

Amiodarone e tiroide

Maria Grazia Bongiorni

Unità di Aritmologia Interventistica, Dipartimento Cardio Toracico, Ospedale Cisanello, Pisa

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 47S-52S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Grazia
Bongiorni

Unità di Aritmologia
Interventistica
Dipartimento

Cardio Toracico
Ospedale Cisanello
Via Paradisa, 2

56124 Pisa
E-mail: m.g.bongiorni@
med.unipi.it

Concetti base di fisiologia tiroidea

Per discriminare tra condizioni di effettiva e apparente disfunzione tiroidea, entrambe riscontrabili nei pazienti in terapia con amiodarone, è opportuno richiamare alcuni concetti base di fisiologia tiroidea.

Sintesi degli ormoni tiroidei e tireoglobulina.

Per la sintesi dei due principali ormoni tiroidei, la triiodotironina (T_3) e la tiroxina (T_4), è indispensabile lo iodio. Lo iodio alimentare viene assorbito a livello dell'intestino tenue previa riduzione a ione ioduro. Dopo che è entrato in circolo, a livello del lato extracellulare della membrana apicale delle cellule follicolari tiroidee viene ossidato a I_2 e quindi si lega ai residui tirosinici delle macromolecole di tireoglobulina, già secrete nel lume follicolare sotto forma di colloide. Si formano in tal modo mono e diiodotirosina; queste ultime, unendosi insieme in modo variabile, danno origine alle iodotironine (T_2 , T_3 , T_4), ancora parte integrante della molecola di tireoglobulina ("maturazione" della tireoglobulina). La tireoglobulina, oltre a rappresentare un prodotto di deposito e di riserva di ormoni tiroidei, è presente, anche se in concentrazione minima, nel sangue periferico.

Ormone tireostimolante e secrezione degli ormoni tiroidei.

L'ormone tireostimolante (TSH) agendo sulle cellule follicolari induce il riassorbimento della tireoglobulina per pinocitosi dal lume dei follicoli ed il contemporaneo distacco per proteolisi delle molecole di T_4 e T_3 che vengono secrete nella circolazione sistemica. Queste molecole non sono secrete in ugual misura, infatti il rapporto di secrezione è di circa 3:1, cioè della quantità totale di ormoni secreti dalla ghiandola il 75% è costituito da T_4 ed il 25% da T_3 . La T_4 circolante è tutta di origine tiroidea, mentre solo il 20% della T_3 è

prodotta dalla tiroide; la restante quota deriva dalla conversione periferica della T_4 .

Trasporto ematico e metabolismo intracellulare degli ormoni tiroidei.

A causa della loro scarsa idrosolubilità gli ormoni tiroidei sono trasportati in circolo da tre proteine vettrici; la più importante di queste è un'alfa-globulina detta TBG (thyroxine binding globulin) che veicola circa il 70% della T_4 e l'80% della T_3 . Solo una frazione minima dei due ormoni circola libera ed è tale componente che può penetrare nei tessuti periferici e svolgere l'azione biologica degli ormoni tiroidei. Per tale motivo e per il fatto che la concentrazione plasmatica delle proteine vettrici è influenzata da numerose condizioni fisiologiche e patologiche oltre che da farmaci, è preferibile dosare le frazioni libere (FT_3 , FT_4) piuttosto che la quantità totale.

La concentrazione plasmatica della T_4 sia totale che libera è maggiore della T_3 , tuttavia la sua attività biologica intrinseca è minima (l'ormone fisiologicamente attivo è la T_3). La T_4 può essere considerata in larga misura un pro-ormone: infatti a livello intracellulare viene trasformata in T_3 in seguito al distacco ad opera dell'enzima 5'-monodeiodasi di tipo I di un atomo di iodio posto in posizione 5' nell'anello fenolico esterno. La deiodazione può però interessare anche l'atomo di iodio posto in posizione 5' dell'anello tirosinico interno della T_4 e della T_3 con formazione, rispettivamente, di "reverse" T_3 (isomero biologicamente inattivo della T_3) e di T_2 .

