

**Emma Sokolova**  
Medicīnas fakultātes  
6. kura studente  
Latvijas Universitāte

**Natalja Guļtajeva**  
Medicīnas fakultātes  
6. kura studente  
Latvijas Universitāte

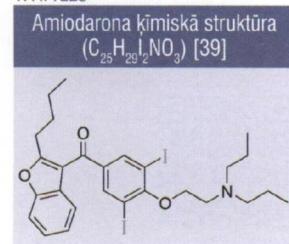
**Alīna Ļišņova**  
Medicīnas fakultātes  
6. kura studente  
Latvijas Universitāte

**Mihails Pavlovičs**  
Medicīnas fakultātes  
6. kura students  
Latvijas Universitāte

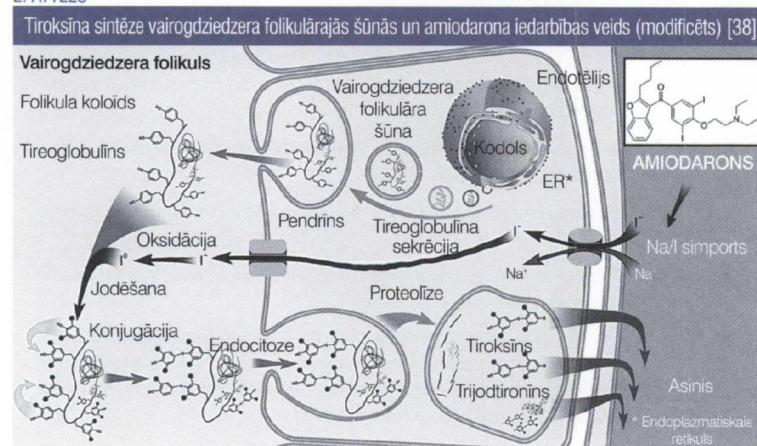


**Valdis Pīrāgs**  
*Dr. med., prof.*  
endokrīnologs  
Latvijas Universitāte  
Paula Stradiņa Kliniskās  
universitātes slimnīca

#### 1. ATTĒLS



#### 2. ATTĒLS



# PRIEKŠKAMBARU FIBRILĀCIJAS ārstēšana ar amiodaronu

Priekškambaru fibrilācija (AF) saistāma ar citām sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, piemēram, sirds mazspēju, koronāro arteriju slimību, sirds vārstuļu slimībām, cukura diabētu un arteriālo hypertensiju.

Tā ir supraventrikulāra aritmija un to raksturo neregulāra un paātrināta sirdsdarbība. [1] AF rašanos ietekmē arī vecums.

**A** triju fibrilāciju parasti nav sastopama jauniešiem un bērniem un parādās tikai pēc strukturālām sirds izmaiņām. Tātad risks saslimt ar AF pieaug vecākiem cilvēkiem. To labi atspoguļo ATRIA pētījums, kura rezultāti ir šādi: kopējā AF sastopamība 1–70% gadījumu, novērota vismaz 65 gadus veciem pacientiem, 45% vecāki par 75 gadiem. AF sastopamība pieauga sākumā līdz 55 gadu vecumam 0,1%, bet 99% vecumā pēc 80 gadiem. Viriņiem sastopamība lielāka nekā sievietēm (1,1%; 0,8%). [2] Priekškambaru fibrilācija ir visbiežākais aritmiju veids, kas skar aptuveni 6 miljonus iedzīvotāju Eiropā, 8 miljonus cilvēku Ķīnā un vairāk par 2,6 miljoniem Lielbritānijā. [3] Vairāk nekā viena trešdaļa hospitalizācijas gadījumu, kas saistīti ar sirds ritma traucējumiem, ir priekškambaru fibrilācijas dēļ. [4]

