

A „kék ember”

Lakatos Gergely dr. ■ Nádházi Zoltán dr. ■ Igaz Péter dr. ■ Rácz Károly dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szerzők egy 63 éves férfi beteg esetét mutatják be, akinél tüdőfibrosist, az arc bőrének kékesszürke elszíneződését, valamint szemészeti eltéréseket észleltek. A tünetek, illetve panaszok amiodaron szedésével függtek össze. Az amiodaronkezelés során gyakran jelentkező pajzsmirigybetegség (thyreoiditis, hyperthyreosis vagy hypothyreosis) a betegnél nem igazolódott. Az esetismertetéssel a szerzők az amiodaronkezelés mellékhatásaira kívánják felhívni a figyelmet. *Orv. Hetil.*, 2013, 154(51), 2043–2047.

Kulcsszavak: amiodaron, bőreltérés, tüdőfibrosis, hyperthyreosis, hypothyreosis

The “blue man”

The authors present the case of a 63-year-old man who was evaluated for symptoms of lung fibrosis, blue face and epithelopathy affecting both eyes. All these symptoms could be attributed to the adverse effects of amiodarone. Thyroid disorders, which are the most common side-effects of amiodarone treatment were absent. The authors want to draw attention to the potential side effects of amiodarone.

Keywords: amiodarone, skin lesion, lung fibrosis, thyrotoxicosis, hypothyroidism

Lakatos, G., Nádházi, Z., Igaz, P., Rácz, K. (2013). [The “blue man”]. Orv. Hetil., 154(51), 2043–2047.

(Beérkezett: 2013. október 14.; elfogadva: 2013. november 7.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

AIT = amiodaron indukálta hyperthyreosis; ARDS = akut respirációs distressz szindróma; ATPO = tiroperoxidáz elleni antitest; BNP = brain natriuretic peptide; IL-6 = interleukin-6; LDH = laktátdehidrogenáz; pCO₂ = parciális szén-dioxidnyomás; pO₂ = parciális oxigénnyomás; TSH = pajzsmirigyserkentő hormon

Az amiodaron 95%-ban plazmafehérjéhez kötődő, erősen lipofil, májban metabolizálódó, széles körben alkalmazott, igen hatásos antiaritmiás szer. Lipofil tulajdonságának köszönheti hosszú fél életidejét, így telítődőzist követően a gyógyszer felfüggesztése után 50–100 napot vesz igénybe a szervezetből való kiürülése. Az amiodaron a késői befelé rektifikáló káliumcsatornák gátlása mellett a nátrium-, kalcium- és adrenerg receptorok gátlásával fejt ki hatását a szívizom depolarizációjára és repolarizációjára. Komplex hatásmechanizmusának

köszönhetően kiválóan alkalmas a ventricularis és supraventricularis aritmiák kezelésére. Nem szabad elfeledkezni azonban a szer toxikus hatásáról; mellékhatásprofilja igen széles és több szervet érinthet. A mellékhatások gyakorisága a kumulatív dózissal arányosan nő, de alacsony (100 mg/nap) fenntartó dózis esetén is számolnunk kell velük.

Esetismertetés

A 63 éves férfi nyugalmi és terhelésre fokozódó dyspnoe miatt került felvételre a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájára. Távlabbi anamnézisében trauma kapcsán splenectomia, 24 éve kezelt hypertonia és epekő miatt végzett cholecystectomy szerepeltek. Klinikai felvételét megelőzően 5 évvel pitvarfibrilláció miatt hospitalizációjára került sor, amikor propafenonnal megkísérelt sikertelen gyógyszeres cardioversiót követően



1. ábra | Kékesszürke hiperpigmentáció az arcon és a fülön

sikereselektromos cardioversiót végeztek a betegnél. Sinusrhythmus időlegesen helyreállt, majd ismét pitvarfibrilláció jelentkezett, amelyet egyéb antiaritmiás szerek kontraindikációja miatt amiodaronnal sikerült szüntetni. Ettől az időtől kezdve klinikai felvételéig a beteg amiodaronkezelésben részesült.

