

Amiodaroon ja kilpnäärmehaigused

Ingrid Reppo¹, Vallo Volke¹

Suure joodisisalduse tõttu muudab antiarütmikum amiodaroon kilpnäärmeanalüüside tulemusi kõigil seda ravimit kasutavatel patsientidel. Umbes 3 kuud pärast ravi alustamist saavutatakse uus tasakaaluseisund, kus vaba türoksiini (fT4) sisaldus veres jääb referentsvahemiku ülapiirile või vähesel määral kõrgemaks ja kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) tase normaliseerub. Ligi viiendikul patsientidest kujunevad amiodarooni mõjul kilpnäärme talitlushäired. Hüpotüreooosi kujunemisel ei ole vaja amiodaroonravi katkestada. Väljendunud hüpotüreooosi kujunemisel tuleb alustada L-türoksiiniga asendusravi, mille eesmärk hoida fT4 referentsvahemikus ja TSH sisaldus referentsvahemiku ülapiiri lähedal. Hüpertüreooosi korral tuleb amiodaroonravi katkestada ja patsient suunata erakorraliselt endokrinoloogi vastuvõtule.

Amiodaroon on enim kasutatud antiarütmikum nii maailmas kui ka Eestis (1). Haigekassa soodusravimite statistika alusel kasutab Eestis amiodarooni keskmiselt 2600 patsienti aastas (2). Amiodarooni laialdasel kasutamisel on mitu põhjust. Pikaajalisel suukaudsel manustamisel on amiodarooni mõju hemodünaamikale minimaalne ja üldjuhul ei mõjuta amiodaroon vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni. See võimaldab ravimit ohutult kasutada ka vasaku vatsakese olulise talitlushäirega patsientidel (3). Paraku on amiodaroonil ka hulk vastunäidustusi, koostoimeid teiste ravimitega ja kõrvaltoimeid, mis piiravad ravimi kasutamist. Seejuures on amiodarooni põhjustatud kilpnäärme-talitlushäired ravimi kõrvaltoimetest ühed sagedasemad.

AMIODAROON

Amiodaroon on struktuurilt kilpnäärme-hormoonidega sarnane jodeeritud bensofuraani derivaat, mille molekulmassist 37% moodustab jood. Ligi 10% amiodaroonis sisalduvast joodist vabaneb vaba jodiidina. Arvestades seda, et enamasti on amiodarooni päevane säilitusannus 100–200 mg, vabaneb amiodarooni kasutamisel vereringesse 3,5–7 mg jodiidi ööpäevas. Seega ületab amiodarooni päevaannusega saadav joodikogus kuni 70 korda tavapärasest toiduga saadavat ööpäevast joodikogust (100–150 µg) (4). Amiodaroon on suure jaotusruumalaga (66 L/kg) lipofiilne aine, mis ladestub rasvkoesse ja intensiivse verevarustusega elunditesse (maks, kopsu, nahka). Pikast bioloogilisest poolväärtusajast (kuni 100

ööpäeva) tingituna võib amiodarooni mõju kilpnäärmele kesta veel kuid pärast ravimi kasutamise lõpetamist (5).

Ootuspäraselt tuleneb osa amiodarooni mõjust kilpnäärmele ravimi suurest joodisisaldusest, kuid ravim mõjutab kilpnäärme tööd ka muude mehhanismide kaudu. Konkreetne mõju kilpnäärmele sõltub suuresti sellest, kas patsiendil esineb eelnevalt kilpnäärmehaigusi ning kui hästi on amiodaroonravi alustamise eel kilpnäärme joodivajadus kaetud. Nii hüpo- kui hüpertüreos võivad kujuneda ka eelneva kilpnäärmehaiguseta patsientidel. Lisaks talitlushäiretele, mis tekivad vaid osal amiodarooni kasutavatest patsientidest, kujunevad kõigil amiodarooni kasutavatel patsientidel kilpnäärmeanalüüsides tüüpilised mittehaiguslikud muutused, mis ravi ei vaja (6).