Amiodarone e suo metabolita

L'amiodarone è un derivato benzofuranico che contiene due atomi di iodio, pari al 37% della molecola. Pertanto la somministrazione di 200 mg di amiodarone com-

porta l'assunzione di 75 mg di iodio, del quale circa il 10% (7 mg) viene liberato in circolo come ioduro. Poiché la dose di mantenimento di amiodarone è di 200-600 mg/die, la quantità di iodio cui un paziente è esposto giornalmente è di 7-21 mg di ioduro al giorno, 40-100 volte superiore al fabbisogno giornaliero di iodio che è di 150-200 μg ^{1,2} (Fig. 1).

L'assorbimento dell'amiodarone avviene lentamente nell'uomo: solo dopo 3-7 ore dall'assunzione del farmaco si ha la massima concentrazione plasmatica³⁻⁵.

La biodisponibilità dell'amiodarone, cioè la quota percentuale della dose somministrata che raggiunge la circolazione sistemica, presenta tre caratteristiche fondamentali:

- è incompleta e compresa tra 35 e 65%. Ciò è dovuto sicuramente alle trasformazioni metaboliche subite dal farmaco a livello della parete intestinale ma soprattutto a livello epatico prima di raggiungere la circolazione sistemica ("first-pass" clearance pre-sistemica), e forse anche ad un incompleto assorbimento a livello intestinale^{3,6};
- è molto variabile da soggetto a soggetto. Ciò è spiegabile in parte con l'estrema diversità interindividuale del grado di "first-pass" clearance pre-sistemica⁴;
- è influenzata da un'elevata ricircolazione enteroepatica nonostante la sua concentrazione biliare sia relativamente elevata³.

Raggiunta la circolazione sistemica, l'amiodarone (ed anche il suo principale metabolita) si lega in misura marcata (96-98%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina (62%)^{2,7}. Da ciò derivano importanti implicazioni cliniche:

- altri farmaci che in circolo si legano alle proteine plasmatiche possono competere nel legame con queste⁷;
- un'ipoalbuminemia può determinare un incremento della quota libera, farmacologicamente attiva;

- non è un farmaco dializzabile (non necessita di aggiustamenti posologici nei pazienti dializzati)³.

Un'altra caratteristica importante della farmacocinetica dell'amiodarone (ed anche del suo principale metabolita) è la sua elevata liposolubilità; ciò giustifica l'elevato accumulo nel tessuto adiposo, polmonare ed epatico⁸. Inoltre da ciò deriva un volume apparente di distribuzione (ottenuto dividendo la quantità di farmaco contenuta nell'organismo per la sua concentrazione plasmatica) estremamente elevato ed influenzato dal peso corporeo^{3,6}.

Nella farmacocinetica dell'amiodarone risulta di fondamentale importanza il processo di biotrasformazione cui va incontro tale farmaco; infatti a causa della via metabolica di N-dealchilazione che avviene a livello epatico e della mucosa intestinale⁹ si ottiene, per sottrazione di un gruppo etilico dall'ammina terziaria presente nella sua molecola, la formazione del suo principale metabolita dotato di elevata attività antiaritmica: il mono-N-desetil-amiodarone (MDEA).

Tale biotrasformazione dipende dalla via di somministrazione del farmaco, avviene lentamente ed è dose-dipendente. Infatti solo dopo somministrazione di elevate dosi di amiodarone per via orale, ma non subito dopo somministrazione di basse dosi *per os* o dopo somministrazione endovenosa, può essere riscontrato il MDEA in circolo; inoltre solo dopo 1-2 mesi di terapia cronica la concentrazione plasmatica di MDEA risulta simile o solo di poco inferiore rispetto al farmaco progenitore, tanto che il riscontro di basse concentrazioni di MDEA in pazienti in trattamento cronico deve indurre al sospetto di scarsa compliance.