A beteg klinikai felvételére 5 évvel később, dyspnoe miatt került sor. Nehézlégzése a klinikai felvételét megelőző 1 hónap alatt lassan, de folyamatosan súlyosbodott. Mellkasi fájdalom nem volt. Fizikális vizsgálata során az arcon kékesszürke bőrelszíneződés volt észlelhető, amely az arc ráncait nem érintette, és kifejezettebb volt a napnak kitett területeken (1. ábra). Cyanosis kizárható volt. A tüdő felett fibroticus zöreje volt hallható. Felvételekor az EKG-vizsgálat sinusrhythmust jelzett, napi 200 mg amiodaron szedése mellett. Akut myocardialis ischaemiát a vizsgálatok kizártak. Nyugalmi artériás vérgázanalízis során a normális tartományon belüli pH-t (7,39), pCO₂-t (30 Hgmm), csökkent pO₂ (56 Hgmm) és csökkent oxigénszaturációt (90%) észleltünk. Laboratóriumi leletei leukocytosist (15 G/L), eosinophiliát (12,5%), magas szülledésértéket (65 mm/h), normális LDH (371 U/L) és BNP-szintet mutattak (147 pg/ml). A TSH (2,2 mU/L) és szabad T₄ (16,4 pmol/L) normális volt.

Felvételi mellkas-röntgenvizsgálata pangásos kép ábrázolódott. Hasi ultrahang kóros eltérést nem mutatott ki. Az echokardiográfia relaxációs zavarra utaló mitralis áramlási görbét és jó szisztolés funkciót mutatott. Bőrgyógyászati konzílium kizárta az argyriát (nagy mennyiségű ezüst-kolloid szisztémás fogyasztásával összefüggő kék bőrelszíneződés). Kontroll-mellkas-röntgenfelvételen mindkét alsó lebenyt érintő fibroticus környezetben vastos falú gyűrűárnyékok ábrázolódtak. A mellkas-CT egyértelmű, mindkét bázist érintő tüdőfibrosist igazolt. Szemészeti konzílium során mindkét szemén kifejezett epitheliopathiára derült fény, opticus neuropathia nem volt észlelhető.

A betegnél a tüdőfibrosist, az arc bőrének elszíneződését („kék ember” bőrijelenség) és a szemészeti eltérést az amiodaronkezelés mellékhatásának tulajdonítottuk.

Megbeszélés

Az amiodaronkezelés számos szerv működésében okozhat nemkívánatos mellékhatásokat, amelyek közül a legfontosabbakat az alábbiakban foglaljuk össze.

Pajzsmirigy

Az amiodaron májban történő metabolizációja során molekulánként két jódatom szabadul fel, és ez 100 mg amiodaronra vonatkoztatva 3 mg anorganikus jód szisztémás keringésbe való bejutását eredményezi. Megfelelő jódelátottságú területen élő egyének átlagos napi jódbevitele 0,3 mg körül van, így belátható, hogy a napi szükséglet sokszorosa kerül be a szervezetbe, még alacsony fenntartó dózisu amiodaronterápia alkalmazásakor is [1]. Az amiodaronnak a pajzsmirigyre gyakorolt hatásában két mechanizmus különíthető el, *a*) a pajzsmirigyre gyakorolt direkt/intrinszik hatás és *b*) a szer magas jódtartalmának betudható hatás, amelyek mind hyperthyreosist, mind hypothyreosist okozhatnak.

Az amiodaron direkt/intrinszik hatásaként a perifériás szövetekben a kezelés első heteiben akár 30%-os szabad-T₃-szint-csökkenés jelentkezhet a tiroxin (T₄) 5'-monodejodinációjának gátlása miatt. Ezáltal 20–40%-os szabad-T₄-növekedést és akár 20%-os reverz-T₃- (rT₃-) szint-növekedést okoz [1, 2]. Ennek következtében a keringő TSH koncentrációjának növekedése észlelhető a terápia kezdetén, ami 6 hónap elteltével normalizálódik, míg a fent leírt perifériás pajzsmirigyhormon-eltérések csökkent mértékben fennmaradnak a terápia ideje alatt. A vegyület és annak dezetil-amiodaron-metabolitja a T₃-receptor-kötés gátlásán keresztül hatással van a pajzsmirigyhormon által előidézett génexpressziós változásokra [3]. Mindezekon kívül a pajzsmirigy folliculus sejtjeire kifejtett direkt toxikus hatásnak is jelentősége lehet az amiodaron indukálta hyperthyreosis (AIT) patomechanizmusában.