## Amiodarons

Amiodarons ir III klasses antiaritmisks līdzeklis. Viens no efektivākajiem preparātiem sinusa ritma atjaunošanai (līdz 80%). [5; 6] Amiodarolu plaši lieto kardiolīģijā kā antiaritmisko līdzekli, tas kļuvis par pirmās

izvēles preparātu pēc miokarda infarkta, pacientiem ar ventrikulāru tahikardiju, kā arī priekškambaru fibrilācijas profilaksei. Amiodarons ir spēcīgs antiaritmisks līdzeklis ar nelielu negatīvu inotropu ietekmi, tāpēc tiek lietots arī pacientiem ar sirds mazspēju. [7] Tajā pašā laikā, nemot vērā iespējamās blakusparādības (galvenokārt saistībā ar vairogdziedzera funkciju), amiodarons nav rekomendējams kā pirmās rindas preparāts ilgstošai lietošanai ritma kontrolei. [8] Ziņāms, ka amiodarons var izsaukt gan hipotireozī, gan tireotoksikozi 15–20% gadījumu. [9] Tiroksīna sintēzi vairogdziedzera folikulārajās šūnās un amiodarona iedarbības veidu skat. 2. attēlā.

## FARMAKOLOGISKĀ IEDARBĪBA

Amiodarona farmakoloģiskā iedarbība — antiaritmiska, antiangināla. Bloķē jonus kanālus kardiomiocitu membrānās (galvenokārt kālija, mazākā mērā — kalcija un nātrija), palēnina alfa un bēta adrenoreceptoru uzbudināšanu. Palielina visu sirds struktūru darbības potenciāla ilgumu, jo amplitūda ir ievērojami samazināta. Negatīvs hronotrops efekts. Simpatolitiska aktivitāte un kālija un kalcija kanālu bloķēšana mazina miokarda skābekļa patēriņu, izraisa negatīvu dromotropu efektu: palēnina vadīšanas un pagarina refraktāro periodu sinusa un atrioventrikulārajā mezglā. Ar vazodilatatora īpašībām var samazināt koronāro asinsvadu pretēstību. [10] Amiodaronam ir divi joda atomi (skat. 1. attēlu). Atklāts, ka amiodarons un tā metabolīts dezetylamiodarons (DEA) saistās ar T3 receptoriem kodolā, izmainot dažu gēnu ekspresiju un proteīnu sintēzi. [40] Tiekiem pieņemts, ka no aknām amiodarona metabolisma rezultātā asinsritē nonāk aptuveni 3 mg neorganiskā joda uz 100 mg perorāli iepriemta amiodarona. Izdalās pārsvarā ar žulti un fēcēm (66–75%). [15] Vidējais joda saturs tipiskai amerikāņu diētai ir aptuveni 0,3 mg/dienā. Tādējādi 6 mg joda kopā ar 200 mg devu amiodarona ievērojami palielina dienas joda slodzi. [11] Amiodarons ir ļoti lipofils un koncentrējas taukaudos, sirds un skeleta

muskuļos, kā arī vairogdziedzeri. Izvadišana no organizma notiek pussabrukšanas periodā, kas ilgst aptuveni 100 dienas. [12] Tāpēc amiodarona inducēts toksicitāte var izpausties arī pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. [13] Jodīdu krājums organismā pat deviņus mēnešus pēc terapijas ar amiodaronu pārtraukšanas var būt palielināts. [14]

#### IETEKME UZ VAIROGDZIEDZERA FUNKCIU

Amiodarons vairogdziedzera funkciju var ietekmēt dažādi. Mehānismi — vairogdziedzera disfunkcija (gan hipotireoze, gan hipertireoze) ir bieža komplikācija terapijai ar amiodaronu, kas notiek, medikamentam tieši ietekmējot vairogdziedzeri, kā arī augsta joda saturā dēļ. Tieša amiodarona ietekme uz vairogdziedzeri: ārējā gredzena 5'-mono-dejodināzēs tiroksīna (T4) palēnīšanās, tādējādi samazinot trijodtironīna (T3) ražošanu; bloķē T3 receptoru piesaisti uz kodola receptoriem; samazina dažu ar vairogdziedzera hormoniem saistītu gēnu ekspresiju; tieša toksiska ietekme uz vairogdziedzeri (destruktīvs tireoidīts). Tātad perifērājos audos amiodarons kavē 1. tipa 5'-dejodināzi, bet hipofizes šūnās — 2. tipa 5'-dejodināzi. Abi šie enzimi veic *ft4* pārvēršanos par *ft3*. Tas rada pazeminātu *ft3* līmeni serumā un šūnās. Amiodarons arī kavē *ft4* un *ft3* uzņemšanu perifērājās šūnās. Ilgstošas amiodarona lietošanas rezultātā abi mehānismi summējas — notiek *ft4* līmeja pauaugstināšanās un *ft3* līmena pazemināšanās iepriekš eitireoīdiem pacientiem. [17] Savukārt negatīvās saiknes rezultātā pavajinātas *ft3* koncentrācijas hipofizē ietekmē TSH līmenis pauaugstinās. [18] Cita ietekme uz vairogdziedzeri saistīta ar ļoti augstu joda saturu amiodaronā.