TÜÜPILISED MITTEHAIGUSLIKUD MUUTUSED KILPNÄÄRMEGA SEOTUD ANALÜÜSIDES

Kõigil amiodaroonravi alustavatel patsientidel toimuvad muutused kilpnäärmehormoonide tasemes. Muutused saab jagada varasteks (≤ 3 kuud) ja hilisteks (> 3 kuu) (vt tabel 1). Esialgu reageerib kilpnääre joodi ülepakkumisele türoksiini (T4) tootmise vähendamisele. Seda nimetatakse Wolff-Chaikoffi efektiks ning see on peamine ravi alguses täheldatava kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse suurenemise põhjus veres. Hiljem kilpnääre vabaneb sellest efektist ning T4 ja TSH tasemed normaliseeruvad. Selles faasis tingib 1. tüüpi

Eesti Arst 2021;
100(8):427–431

Saabunud toimetusse:
22.01.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
10.03.2021
Avaldatud internetis:
26.08.2021

¹ Tartu Ülikooli sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Ingrid Reppo
ingrid.reppo@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
amiodaroon, kilpnääre,
hüpotüreos, hüpertüreos

Tabel 1. Tüüpilised mittehaiguslikud muutused kilpnäärmeanalüüsid

Analüüs	≤ 3 kuud	> 3 kuu
TSH	↑ (kuni 10 mU/L)	Referentsvahemikus
fT4	↑	↑ või referentsvahemiku ülapiiril
fT3	↓	↓ või referentsvahemiku alapiiril

TSH – kilpnääret stimuleeriv hormoon, fT4 – vaba türoksiin, fT3 – vaba trijoodtüroniin

(vähemal määral ka 2. tüüpi) jodotüroniin deiodinaasi inhibeerimine amiodarooni poolt kogu T4, vaba T4 (fT4) ja pöördtrijoodtüroniini (rT3) sisalduse suurenemise ning kogu T3 ja vaba T3 (fT3) taseme vähenemise (7, 8). Vaba T4 sisaldus veres suureneb esimestel ravikuudel 20–40% ning seejärel normaliseerub. Uus tasakaaluseisund saavutatakse umbes 3 kuud pärast ravi alustamist, mil seerumi fT4 ja rT3 tasemed jäävad reeglina referentsvahemiku ülapiiri lähedale ja T3 tase referentsvahemiku alapiiri lähedale ning TSH tase naaseb referentsvahemikku (9).

KILPNÄÄRME TALITLUSHÄIRED

Umbes 15–20%-l amiodarooniga ravitud patsientidest kujuneb kas hüpo- või hüpertüreoos. Soodumus hüpo- või hüpertüreoosi kujunemiseks sõltub osaliselt sellest, kui hästi on kaetud organismi joodivajadus. Amiodarooni indutseeritud hüpotüreoosi (AIH) esineb sagedamini patsientidel, kelle joodivajadus on rahuldatud. Amiodarooni indutseeritud hüpertüreoosi (türeotoksikoos, AIT) esineb aga rohkem joodipuuduse all kannatavates piirkondades (10, 11). Ka varasema kilpnäärmehaiguseta patsientidel on enne amiodarooniga ravi alustamist soovitatav kilpnääret palpeerida ning määrata verest TSH sisaldus. Kõrvalekallete esinemisel on vajalikud täiendavad uuringud. Amiodaroonravi alustamise järel tuleks kõigil patsientidel kilpnäärme analüüse määrata esmalt 2 kuu möödudes ning edaspidi iga 4–6 kuu järel.