Ép pajzsmirigyszövetben a Wolff–Chaikoff-effektus révén a gyógyszerrel bevitt jód a pajzsmirigyszöveten belül kritikusan magas szintet elérve átmenetileg gátolja a T₄ szintézist. Autoimmun thyreoiditisben ezen autoreguláció sérülésének is szerepe van a struma és hypothyreosis (Hashimoto-thyreoiditis), illetve a hyperthyreosis (Graves–Basedow-hyperthyreosis) kialakulásában. Négy randomizált vizsgálatot, összesen 1465 euthyreosisos beteg adatait elemző metaanalízis alapján elmondható, hogy az alacsony dózisu amiodaronkezelésben részesülők körében magasabb a pajzsmirigybetegség prevalenciája a placebo csoporttal összehasonlítva (3,7% vs. 0,4%) [4]. Más vizsgálatok, amelyekben különböző kockázati tényezőkkel rendelkező betegeket vizsgáltak (szubklinikai pajzsmirigybetegség, különböző jódelátottság), az amiodaronkezelés alatti pajzsmirigybetegség prevalenciáját akár 30%-ra becsülik. Alacsony jódelátottságú területeken az amiodaron nagyobb eséllyel okoz AIT-t, ellentétben a jó jódelátottsággal bíró területeken tapasztalt amiodaron okozta hypothyreosissal [5].

1. táblázat | Amiodaron indukálta hyperthyreosis két típusának elkülönítése

	AIT-I	AIT-II
Radiojódfelvétel [9, 10]	Alacsony-normális (ritka)	<1%
Pajzsmirigyszerkezete	Multinodularis struma	Nincs struma, kicsi diffúz struma
Laboratórium [11]	ATPO ↑, IL-6 ↓	ATPO ↓, IL-6 ↑
Doppler-ultrahang [12]	Fokozott vascularitas	Csökkenet vascularitas
^{99m} Tc-sestaMIBI-felvétel [13]	Normális, fokozott	Csökkenet

ATPO: tireoperoxidáz elleni antitest; IL-6: interleukin-6.

Hypothyreosis

A STUDY vizsgálat szubanalízise szerint, amely 612 férfi adatait dolgozta fel, az amiodaronkezelés során hypothyreosis 5%-ban, míg szubklinikai hypothyreosis 25%-ban fordult elő [6, 7]. A Hashimoto-thyreoiditis és a tireoperoxidáz elleni antitest (ATPO) pozitivitása egyaránt kockázati tényezőként szerepel az amiodaron indukálta hypothyreosis kialakulásában. A gyógyszer okozta pajzsmirigy-alulműködés diagnózisakor figyelembe kell venni az egészséges egyéneknél is észlelhető tranzienst perifériás hormonváltozásokat. Ennek tükrében a hypothyreosis diagnózisát csak alacsony-normális fT4-szint mellett állapíthatjuk meg. A kardiális szempontból eredményes amiodaronterápia felfüggesztésére ilyen esetekben nincs szükség, viszont elengedhetetlen a pajzsmirigyhormon-szubsztitúció bevezetése. A kezelés során a normális szérumszint TSH elérése a cél, amihez sok esetben a megszokottnál nagyobb pajzsmirigyhormon-szubsztitúciós dózissal lehet szükség.

Hyperthyreosis

Az amiodaronindukált hyperthyreosisnak két típusa ismert (AIT-I és AIT-II). Az I. típust általában olyan betegeknél figyelhetjük meg, akiknek már a terápia kezdetén multinodularis strumájuk vagy latens autoimmun hyperthyreosis (Graves-Basedow) van, és a megnövekedett jódbevitel szubsztrátként szolgál a pajzsmirigyhormontermeléshez (Wolff-Chaikoff-effektus sérülése, jódBasedow). Ezzel szemben a II. típusban destruktív thyreoiditis alakul ki, amelynek patogenezisében a gyógyszer direkt hatása játszik szerepet, és általában ép pajzsmirigy-működésű egyéneknél tapasztalható. Más pajzsmirigygyulladásokhoz hasonlóan kezdetben gyakori a hyperthyreosis, amelyet gyakran euthyreosis, majd hypothyreosis követ (utóbbi néhány esetben perzisztálhat). Mindkét típusról elmondható, hogy az amiodaron kumulatív dózisének növekedésével nő a gyakoriságuk [8]. Említésre érdemes, hogy a hyperthyreosis klinikai tüneteinek egy részét az amiodaron béta-blokkoló tulajdonsága maszkírozhatja, így különös figyelmet érdemelnek a következő tünetek: testsúly csökkenése, jelzett testhőmérséklet-emelkedés, nyugtalanság és ritmuszavarok megjelenése, illetve azok visszatérése. A két típus elkülönítése