Vairogdziedzera hormonu izmaiņas amiodarona ietekmē ietver *T4* un *T3* izmaiņas, *ft3* un *ft4*, kā arī TSH izmaiņas. Terapijas laikā ar amiodaronu palielinās joda daudzums organismā: pirmajās divās nedēļās protektīvi kavējas *T4* un *T3* sintēze un ekskrēcija no tireocītiem, ko sauc par Volfa-Čaikova efektu. [20] Pateicoties tam, bet galvenokārt 5'-dejodināzēs kavēšanas dēļ perifērājos audos serumā *T3* līmenis pazeminās. Pārsvārā tas sasniedz references intervālu apakšējo robežu vai ir nedaudz zem tās. [21] Volfa-Čaikova efekts darbojas tikai terapijas sākumā. Vēlāk *T4* sintēze normalizējas vai pat nedaudz palielinās. Šā iemesla dēļ, kā arī periferijā samazinātās *T4* konverģācijas par *T3* dēļ kopējais *T4* līmenis serumā divos mēnešos pauaugstās pat par 40%. Parasti brīvā *T4* koncentrācija sasniedz references intervālu augšējo robežu. [22] Tā kā amiodarons neietekmē vairogdziedzera hormonus saistošo olbaltumvielu līmeni, *ft4* un *ft3* līmeja pārmaiņas atspoguļo *T4* un *T3* svārstības. [23] Dažas dienas pēc terapijas ar amiodaronu sākšanas TSH līmenis pauaugstās līdz pat 20 mV/l (references intervāls 0,35–4,3 mV/l). Tomēr trīs mēnešos tas pazeminās līdz sākotnējiem radītājiem vai pat nedaudz zem tā. [24] Agrīnu TSH līmeja kāpumu nosaka kopējā *T3* koncentrācijas kritums asinīs. Šī kavēšana notiek arī tieši hipofizē. Amiodarons un arī tā metabo-

līts DEA bloķē hipofizē 2. tipa 5'-dejodināzi, kas *ft4* pārvērš par *ft3*. Lietojot amiodaronu ilgāk par 3 mēnešiem, *T3* un *ft3* līmenis paliek references intervāla apakšējā robežā. TSH koncentrācija normas robežas atgriežas vidēji 12 mēnešus pēc terapijas sākšanas. [25] To izskaidro šādi: Volfa-Čaikova protektīvais efekts tiek pārvarēts; palielinās jodīdu daudzums vairogdziedzeri; *T4* sintēze atjaunojas tādā veidā, lai kompensētu samazinātu *T3* daudzumu. Lai gan *T4* rādītāji ir palielināti, pacientiem vairogdziedzera funkcija ir eitireoīda, jo *ft3* līmenis paliek normas robežās. [25]

#### RISKA PROGNOZĒŠANA

Individu riska prognozēšana par amiodarona izraisītu hipotireozi vai hipertireozi atkarīga no vairogdziedzera sākotnējā stāvokļa un joda uzņemšanas uzturā. Pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir vislielākais risks amiodarona izraisītai hipotireozei (jo nav ieņemjams izvairīties no Volfa-Čaikova efekta). Slimniekiem ar mezglainu strumu ir pauaugstinātas pakāpes risks I tipa amiodarona izraisītai tireotoksikozei (I tipa AIT). Lieks jods no amiodarona nodrošina lielāku pamatni, radot pastiprinātu vairogdziedzera hormonu sintēzi un hipertireozi. Destruktīvs tireoidīts (II tipa AIT) parasti rodas pacientiem, kam pamatā nav vairogdziedzera slimību. Uztura joda uzņemšana ietekmē arī individu risku ie-gūt amiodarona izraisītu vairogdziedzera disfunkci-