HÜPOTÜREOOS

Võrreldes amiodarooni indutseeritud türeotoksikoosiga kujuneb AIH tavaliselt varem ja seda nii eelneva kilpnäärmehaiguseta kui ka kilpnäärmehaiguseta patsientidel. Amiodarooni indutseeritud hüpotüreoosi esineb sagedamini naistel, eakamatel ning neil, kellel esinevad juba eelnevalt kilpnäärme-koe-vastased autoantikehad (12). Nii naissugu kui ka TPO (kilpnäärme perok-

südaas) vastaste autoantikehade esinemine suurendavad AIH suhtelist riski üle 7 korra (13, 14). Kilpnäärme peroksüdaasi vastaste autoantikehadega naistel on aga AIH tekke suhteline risk 13,5 korda suurem (14). Amiodarooni päevaannus ega kumulatiivne amiodarooni annus ei näi AIH haigestumise riski mõjutavat (15).

AIH puhune hüpotüreoosi kliiniline pilt ei erine muu etioloogiaga hüpotüreoosi juhtudest ja vereanalüüsid esineb, nii nagu muudelgi hüpotüreoosi juhtudel, TSH sisalduse suurenemine ja fT4 sisalduse vähenemine. Kuna fT4 tase võib olla raskesti tõlgendatav, tuleks hüpotüreoosi diagnoosimisel lähtuda TSHst. T3 ja fT3 näitajad on aga amiodarooni kasutataval patsientidel ka normipäraselt madalad ja nende alusel ravivajaduse üle otsustada ei saa (15).

Subkliinilist hüpotüreoosi ei pea kiirustama kohe ravima. Esialgu võib subkliinilist hüpotüreoosi jälgida, sest sageli võivad kerged muutused analüüsitulemustes spontaanselt normaliseeruda (16, 17) ja eakamate patsientide subkliinilise hüpotüreoosi ravi ei pruugi leevendada nende sümptomeid (18). Jälgimine ja analüüside kordamine 4–6 kuu järel on kindlasti vajalik, sest subkliiniline hüpotüreoos võib progresseeruda kliiniliselt väljendunud hüpotüreoosiks (15).

Hüpotüreoosi raviks kasutatakse ka AIH puhul L-türoksiini. L-türoksiini annus on optimaalne, kui TSH sisaldus on referentsvahemiku ülapiiril. Asendusraviga üleannustamise vältimiseks on väljendunud hüpotüreoosiga patsientidel ravi alguses eesmärgiks referentsväärtusest pisut kõrgem (< 10 mU/L) TSH tase (19). Amiodaroonravi ei pea hüpotüreoosi kujunemisel katkestama. Kui aga amiodaroonravi katkestatakse ajal, mil patsient juba saab asendusravi L-türoksiiniga, siis võib olla vaja vähendada L-türoksiini annust või asendusravi täiesti lõpetada. Umbes pooltel patsientidest amiodaroonravi lõpetamisel hüpotüreoos taandub. Hüpotüreoosi taandumine amiodaroonravi lõppedes on tõenäo-

lisem patsientidel, kellel ei ole kaasuvaid kilpnäärmehaigusi (20).

HÜPERTÜREOOS

Hüpertüreoosi tüübid

Amiodarooni indutseeritud hüpertüreoosi (türeotoksikoosi) puhul eristatakse kahte alatüüpi (vt tabel 2). Esimest tüüpi hüpertüreoos (1. tüüpi AIT) on tingitud joodi üleküluse tõttu tekkivast kontrollimatust kilpnäärmehormoonide sünteesist ja see tekib enamasti eelneva kilpnäärmehaigusega (nt kilpnäärmesõlmed) patsientidel. Teist tüüpi amiodarooni indutseeritud hüpertüreoos (2. tüüpi AIT) on olemuselt kilpnäärme destruktsioon, mis tekib varasemate kilpnäärmeprobleemideta patsientidel. Sageli ei ole võimalik kaht tüüpi selgelt eristada ja raviotsuste tegemisel arvestatakse haiguse kombineeritud mehhanismiga. Paranenud teadlikkus võimalikest kilpnäärmeprobleemidest ja sellest tulenev hoolikam amiodaroonravile eelnev patsientide uurimine kilpnäärmehaiguste suhtes on 2. tüüpi AIT osakaalu võrreldes varasema ajaga veelgi suurendanud ning praegu on 2. tüüpi AIT ülekaalukalt sagedasim AIT vorm (21).