gyakran jelent differenciáldiagnosztikai kihívást, amelyet a két patomechanizmus együttes jelenléte is nehezít. Radiojódszcintigráfia során – az amiodarontablettában található nagy mennyiségű jód miatt – a pajzsmirigy jódfelvétele általában kevesebb mint 1%. Az I. és II. AIT közötti különbségeket az 1. táblázatban tüntettük fel [9, 10, 11, 12, 13]. A két típus elkülönítésében a pajzsmirigy ultrahangvizsgálata segítséget nyújthat.

A terápia első lépése az amiodaron elhagyásának mérlegelésével kezdődik, amelyben döntő szerepe van az amiodaron indikációjának. Amennyiben azt vitális indikációval, életet veszélyeztető ritmuszavarra alkalmazzuk, és más antiaritmiás szerrel nem uralható a ritmuszavar, akkor a gyógyszeresedés folytatása javasolt. AIT-I esetben az amiodaron felfüggesztése előtt figyelniük kell a megfelelő thionamidvédelemre. A felfüggesztést követő fT3-emelkedés átmenetileg súlyosbíthatja a hyperthyreosis tüneteit. Az amiodaron felfüggesztésekor fokozódó perifériás T4–T3 konverzió gátlására béta-adrenerg receptorblokkoló, a pajzsmirigy-jódfelvétel gátlására perklorát, illetve a pajzsmirigyhormonok kolloidból való reuptake-jének gátlására lítium-karbonát adása előnyös lehet. AIT-I-ben a gyógyszeresedés folytatása esetén folyamatos thionamidterápia szükséges, ami az amiodaron felfüggesztése után 6–18 hónapig folytatandó, amíg a vizeletben a jód ürítése a normális tartományba kerül. AIT-II-ben thyreostaticumok mellett szisztémás kortikoszteroidterápia bevezetése válhat szükségessé, kezdeti 40–60 mg/nap dózisban néhány hétig. Az AIT két formájának elkülönítési nehézségei miatt a gyakorlatban sok esetben a thionamid- és szteroidkezelés együttesen kerül alkalmazásra. Azon ritka esetekben, ahol a pajzsmirigy jódfelvétele elégséges, radiojódoterápia megkísérelhető. Nehezen vagy nem kontrollálható esetekben, illetve thyreostaticumokkal szembeni intolerancia esetén a sebészeti megoldás is szóba jön [14, 15].

Normális pajzsmirigy-funkciójú betegek pajzsmirigy-működésének monitorozása az amiodaronterápia előtt és alatt 6 havonta, illetve a kezelés befejezését követően 1 évvel ajánlott.

Tüdő

Az amiodaron számos mellékhatása közül a tüdőtoxicitás a legsúlyosabb. Az amiodaron által okozott tüdőbeteg-

ségek széles spektruma ismert, közöttük a leggyakrabban a krónikus interstitialis pneumonitis és következményes fibrosis, ritkább a szervülő pneumonia és extrém ritka az akut respirációs distressz szindróma (ARDS). Az amiodaron indukálta tüdőbetegség előfordulását körülbelül 5%-ra becsülik [7]. A tüdőt érintő mellékhatás pontos patomechanizmusa jelenleg nem ismert, de úgy vélik, hogy szerepet játszhat benne a szernek a tüdőszövetre kifejtett direkt toxicitása mellett az indirekt módon kiváltott immunreakció is. Utóbbit támasztja alá, hogy a betegekből nyert bronchoalveolaris lavage-ban magas számban találtak citotoxikus CD8+ T-lymphocytákat és macrophagokat. A macrophagok citoplazmájában az amiodaron foszfolipidbontást gátló hatása révén citoplazmadepozitumokat hoz létre, amelyek „habos” megjelenést kölcsönöznek a macrophagoknak [7, 16].