Studi sperimentali sul cane suggeriscono che il 70% dell'attività antiaritmica dell'amiodarone sia attribuibile all'azione del MDEA¹⁰; inoltre alcuni effetti elettro-

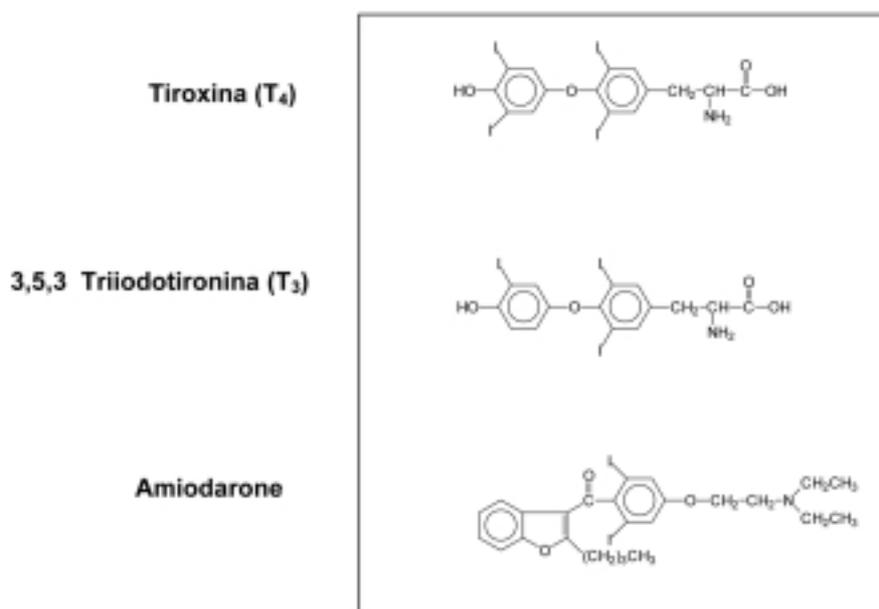


Figura 1. Formule chimiche degli ormoni tiroidei e dell'amiodarone.

fisiologici che si riscontrano solo dopo alcune settimane di trattamento con amiodarone, quali l'allungamento dei periodi refrattari atriale e ventricolare e la riduzione della velocità di conduzione intraventricolare, sono attribuibili al lento accumulo del MDEA nel tessuto miocardico^{11,12}.

Per quanto riguarda l'emivita di eliminazione dell'amiodarone, essa dipende dalla durata del trattamento; infatti dopo somministrazione di una singola dose orale essa risulta compresa tra 7 e 36 ore, mentre presenta valori medi tra 19 e 53 giorni (range individuale da 9 a 77 giorni) dopo sospensione della terapia cronica^{2,3,5,6}. L'emivita di eliminazione del MDEA è ancora più lunga e risulta compresa in media tra 54 e 61 giorni.

Modificazioni dell'assetto ormonale indotte dall'amiodarone

L'amiodarone causa rilevanti modificazioni del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei. L'effetto più importante della molecola è sicuramente l'inibizione dell'enzima 5'-monodeiodasi tipo I che come già ricordato rimuove lo iodio in posizione 5' dell'anello fenolico della tiroxina formando la T₃. Ciò determina un aumento di grado moderato e persistente della concentrazione sierica di T₄ e di FT₄ e la contemporanea riduzione di grado lieve ma persistente della T₃ totale e della sua frazione libera; anche la concentrazione della "reverse" T₃ subisce delle alterazioni, infatti risulta aumentata in maniera cospicua e precocemente, soprattutto per la ridotta clearance dovuta alla diminuita deiodazione della stessa (con formazione di T₂) ed in parte anche alla produzione preferenziale a partire dalla T₄. Oltre a tali modificazioni si può osservare un lieve e transitorio aumento del TSH^{1,13-15} (Fig. 2).