Hüpertüreoosi diagnoosimine ja AIT tüüpide eristamine

AIT korral on analüüsides tüüpilised hüpertüreoosile iseloomulikud muutused: fT3 ja fT4 väärtused on suurenenud ning TSH on supprimeeritud. Kilpnäärmekoe-vastased autoantikehad (TPO ja türeoglobuliini vastased) on 1. tüüpi AIT puhul sageli

positiivsed ja 2. tüüpi AIT korral enamasti negatiivsed, kuid see ei võimalda kindlalt tüüpe eristada (22).

Visualiseerivatest uuringutest aitab AIT tüüpe kõige paremini eristada kilpnäärme ultraheliuuring. 1. tüüpi AIT korral võib esineda sõlmi ja kilpnääre on intensiivsema verevarustusega, samas kui 2. tüüpi AIT korral on verevarustus vähenenud. Isotoopuuringutest nagu ¹³¹I -neeldumistest või ^{99m}Tc- stsintigraafia AIT diferentsiaaldiagnostikas amiodarooni suure joodisisalduse ja sellest tuleneva kilpnäärme blokeerumise tõttu üldjuhul abi ei ole (23). Meie keskuse kliiniline kogemus näitab, et diagnoosi aitab täpsustada, kui määrata veres türeoglobuliini (TG) sisaldus, mis on destruktsiooniga kulgeva vormi korral suurem. Uuringuid türeoglobuliini kasutamise kohta diagnoosi kinnitamiseks on vähe ja need on vastu käivad (24).

Kokkuvõttes tuleb öelda, et AIT tüüpide eristamisel peab arvesse võtma mitmeid asjaolusid ja segavormide korral ei pruugi vahe tegemine võimalik olla. Kuna AIT ravi sõltub haiguse patogeneesist, on siiski oluline püüda AIT tüüpe eristada (19).

HÜPERTÜREOOSI KÄSITLUS

Amiodaroonravi katkestamine

Kõik türeotoksikoosiga patsiendid peaksid olema endokrinoloogi jälgimisel. Ka amiodarooni indutseeritud türeotoksikoosiga patsiendid tuleks erakorraliselt suunata endokrinoloogi vastuvõtule. Patsiendi käsitluses kerkib ühe esimese küsimusena

Tabel 2. Amiodarooni indutseeritud türeotoksikoosi (AIT) tüüpide iseloomulikud jooned

	1. tüüpi AIT	2. tüüpi AIT
Varasem kilpnäärmehaiguse foon	Jah	Ei
Patogenees	Hormooni liigne sünteesimine	Kilpnäärmekoe destruktsioon
Kilpnäärmekoe vastased autoantikehad	Sageli olemas	Enamasti puuduvad
Türeoglobuliin	Normis või mõõdukalt suurenenud	Oluliselt suurenenud
Kilpnäärme ultraheliuuringu leid	Sõlmelisus, vähenenud kajalisus	Normaalne
Verevarustus Doppleri ultraheliuuringu alusel	Intensiivne	Tagasihoidlik
Medikamentoosne ravi	Türeostaatikumid	Glükokortikosteroidid
Spontaanne remissioon	Ebatõenäoline	Võimalik
Hüpertüreoosi järgnemine	Ebatõenäoline	Võimalik

amiodaroonravi jätkamise vajalikkus ja võimalikkus ning siin ühtset vastust ei ole. Keerulisemate haigusjuhtude puhul peaks amiodaroonravi jätkamise või lõpetamise/katkestamise otsus sündima endokrinoloogi ja kardioloogi koostöös. Tavaliselt hüpertüreoseosi ravi ajaks amiodaroonravi katkestatakse (19, 25). Amiodaroonravi lõpetamisel taastub eutüreoos kiiremini (26).

Kas amiodaroonravi võib eutüreoosi saavutamise järel taas alustada?

