 22(3): 225–229, indexed in Pubmed: 17939344.
27. Grecian R, Ainslie M. Acute hepatic failure following intravenous amiodarone. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012, doi: 10.1136/bcr-2012-007080, indexed in Pubmed: 23257638.
28. Paudel R, Dogra P, Suman S, et al. Acute liver and renal failure: a rare adverse effect exclusive to intravenous form of amiodarone. *Case Rep Crit Care.* 2016; 2016: 5232804, doi: 10.1155/2016/5232804, indexed in Pubmed: 27672457.
29. Mudalel ML, Dave KP, Hummel JP, et al. N-acetylcysteine treats intravenous amiodarone induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(9): 2816–2819, doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2816, indexed in Pubmed: 25759554.
30. Waldman W, Groszek B, Burda P, et al. Postępowanie w ostrym zatruciu paracetamolem – stanowisko Sekcji Toksykologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. *Przeł Lek.* 2012; 69(8): 466–469.
31. Lahbabi M, Aqodad N, Ibrahim A, et al. Acute hepatitis secondary to parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. *World J Hepatol.* 2012; 4(6): 196–198, doi: 10.4254/wjh.v4.i6.196, indexed in Pubmed: 22761971.
32. James PR, Hardman SM. Acute hepatitis complicating parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. *Heart.* 1997; 77(6): 583–584, doi: 10.1136/hrt.77.6.583.
33. Diab OA, Kamel J, Abd-Elhamid AA. Predictors of intravenous amiodarone induced liver injury. *Egypt Heart J.* 2017; 69(1): 45–54, doi: 10.1016/j.ehj.2016.05.001, indexed in Pubmed: 29622954.