Tali variazioni dell'assetto ormonale iniziano a manifestarsi dopo circa 3-4 mesi di trattamento^{16,17}. Un fenomeno che invece può manifestarsi nei primissimi giorni di terapia è il cosiddetto effetto Wolff-Chaikoff^{1,18}, cioè la diminuzione della concentrazione plasmatica della T₄; esso probabilmente è dovuto alla ridotta sintesi e secrezione tiroidea per il fisiologico transitorio effetto inibitorio determinato dal carico di iodio.

Oltre all'inibizione della 5'-monodeiodasi, un altro meccanismo che può portare alle modificazioni dell'assetto ormonale nei pazienti in terapia cronica con amiodarone che rimangono eutiroidei, è la riduzione della captazione cellulare delle iodotironine, soprattutto il passaggio dal siero ai tessuti della tiroxina.

Gli effetti delle modificazioni ormonali indotte dall'amiodarone sono elencati nella tabella I.

Ipertiroxinemia eutiroidea

Le modificazioni delle concentrazioni degli ormoni tiroidei sopraelencate e soprattutto un aumento della T₄

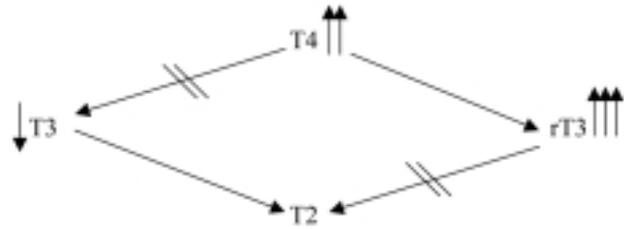


Figura 2. Modificazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei indotte dall'amiodarone.

Tabella I. Modificazioni ormonali nei pazienti eutiroidei, indotte dall'inibizione della 5'-monodeiodasi.

↑ T ₄ moderato e persistente
↓ T ₃ lieve e persistente
↑↑ "reverse" T ₃ precoce e persistente
↑ ormone tireostimolante, lieve e transitorio (< 3 mesi)
Possibile ↓ transitorio di T ₄ nei primi giorni di terapia, per effetto inibitorio da carico di iodio (effetto di Wolff-Chaikoff)

totale e della sua frazione libera possono in alcuni pazienti essere consistenti al punto di superare il limite superiore dell'intervallo di riferimento considerato normale. Tale condizione non associata a TSH soppresso, né a segni di ipertiroidismo, è definita ipertiroxinemia eutiroidea o isolata e la terapia cronica con amiodarone è solo una delle possibili cause che possono determinarla¹⁹. La prevalenza di tale condizione nei pazienti in terapia con amiodarone varia tra il 16 e il 32.8%²⁰⁻²²; poiché tale condizione rappresenta una conseguenza fisiologica della terapia cronica con amiodarone, non necessita di alcun trattamento e va semplicemente differenziata dall'ipertiroidismo.

La tabella II riassume i dati ormonali dell'ipertiroxinemia eutiroidea.

Distiroidismi indotti da amiodarone

Anche se la maggior parte dei pazienti trattati con amiodarone rimane eutiroidea (la percentuale varia nei vari studi dal 62.7%¹⁵ all'88%¹⁷), l'incidenza di iper ed ipotiroidismo risulta aumentata rispetto alla popolazione generale.

Dalla vasta letteratura sull'argomento risulta che vi sono alcuni fattori che predispongono all'iper o all'ipotiroidismo; tali fattori sono elencati nella tabella III.

Tabella II. Ipertiroxinemia eutiroidea.

Condizione caratterizzata da:
- livelli plasmatici superiori al valore massimo normale della sola T ₄ (sia TT ₄ che FT ₄)
- ormone tireostimolante plasmatico non "soppresso"
- assenza di segni clinici di ipertiroidismo

Tabella III. Fattori predisponenti.