Eutüreoosi saavutamisel ja AIT ravi lõpetamise järel tavaliselt amiodaroonravi taas ei alustata. 1. tüüpi AIT patsientidel peaks amiodaroonravi taasalustamisele kindlasti eelnema türeoidektoomia või kilpnäärme radiojoodablatsioon, sest amiodaroonravi taasalustamisel tekib kolmveerandil juhtudest türeotoksikoosi retsidiiv (27).

1. tüüpi AIT ravi

1. tüüpi AIT korral kasutab kilpnääre joodi üleküllust kontrollimatuks kilpnäärmehormoonide sünteesiks. Sellest tulenevalt kasutatakse 1. tüüpi AIT raviks türeostaatikume (tiamasool, propüültiouratsiil) (15, 19, 28). Kuna kilpnäärmel on suur joodivaru, läheb ravi alguses vaja tavapärasest suuremaid ravimiannuseid ja ravi efekt saabub aeglasemalt. Eutüreoosi saavutamise kiirendamiseks soovitatakse kirjanduses 1. tüüpi AIT ravis täiendavalt kasutada kaaliumperkloraati, mis pärsib kilpnäärmesse täiendava joodi ladestamist. Kuna kaaliumperkloraat võib kahjustada neere ja luuüdi, on soovitatav piirduda alla 1 g päevadoosiga ja vältida üle 4 nädala kestvat ravi (10). Ravim ei ole Eestis ega mujalgi kommertsiaalselt kättesaadav ning tuleb eelkõige kõne alla harvade raskete haiglaravi vajavate patsientide puhul, kellele valmistab ravimi *ex tempore* haiglaapteek.

Eutüreoosi saavutamise järel võivad 1. tüüpi AIT patsiendid fooniks oleva kilpnäärmehaiguse tõttu vajada kuratiivset ravi. See võimaldab amiodaroonravi uuesti alustada. Üldjuhul on kuratiivseks raviks totaalne türeoidektoomia. Alternatiiviks on radiojoodravi, mis tuleb aga kõne alla alles 6–12 kuud pärast amiodaroonravi lõpetamist ja uriiniga joodierituse normaliseerumist (19).

2. tüüpi AIT medikamentoosne ravi

2. tüüpi AIT korral esineb kilpnäärme destruktsioon, mille raviks kasutatakse

suukaudseid glükokortikosteroidide (29, 30). Enamasti kasutatakse glükokortikosteroidi preparaadina prednisolooni ja tavaline algannus on 30 mg päevas. Ravivastusest lähtudes prednisolooni annust järk-järgult vähendatakse (19). Mediaanaeg suukaudse glükokortikoidraviga eutüreoosi saavutamiseks on ligikaudu 40 päeva, kuid umbes 15–20% patsientidest on türeotoksikoosis ka rohkem kui 3 kuud pärast ravi algust (31). Amiodaroonravi jätkamine pikendab eutüreoosi saavutamiseni kuluvat aega (26).

Erakorraline türeoidektoomia

Medikamentoosse ravi efekt ei saabu kohe. AIT ravis on esmavalikuks medikamentoosne ravi, kuid vasaku vatsakese raske puudulikkuse korral võib vajalikuks osutuda erakorraline türeoidektoomia (32, 33). Operatsiooni möödapääsmatust tuleb neil puhkudel aga tõsiselt kaaluda, sest operatsioonijärgseid tüsistusi esineb selles patsiendirühmas rohkem kui ühelgi teisel näidustusel tehtud türeoidektoomiate puhul (34–37).

KOKKUVÕTE

Amiodarooni kasutamine põhjustab dünaamilisi muutusi kilpnäärmeanalüüsides kõigil seda ravimit kasutavatel patsientidel. Umbes 3 kuud pärast ravi alustamist saavutatakse uus tasakaaluseisund, kus fT4 jääb referentsvahemiku ülapiirile või vähesel määral kõrgemale tasemele ja TSH normaliseerub, kuid fT3 jääb referentsväärtusest madalamaks. Selline on amiodaroonravi saava patsiendi eutüreoide analüüside profiil.