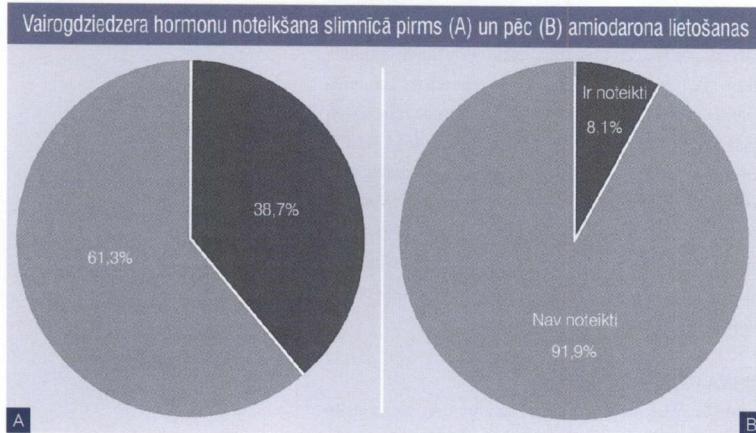
ju. Reģionos, kur ir pietiekami daudz joda, amiodarona izraisīta hipotireoze, šķiet, ir vairāk izplatīta nekā hipertireoze. Turpretī joda deficitā reģionos amiodarona izraisīta hipertireoze (parasti I tipa AIT) izplatīta vairāk nekā hipotireoze. [16]

**Individu riska prognozēšana par amiodarona izraisītu hipotireozi vai hipertireozi atkarīga no vairogdziedzera sākotnējā stāvokļa un joda uzņemšanas uzturā**

#### AMIODARONA INDUCĒTĀS SLIMĪBAS

Amiodarona inducētas slimības ir amiodarona inducēta hipotireoze (AIH) un amiodarona inducēta tireotoksikoze (AIT). Pēc terapijas ar amiodaronu 5% saslimst ar hipotireozi ( $TSH > 10 \text{ mV/l}$ ), ar subklīnisko hipotireozi saslimst 25% ( $TSH 4,5\text{--}10 \text{ mV/l}$ ). [26] Saslimstība ar AIH nav atkarīga no amiodarona devas un ārstēšanas ilguma, bet AIH risks palielinās gados vecākām sievietēm. Uzskata, ka predisponējošais faktors ir autoimūnas pārmaiņas vairogdziedzeri. [27] Saslimstība ar amiodarona inducētu tireotoksikozi atkarīga no ģeogrāfiskā reģiona (joda deficitā reģionos attīstās biežāk). [29] Viršešiem sastopamība trīsreiz lielāka nekā sievietēm, kas atspoguļo amiodarona biežāku lietošanu viršešiem, jo viņi biežāk slimī ar kardiovaskulāram slimībām. [28] AIT var parādīties iepriekš bojātā vai pat veselā vairogdziedzeri. AIT rašanos mēģina skaidrot ar vairākiem procesiem: joda krājumu palielināšanās; imunoloģisks vairogdziedzera bojājums; citotoksicitāte. Hipertireozes fāze var ilgt dažas nedēļas vai pat vairākus mēnešus,

## 3. ATTĒLS



tai bieži vien seko hipotireozes fāze ar iespējamu atveselošanos lielākajā daļā gadījumu. Vēl nenoskaidrotu iemeslu dēļ zāļu toksiska iedarbība var ilgt divus tris gados līdz izpausmei. Ir divu veidu amiodarona izraisaītās tireotoksozēs (AIT). I tipa AIT — pastiprināta vairogdziedzera hormonu sintēze (iepriekš izmīnītā vairogdziedzeri), bet II tipa AIT destruktīva tireoidita dēļ ir pārliku atbrīvoti T4 un T3 (iepriekš veselā vairogdziedzeri) (skat. tabulu). Šie veidi atšķiras pēc patogēnēzes, pārvaldības un rezultātiem. [19] Daudzos gadījumos iz-

šķir arī jauktas AIT, padarot grūtāku gan diagnostiku, gan ārstēšanu.