	Età	Sesso	Apporto alimentare di iodio	Autoanticorpi antitiroide
Ipertiroidismo	–	Maschile	Carente	–
Ipotiroidismo	Avanzata	Femminile	Adeguato	Presenti

Ipertiroidismo da amiodarone. In diversi studi è stato visto che l'incidenza di ipertiroidismo indotto da amiodarone varia dall'1 al 23%^{20,23-25} e che alcune condizioni predisponenti sembrano favorirne l'insorgenza: il sesso maschile viene riferito in varie casistiche, ma soprattutto l'apporto alimentare di iodio influenza l'incidenza e il tipo di distiroidismo; infatti nelle aree iodio-carenti come l'Italia, l'ipertiroidismo è più comune dell'ipotiroidismo ed ha un'incidenza nettamente superiore rispetto alle aree iodio-sufficienti come gli Stati Uniti²⁰.

Tale patologia può insorgere in qualsiasi momento del trattamento²⁶ ed anche molti mesi dopo la sua sospensione: ciò può essere spiegato con la lunga emivita del farmaco e con il suo lento rilascio dai tessuti.

I meccanismi patogenetici responsabili dell'insorgenza dell'ipertiroidismo non sono del tutto chiari; tra i vari meccanismi proposti, quelli che sembrano essere alla base di tale quadro clinico sono sostanzialmente due: il meccanismo metabolico e quello tossico-infiammatorio^{13,14,27-29}.

Il primo può spiegare il quadro di tireotossicosi che insorge nei pazienti con gozzo nodulare e autonomia funzionale e nei pazienti con morbo di Basedow anche in fase preclinica, ma non spiega in modo convincente quei casi di ipertiroidismo che insorgono su una tiroide apparentemente normale. Per capire tale meccanismo bisogna ricordare che la tiroide normale, in presenza di un eccesso di iodio, mette in atto un meccanismo di autoregolazione che blocca l'incremento della sintesi ormonale. Tale blocco è dovuto alla riduzione dell'ossidazione intratiroidea dello ioduro e di conseguenza della sintesi di ormoni tiroidei (effetto di Wolff-Chaikoff). Per motivi non ancora chiariti, nei pazienti suddetti l'autoregolazione può venir meno e si può osservare un notevole aumento della sintesi ormonale quando venga fornita una notevole quantità di iodio.

Il meccanismo tossico-infiammatorio determinerebbe un quadro di tireotossicosi come risultato di un eccessivo rilascio dal lume dei follicoli di T₂, T₃, T₄ preformati conseguente ad un processo distruttivo. Il responsabile del meccanismo citotossico sembra essere il MDEA³⁰, mentre alla base del processo flogistico sembra esservi il contenuto di iodio dell'amiodarone.

In definitiva si può dire che esistono due forme di ipertiroidismo con diversi meccanismi patogenetici: tipo I, dovuto all'aumentata sintesi ormonale iodio-indotta in una tiroide intrinsecamente anormale; tipo II, dovuto ad un processo distruttivo con eccessiva immisione in circolo di ormoni preformati. I fenomeni di-

struttivi possono anche spiegare quelle forme di tireotossicosi che successivamente evolvono verso l'ipotiroidismo.

Il quadro clinico dell'ipertiroidismo da amiodarone è caratterizzato dal mancato controllo o addirittura dall'aggravamento dei disturbi cardiaci che avevano richiesto la sua somministrazione (recidiva di tachiaritmie, ecc.). La restante tipica sintomatologia dell'ipertiroidismo può essere sfumata e assente.

Il parametro funzionale che meglio conferma lo stato di tireotossicosi è l'aumento della FT₃ che è invariabilmente normale nei pazienti eutiroidi. Attualmente però il dosaggio immunometrico del TSH basale può essere impiegato quale unico test diagnostico di primo livello per lo screening dell'ipertiroidismo ed in genere delle disfunzioni tiroidee da amiodarone^{31,32}.