Umbes viiendikul patsientidest kujunevad amiodaroonravi mõjul kilpnäärme talitlushäired – hüpotüreoos ja hüpertüreoos. Hüpotüreoosi kujunemisel ei ole vaja amiodaroonravi katkestada. Subkliinilist hüpotüreoosi võib 4–6kuulise intervalliga jälgida. Väljendunud hüpotüreoosi kujunemisel tuleb alustada L-türoksiiniga asendusravi, mille eesmärk on hoida fT4 referentsvahemikus ja TSH referentsvahemiku ülapiiri lähedal.

Hüpertüreoosi korral tuleb amiodaroonravi lõpetada ja suunata patsient erakorraliselt endokrinoloogi vastuvõtule. Sõltuvalt hüpertüreoosi tekkemehhanismist kasutatakse AIT ravis türeostaatikume ja glükokortikosteroidide. Üldjuhul paranevad patsiendid amiodarooni põhjustatud türeotoksikoosist täielikult.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses esitatud materjali avaldamisega.

SUMMARY

Amiodarone and thyroid dysfunction

Ingrid Reppo¹, Vallo Volke¹

Amiodarone causes dynamic changes in thyroid hormone levels in all patients. Approximately 3 months after starting amiodarone a new steady state is achieved where fT4 remains close to the upper limit of the reference range and TSH becomes normalised. Thyroid dysfunction evolves in around 20% of patients. In the case of hypothyroidism, treatment with amiodarone can be continued. Subclinical hypothyroidism can be followed with 4-6 month intervals without treatment. Overt hypothyroidism is treated with L-thyroxin aiming at fT4 in the reference range and TSH close to the upper limit of the reference range. Hyperthyroidism mandates discontinuation of amiodarone. We suggest that all patients with amiodarone-induced hyperthyroidism should have prompt referral to the endocrinologist. Type 1 amiodarone-induced hyperthyroidism is caused by excess uncontrolled thyroid hormone synthesis due to iodine excess, which is treated with thyreostatic agents. Type 2 amiodarone-induced hyperthyroidism is caused by destructive thyroiditis and is treated with glucocorticoids.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:300-5.
2. Soodusravimite statistika. 2019; Available from: <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/finantsnaitajad/soodusravimite-statistika>.
3. Han TS, Williams GR, Vanderpump MPJ. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol* 2009;70:2-13.
4. WHO. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, 2007;1-107.
5. 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.
6. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:269-78.
7. Trohman, R.G., Sharma, P.S., McAninch, E.A. BA. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019;26:285-95.
8. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006;116:2571-9.
9. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-51.
10. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman L. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
15. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012;35:340-8.
16. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4124-7.
17. Fade JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77-84.
18. Stott DJ, Rodoni N, Kearney P et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *NEJM*. 2017;276:2534-44.
19. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7:55-66.
20. Benjamins S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, Van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;177:9-14.
21. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol* 2007;67:533-7.
22. Tomisti L, Urbani C, Rossi G, et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2016;39:585-91.
23. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:226-36.
24. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Fausto B, Burelli LA, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *JCEM* 1996;81:2930-3.
25. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2529-35.
26. 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;96:3374-80.
27. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence after amiodarone reintroduction. *Am J Cardiol* 2016;117:1112-6.
28. Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med* 2003;70:624-6, 628-31.
29. Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:499-506.
30. 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;94:3757-62.
31. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: A prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1999-2002.
32. Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER, et al. Total Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 17.11.2015. 2016;124:45-8.
33. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3515-21.
34. 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;28:1083-7.
35. Kotwal A, Clark J, Lyden M, McKenzie T, Thompson G, Stan MN. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *J Endocr Soc* 2018;2:1226-35.
36. Claxton S, Sinha SN, Donovan S, et al. Refractory amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. *Aust N Z J Surg* 2000;70:174-8.
37. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:242-51.

¹ Department of Internal Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Ingrid Reppo ingrid.reppo@kliinikum.ee

Keywords: amiodarone, thyroid, hypothyroidism, hyperthyroidism