Kliniskā ikdienas prakse svārīgi izšķirt un diferencēt I tipa AIT un II tipa AIT, jo atšķiras to ārstēšanas taktika. [31] Vienādās kliniskas norises dēļ tas nav iešķems bez papildu izmeklēšanas.

Multinodozās strumas vai retākos gadījumos Greivsa orbitopātijas konstatacija ar lielu varbūtību norāda uz I tipa AIT, tomēr nelielas strumas palielināšanās gadījumā var konstatēt arī II tipa AIT. [31] Papildu informāciju sniedz vairogdziedzera USG, bet drošāka diagnozi apstiprināša metode ir krasu kodēta USG plūsmas noteikšana vairogdziedzera asinsvados. [22] Pasaulē USG atradi pieņemts apzīmēt ar pakāpēm no 0 līdz 3. I tipa AIT raksturīgas pakāpes 1–3, kas norāda uz vaskularizāciju, bet II tipa AIT — pakāpe 0, kas norāda par nevaskularizētu stāvokli vairogdziedzeri. [32]

## Amiodarona inducēta tireotoksoze var attīstīties kā vairākus mēnešus pēc terapijas sākšanas, tā arī devījus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas

## Pētījums

Ir svarīgi izpētīt amiodarona iedarbību uz vairogdziedzera hormoniem un amiodarona inducētās tireotoksozēs rašanos, izvērtēt izmaiņas laboratorijas datos pēc amiodarona lietošanas priekškambaru fibrilācijas pacientiem, kā arī noskaidrot amiodarona inducētās tireotoksozēs rašanās un amiodarona lietošanas savstarpējās korelācijas. Diemžēl Latvijā nav veikti plaši pētījumi par amiodarona blaknēm un vairogdziedzera patoloģiju, ko, iespējams, sastop relatīvi bieži. Pētījuma hipotēze: ir saistība starp amiodarona lietošanu un vairogdziedzera hormonu līmeņa pauaugstināšanos.

## DARBA METODES

Pētījuma grupa: 496 pacienti ar priekškambaru fibrilāciju, kuri no 2011. gada janvāra līdz maijam ārstējusies PSKUS 11. nodalā. Pacientu atlase notika pēc priekškambaru fibrilācijas diagnostes slimību vēsturē. Datu atlasišķi pēc iepriekšēja plāna: vecums, dzimums, kliniskā diagnoze, TSH,  $fT_4$  un  $fT_3$  hospitalizācijas sākumā, TSH,  $fT_4$  un  $fT_3$  hospitalizācijas beigās, amiodarona devas, tā lietošana mājās un stacionārā. Datu tika ievadīti SPSS iepriekš izstrādātā datubāzē ar visiem reģistrēšanai paredzētajiem parametriem.

## REZULTĀTI

Pētījuma materiālā ieklauti dati par 496 pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju. Analizējot datus par vairogdziedzera hormonu noteikšanu slimīcā pirms amiodarona lietošanas, konstatējām, ka 61,3% gadījumu ( $n = 357$ ) nebija noteikti vairogdziedzera hormoni, tie bija noteikti tikai 38,7% gadījumu ( $n = 139$ ). Analizējot datus par vairogdziedzera hormonu noteikšanu slimīcā pēc amiodarona lietošanas, konstatēts, ka 91,9% gadījumu ( $n = 456$ ) nebija noteikti un tikai 8,1% gadījumu ( $n = 40$ ) bija (skat. 3. attēlu).

No datiem par amiodarona lietošanu mājās (skat. 4. attēlu) konstatējām, ka 62 pacienti (12,5%) no pētāmās grupas mājās lietoja amiodaronu, bet 434 pacienti (87,5%) amiodaronu nelietoja. Apkopojoj informāciju par amiodarona lietošanu slimīcā, konstatēts, ka no 496 pacientiem amiodaronus terapija saņēma 58,1% ( $n = 288$ ), bet 41,9% ( $n = 208$ ) ne.