Per ciò che riguarda il trattamento bisogna subito dire che, nonostante le diverse opzioni terapeutiche disponibili, esso risulta spesso problematico in relazione alle condizioni cliniche dei pazienti e all'efficacia talora limitata degli interventi terapeutici. La brusca sospensione del farmaco può portare in alcuni casi ad un peggioramento della tireotossicosi in quanto 1) viene meno l'inibizione del trasferimento delle iodotironine circolanti ai tessuti, 2) si ha un aumento della conversione periferica della T₄ in T₃³³ per una mancata inibizione della 5'-deiodasi. Considerando la lunga emivita dell'amiodarone, l'eliminazione del farmaco avverrà in tempi talora molto lunghi.

La terapia con iodio radioattivo, molto efficace nell'ipertiroidismo spontaneo, non è attuabile per i bassi livelli di captazione e per i tempi relativamente lunghi per ripristinare l'eutiroidismo^{15,34}.

Le tionamidi (metimazolo, propiltiouracile, carbimazolo), anch'esse molto efficaci nella terapia dell'ipertiroidismo spontaneo, non sono altrettanto valide nel controllo della tireotossicosi da amiodarone^{35,36}. L'aggiunta di perclorato di potassio a tali farmaci rappresenta il trattamento di elezione. La dose raccomandata di perclorato di potassio è di 1 g/die in associazione alle dosi abituali di metimazolo (30-40 mg/die) o di propiltiouracile (400-800 mg/die). L'uso prolungato del perclorato > 2 mesi è sconsigliato per i possibili effetti collaterali (insufficienza renale, aplasia midollare)¹⁵.

I glucocorticoidi sono impiegati perché inibiscono a livello periferico la conversione della T₄ in T₃, perché inibiscono ad alte dosi il rilascio di TSH dall'adenipofisi e per il loro effetto antiflogistico. Trovano la loro principale indicazione nelle forme di ipertiroidismo da

amiodarone che presentano una patogenesi distruttiva sia infiammatoria che tossica.

La tireoidectomia totale o subtotale può rappresentare in casi particolari resistenti al trattamento medico un mezzo importante di correzione anche se comporta un rischio elevato trattandosi di pazienti cardiopatici con ipertiroidismo mal controllato³⁷.

Anche la plasmaferesi, associata a metimazolo può migliorare in modo rapido il quadro clinico anche se solo transitoriamente; inoltre non è priva di rischi³⁸.

Infine i betabloccanti con attività stabilizzante di membrana (ad esempio propranololo) hanno la caratteristica aggiuntiva di inibire la 5'-monodeiodasi e quindi possono essere aggiunti alla terapia standard, se non sussistono controindicazioni.

Ipotiroidismo da amiodarone. La comparsa di ipotiroidismo durante il trattamento cronico con amiodarone si verifica con frequenza variabile e compresa tra il 5 e il 32% dei casi^{14,39}. Questa grande differenza tra i vari studi dipende soprattutto dall'area geografica nella quale essi sono stati condotti; infatti, come già ricordato, l'ipotiroidismo risulta più frequente nelle aree dove l'apporto alimentare di iodio è adeguato, mentre nelle zone iodio-carenti prevale l'ipertiroidismo. In Italia la prevalenza di ipotiroidismo da amiodarone è del 5,3%²⁰.

Esso insorge solitamente nei primi mesi di terapia e quasi sempre nei primi 2 anni³³; l'incidenza è maggiore nel sesso femminile. Altre condizioni che sembrano favorirne l'insorgenza sono l'età avanzata³³ e la presenza di autoanticorpi antitiroide²⁶.

I possibili meccanismi etiopatogenetici chiamati in causa per spiegare l'instaurarsi dell'ipotiroidismo da amiodarone sono fondamentalmente tre.

Uno studio prospettico di Martino et al.⁴⁰ ha evidenziato che un gruppo di pazienti eutiroidei con presenza in circolo di autoanticorpi antitiroide che andavano incontro ad un trattamento cronico con amiodarone sviluppavano nel 70% circa dei casi un incremento del titolo anticorpale con evoluzione verso l'ipotiroidismo. Tale osservazione suggerisce che la somministrazione del farmaco non determina l'insorgenza di una tireopatia autoimmune ma sembra piuttosto modificare il corso naturale della tiroidite autoimmune già presente favorendone l'evoluzione verso l'ipotiroidismo.

La patogenesi nei casi nei quali non c'è evidenza di una patologia autoimmune tiroidea preesistente è più complessa. In condizioni normali, come già ricordato, la somministrazione di dosi farmacologiche di iodio induce un blocco transitorio della sintesi degli ormoni tiroidei; la tiroide normale "sfugge" a questo blocco della sintesi ormonale per adattamento alle elevate concentrazioni di iodio. Tuttavia in alcuni soggetti che presentano un difetto nell'organificazione dello ioduro intratiroideo, non si realizza correttamente il meccanismo di adattamento con conseguente sviluppo di ipotiroidismo³⁴. Da sottolineare che questo meccanismo patoge-

netico induce un ipotiroidismo che nella maggioranza dei casi regredisce entro pochi mesi dalla sospensione del trattamento³⁹.

L'ultimo meccanismo chiamato in causa, anche se interessa un numero limitato di pazienti, è il processo distruttivo tiroideo associato ad ipertiroidismo transitorio indotto dall'amiodarone. In tali pazienti il quadro è irreversibile.

Il quadro clinico di tale condizione non differisce da quella spontanea; alcuni sintomi e segni possono però risultare insidiosi e mal interpretati: ad esempio la bradicardia può essere attribuita all'azione del farmaco, oppure l'aumento di peso, l'astenia e la facile affaticabilità possono essere interpretati come un peggioramento della cardiopatia di base³⁴.

La diagnosi funzionale è basata sul riscontro di elevate e persistenti concentrazioni plasmatiche di TSH sopra i valori di riferimento con TT_4 e soprattutto FT_4 sierici ridotti. Le concentrazioni di T_3 totale e della sua frazione libera possono essere normali anche in pazienti clinicamente ipotiroidei, mentre la concentrazione sierica di tireoglobulina, analogamente all'ipotiroidismo spontaneo, può aumentare^{20,39}.

Tra gli esami strumentali particolarmente utile risulta l'ecografia tiroidea in quanto permette con relativa facilità di evidenziare una tireopatia autoimmune di base³⁴.

La terapia dell'ipotiroidismo indotto da amiodarone non crea particolari problemi; in genere è opportuno sospendere il trattamento anche se nei casi in cui tale farmaco è considerato fondamentale e insostituibile, la comparsa del quadro non rappresenta una controindicazione alla prosecuzione della terapia antiaritmica³⁴. Di solito la sospensione del trattamento è seguita nella maggioranza dei casi dal ripristino spontaneo dell'eutiroidismo; nei pazienti nei quali l'ipotiroidismo risulti persistente o quando venga ritenuta comunque indicata la prosecuzione della terapia con amiodarone, è necessario instaurare una terapia sostitutiva con levotiroxina. La posologia di tale farmaco deve essere regolata in modo tale da ripristinare la condizione eutiroidea in modo graduale, in quanto un eccesso di $L-T_4$ può portare ad un peggioramento del quadro per aggravamento della cardiopatia sottostante. Lo schema posologico prevede l'inizio del trattamento con 25 μg al giorno di $L-T_4$ con successivi incrementi graduali di 25 μg ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento dell'eutiroidismo³⁴.