Analizējot datus par amiodarona inducētās tireotoksozēs sastopamības biežumu, konstatējām, ka no

## TABULA

Amiodarona inducētās hipertireozes veidi

Parametrs	I tipa AIT	II tipa AIT
Iepriekšēja vairogdziedzera slimība	Ir	Nav
Etioloģija	Multinodulāra struma vai latenta Greivsa slimība	Destruktīvs tireoīdīts
Vairogdziedzera stāvoklis	Difūza/nodulāra palielināšanās	Nedaudz palielināts
Doplera ultrasonogrāfija	Palielināta plūsma	Samazināta plūsma
Raksturojums	Palielināta tirosīna (T4) un trijodtiroīdīna (T3) sintēze. Lieks jods no amiodarona nodrošina vairāk substrāta, lai pastiprinātu vairogdziedzera hormonu ražošanu [16]	Destruktīvs fireoīdīts izraisa pārmērīgu T4 un T3 atbrīvošanu bez pastiprinātās hormonu sintēzes. 2. tipa AIT izraisa tieša toksiska amiodarona ietekme uz vairogdziedzera folikulārām epitēlijām šūnām [30]

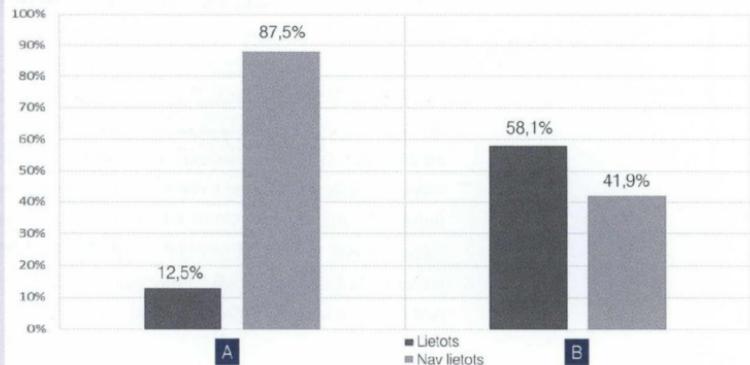
179 pacientiem, kam noteica TSH, ar amiodarona inducētu tireotoksikozi saslima 2,2% ( $n = 4$ ), bet 97,8% ( $n = 175$ ) netika pieradīta AIT (skat. 5. attēlu).

## DISKUSIJA

Retrospektīva datu analize parādīja, ka no 496 slimniekiem ar priekškambaru fibrilāciju 179 pacientiem tika noteikti vairogdziedzera hormoni un 2,2% ( $n = 4$ ) konstatēja amiodarona inducētu tireotoksikozi. Šis rezultāts nesaskan ar citu pētījumu datiem, kur secināts, ka amiodarona inducēta tireotoksikoze biežāk sastopama valstis ar joda trūkumu — Itālijā 10%, bet ASV un Lielbritānijā pacientiem, kas ārstēti ar amiodaronu, AIT sastopamība ir tikai 3–5%, kur predisponējošais faktors ir strumas un vairogdziedzera autonomo mezglu lielāka prevalence. [33] Tāpēc, apkopojot datus, nav statistiski ticama saistība starp amiodarona lietošanu un amiodarona inducētu tireotoksikozi ( $p = 0,195$ ). Jādomā, ka Latvijā AIT sastopamība ir biežāka, jo no 496 pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vairogdziedzera hormoni tika noteikti tikai 38,7% pacientu ( $n = 139$ ) pirms amiodarona lietošanas un 8,1% pacientu ( $n = 40$ ) pēc amiodarona lietošanas, kas būtiski apgrūtina AIT diagnostiku. Amiodarona inducētās tireotoksikozes slimnieku skaits bija mazāks, nekā tika sagaidīts, kas būtīnīt, ka amiodarona inducētu tireotoksikozi bieži ārstē

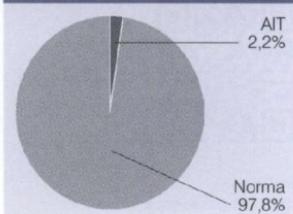
4. ATTĒLS

Pacientu sadalījums pēc amiodarona lietošanas mājās (A) un slimnīcā (B)



5. ATTĒLS

AIT sastopamība



ambulatori, tāpēc slimnieku skaits bija mazāks, nekā tika gaidīts. Iespējams, Latvijā ne vienmēr pirms amiodarona ordinēšanas vai tā lietošanas laikā, vai lietošanas beigās tiek veikta vairogdziedzera funkcijas un citu rādiķiju pārbaude, tāpēc amiodarona inducēta tireotoksikoze ne vienmēr tiek diagnosticēta precīzi un ne vienmēr šī diagnoze tiek atspoguļota izrakstā. Jāatceras, ka pirms amiodarona ordinēšanas jāpārdomā konkrētas amiodarona lietošanas indikācijas, jānosaka individuālais slimnieka risks attiecībā pret vairogdziedzera disfunkciju ar mērķi novērst šo amiodarona blakni vai vismaz agrīni pārtraukt tā lietošanu un sākt amiodarona inducētās tireotoksikozes terapiju, attiecīgi novērot.

## PRAKTIKAS REKOMENDĀCIJAS

Jāatceras, ka amiodarona inducēta tireotoksikoze var attīstīties gan vairākus mēnešus pēc terapijas sākšanas,

gan arī deviņus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Praktiskās rekomendācijas varētu būt šādas:

- pirms terapijas ar amiodaronu nepieciešama vairogdziedzera hormonu noteikšana, tā jāatkārto pēc mēneša, tad pēc 3 mēnešiem, vēlāk ik pēc 6 mēnešiem, pat ja sākotnēji vairogdziedzera funkcija nav izmaiņīta [34];
- vairogdziedzera USG veicama pirms amiodarona rekomēšanas terapijā ar mērķi savlaicīgi atpazīt tireotoksikoze riska faktorus, vairogdziedzera un tā funkciju izmaiņas un vajadzības gadījumā laikus piemeklēt alternatīvu terapijas veidu [35];
- sākot amiodarona inducētās tireotoksikozei ārstēšanu, amiodarona lietošana (no endokrinologa skatpunkta) būtu jāpārtrauc [36], tomēr lēmums lielā mērā atkarīgs no pacienta pamatslimības, alternatīvām ārstēšanas iespējām [37], AIT veida. ●

SAISTĪTIE RAKSTI  
NO WWW.DOCTUS.LV

Amiodarona  
inducēta tireotoksikoze  
Zārlīna L. | Marts 2012



<http://ej.uz/3qk>

Amiodarona  
izraisīta tireotoksikoze  
un situācija Latvijā. I. daļa  
Žārlīna L., Rasa I. | Augusts 2010



<http://ej.uz/z7v>

## SECINĀJUMI

- Retrospektīva datu analīze par pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju 2011. gada janvārī—majā Paula Stradiņa Kīniskajā universitātes slimnīcā parādīja, ka joda inducēta hipertireoze diagnosticēta 2,2% slimnieku.
- Sakarība starp amiodarona lietošanu un tireotoksikoze attīstību netika konstatēta. Iespējams, ka amiodarona inducētās tireotoksikoze sastopamība ir biežāka, nekā to rāda slimības vēsturu datu retrospektīvā analīze, jo nepieciešama vairogdziedzera hormonu līmeņa ( $T_4$ ,  $T_3$ ) un TSH noteikšana visiem pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju gan pirms, gan pēc terapijas ar amiodaronu.
- Nepieciešama rūpīga slimnieku novērtēšana attiecībā uz blakņu risku.
- Paaugstinātās riska pakāpes slimniekiem vairogdziedzera funkcija jākontrolē pastāvīgi.
- Kardiologu un endokrinologu sadarbība veicinātu amiodarona lietošanas blakņu novērtējumu, savlaicīgu diagnostiku un terapiju.