Bibliografia

1. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989; 35: 1882-7.
2. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 1061-9.
3. Roden DM. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 45F-50F.
4. Berger Y, Harris L. Pharmacokinetics. In: Harris L, Roncucci R, eds. Amiodarone. Pharmacology, pharmacokinetics.

- ics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, 1986: 53-4.
5. Kannan R, Nademanee K, Herickson JA, Rostami HJ, Singh BN. Amiodarone kinetics after oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 438-44.
 6. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 136-56.
 7. Berger Y, Harris L. Pharmacokinetics. In: Harris L, Roncucci R, eds. Amiodarone. Pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, 1986: 90-1.
 8. Berger Y, Harris L. Pharmacokinetics. In: Harris L, Roncucci R, eds. Amiodarone. Pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, 1986: 84-9.
 9. Berger Y, Harris L. Pharmacokinetics. In: Harris L, Roncucci R, eds. Amiodarone. Pharmacology, pharmacokinetics, toxicology, clinical effects. Paris: MEDSI, 1986: 57-9.
 10. Nattel S, Davies M, Quantz M. The antiarrhythmic efficacy of amiodarone and desethylamiodarone, alone and in combination, in dogs with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77: 200-8.
 11. Veltri EP, Reid PR, Platia EV, Griffith LSC. Results of late programmed electrical stimulation and long-term electrophysiologic effects of amiodarone therapy in patients with refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1985; 55: 375-9.
 12. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106: 840-7.
 13. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Giani P, et al. Amiodarone e funzione tiroidea. *G Ital Cardiol* 1984; 14: 1069-76.
 14. Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 588-95.
 15. Lombardi A, Martino E, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid Today* 1990; 13: 1-7.
 16. 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.
 17. 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: 981-6.
 18. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Béraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum-triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58: 255-9.
 19. Rajatanavin R, Braverman LE. Euthyroid hyperthyroxinemia. *J Endocrinol Invest* 1983; 6: 493-505.
 20. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28-34.
 21. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 257-64.
 22. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA, Chosich N, Harper RW, Stockigt JR. Amiodarone-induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 37-44.
 23. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, et al. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med* 1985; 78: 443-50.
 24. Rosenbaume MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38: 934-44.
 25. Alves LE, Rose EP, Cahill TB Jr. Amiodarone and the thyroid. (letter) *Ann Intern Med* 1985; 102: 412.
 26. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507-11.
 27. Unger J. Amiodarone et thyroïde: l'effet Janus. *Rev Med Brux* 1990; 11: 89-95.
 28. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman LE, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26: 158-71.
 29. Borghi A, Gheri RG, Pratesi E, et al. La funzione tiroidea nel corso del trattamento cronico con amiodarone. *G Ital Cardiol* 1983; 13: 139-44.
 30. Beddows SA, Page SR, Taylor AH, et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4397-403.
 31. Schlienger JL, Dickelé MC, Roul G, et al. Le dosage de TSH ultra-sensible: une aide au dépistage des dysthyroïdies induites par l'amiodarone. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79: 1343-7.
 32. Wiersinga WM, Ender E, Trip MD, Verhaest-de Jong N. Immunoradiometric assay of thyrotropin in plasma: its value in predicting response to thyroliberin stimulation and assessing thyroid function in amiodarone-treated patients. *Clin Chem* 1986; 32: 433-6.
 33. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunctions during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 175-83.
 34. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Amiodarone e tiroide. *Cardiologia* 1995; 40 (Suppl 1 al n 12): 173-8.
 35. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by the simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 201-7.
 36. Wimpfheimer L, Staubli M, Schadelin J, Studer H. Prednisone in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *BMJ* 1982; 284: 1835-6.
 37. Peche R, Abramowicz M, Unger J. Failure to respond to dexamethasone with fatal consequences, after initial response to multidrug treatment in a case of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Am J Med* 1992; 93: 702-3.
 38. Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Fosella PV, et al. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 823-6.
 39. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 227-37.
 40. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2722-6.