## LITERATŪRA

1. Rosenthal L. Atrial Fibrillation. Mar 17, 2014. Medscape [serial online]. <http://emedicine.medscape.com/article/151066-overview>
2. Fang MC, Singer DE, et al. Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (AIRIA) Study. Circulation, 2005; 112: 1687–1691.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Atrial Fibrillation Fact Sheet. December 2010. [http://www.cdc.gov/dhdsp/data\\_statistics/fact\\_sheets/docs/fs\\_atrial\\_fibrillation.pdf](http://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact_sheets/docs/fs_atrial_fibrillation.pdf). Accessed January 2012.
4. Knecht S, Oelschläger C, et al. Atrial Fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J, 2008; 29: 2125–213.
5. Klotz U. Antiarrhythmics: elimination and dosage considerations in hepatic impairment. Clin Pharmacokinetic, 2007; 46(12): 985–996.
6. Varlas PE, Kochiadakis GE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. Chest, 2000; 117(6): 1538–1545.
7. Amiodarone as a first-line drug in the treatment of atrial fibrillation: the cricatrion viewpoint. Cardiovasc Drugs Ther, 1994; 8(5): 769–771.
8. Birn B, Boeklooms MT. Pharmacologic Management of Arrhythmias. Pediatr Cardiol, 2000; 21(6): 508–515.
9. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(6): 2529–2535.
10. van Erven L, Schall J. Clinical pharmacology Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. Heart, 2010; 96: 1593.
11. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med, 2005 Jul; 118(7): 706–714.
12. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. Clin Pharmacokinetic, 1984; 9(2): 136–156.
13. Martino E, Aghini-Lombardi F, et al. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. Horm Res, 1987; 26(1–4): 158–171.
14. Tomisti L, Materazzi G, et al. Toda thyrodecomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. J Clin Endocrinol Metab, 2012; 97: 3515.
15. Chun SH, Sager PT, et al. Long term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. Am J Cardiol, 1995; 76: 47–50.
16. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. Medicine (Baltimore), 1983; 62: 1.
17. Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. Pharmacological Reviews, 1998; vol. 50, no. 1: 89–106.
18. Karow T, Lang Roth R. Allgemeine und spezielle pharmakologie und Toxikologie, 16. Auflage. By Thomas Karow, 2008: 675–690.
19. Bertalena L, Brogioni S, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 2930.
20. Roti E, Minelli R, et al. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. Arch Intern Med, 1993; 153: 866.
21. Yu Kai-Hang, Jim Man-Hong, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Is a Predictor of Adverse Cardiovascular Outcome. J Clin Endocrinol Metab, 2009; 94(1): 109–111.
22. Kahaly GJ, Dietlein M, et al. Amiodarone und Schilddrüsensyndrom. Deutsches Ärzteblatt, 1994; 91: 51–52; 2007: 3550–3555.
23. Ursella S, Testa A, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2005; 10: 269–278.
24. Martino E, Bartalena L, et al. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. Endocrine Reviews, 2001; 22(2): 245–254.
25. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med, 1997; 126: 63.
26. Nademanee K, Singh BN, et al. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. Am J Cardiol, 1986; 58: 981.
27. Martino E, Aghini-Lombardi F, et al. Amiodarone: a common source of iodine induced thyrotoxicosis. Horm Res, 1987; 26: 158.
28. Sizhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. Q J Med, 2003; 96: 949–951.
29. Martino E, Safran M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. Ann Intern Med, 1984; 101: 28.
30. Brennan MD, Erickson DZ, et al. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. Thyroid, 1995; 5: 177.
31. Newman CM, Price A, et al. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. Heart, 1998; 79: 121–127.
32. Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. Cleveland Clinic Journal Of Medicine, 2003; 70: 624–631.
33. Henzen C, Bues M, Brander L. Die Jod-induzierte Hyperthyreose („Jodbasedow“): ein aktuelles Krankheitsbild. Schweiz Med Wochenschr, 1999; 129: 658–664.
34. Waring AC, Arnold AM, et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. J Clin Endocrinol Metab, 2012; 97: 3544.
35. Bahn CH, Burch HB, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid, 2011; 21: 593.
36. Moolman JA. Thyroid hormone and the heart. Cardiovascular Journal of South Africa, Vol. 13, No. 4, 2002: 159–163.
37. Kaufmann Ch, Cron TA, et al. Amiodarone-induzierte Hyperthyreose. Schweiz Med Wochenschr, 2000; 130: 1610–1617.
38. [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Thyroid\\_disease\\_syndrome.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Thyroid_disease_syndrome.png) Chapter 48, SYNTHESIS OF THYROID HORMONES // Water F, Ph.D. Boron (2003). Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach Elsevier/Saunders, p. 1320.
39. <http://0.tqn.com/d/chemistry/1/0/g/A1/Ariocarone.jpg>
40. Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Nat Rev Endocrinol, 2009; 5(12): 650–651.