A toxicitás klinikai tünetei között leggyakoribb a köhögés (50–70%) és a dyspnoe, pleuralis érintettség esetén fájdalom és fogyás. A beteg LDH-szintje sok esetben emelkedett, vérképében gyakran leukocytosist, és ritka esetekben eozinofiliát tapasztalunk, ahogy ezen eltérések esetünkben is jelen voltak [17]. Az amiodaron okozta tüdőbetegség kizáráson alapuló kórisme, jelenleg nem ismert olyan specifikus eltérés, ami a kórképre diagnosztikus. A fent ismertetett „habos” macrophagok jellemzőek, de nem diagnosztikusak az amiodaron által okozott tüdőbetegségekre.

A kezelés első lépése az amiodaron elhagyása, illetve helyettesítése más antiaritmiás szerrel. Életet veszélyeztető kamrai ritmuszavar esetén implantálható kardioverterre is szükség lehet. A gyógyszer lassú eliminációja miatt a tüdőtoxicitás klinikai jelei a terápia befejezését követően hónapokig perzisztálhatnak, sőt progrediálhatnak. Jó terápiás eredményeket értek el napi 40–60 mg prednizonnal, annak napi adagját óvatosan hónapok alatt csökkentve [18].

Bőr

Az amiodaron a bőrre is toxikus hatással lehet, amely két formában mutatkozhat meg. Amiodaronterápiában részesülő betegek körében nagyobb százalékban észleltek bőrpírral és -viszketéssel járó fotoszenzitivitást (25–75%) [7, 19]. Ritkábban, 1–3%-ban, ahogy esetünkben is tapasztaltuk (1. ábra), az arc bőrén kékesszürke pseudocyanosist okoz, amely a napnak kitett bőrfelületen kifejezettebb [20]. A dermis macrophagjaiban a gyógyszer lipofuscinnal kötődik, és vasat, ként, jódot, amiodaront és dezetilamiodaront tartalmazó sárgásbarna pigmentdepozitumok keletkeznek [21]. Az amiodaron elhagyása, illetve dózisának csökkentése után 2–24 hónapon belül a pseudocyanosis megszűnhet [22].

Szem

Az amiodaron – betegünk esetében is – a könnymirigyeken kiválasztódva a corneán „macskabajuszhoz” ha-

2. táblázat | Amiodaronkezelésben részesülő betegek gyógyszer mellékhatás-szűrésére ajánlott séma

	Monitorizálás	
	Terápia kezdetén	Utánkövetés
Szív	EKG (terápia előtt és telítés alatt)	Évente
Bőr	Fizikális vizsgálat	Panasz/tünet esetén
Endokrin	Pajzsmirigyfunkció tesztelése	6 havonta
Máj	Szérumtranszaminázok	6 havonta
Idegrendszer	Fizikális vizsgálat	Panasz/tünet esetén
Szem	Szemészeti vizsgálat	Panasz/tünet esetén
Tüdő	Tüdőfunkció ellenőrzése	Panasz/tünet esetén
	Mellkasröntgen	12 havonta

sonló barna mikrodepozitumokat hoz létre a gyógyszert szedők 70–100%-ában. A corneadepozitumok reverzibilisek, átlagosan 7 hónap alatt spontán regrediálnak a gyógyszer felfüggesztését követően. Kialakulása nem jelenti az amiodaronkezelés felfüggesztésének abszolút indikációját [23]. Ritka, de igen súlyos mellékhatás az esetek 1,3–1,8%-ában előforduló opticus neuropathia [24].

Egyéb

A fent említett mellékhatások mellett a terápia elején a telítés alatt 30%-ban tapasztalható hányinger, hányás és hasmenés. Az amiodaron hepatotoxicus hatása következtében a terápia kezdetén aminotranszferázemelkedés tapasztalható. A gyógyszer felfüggesztése ehhez társuló klinikai tünetek hiányában csak kétszeres aminotranszferázszintet meghaladó emelkedés esetén szükséges. Az idegrendszerre hatva az amiodaron alacsony dózisban a placebocsoporthoz képest szignifikánsan gyakrabban okoz tremort, ataxiát, alvászavart, illetve paraesthesiával járó perifériás neuropathiát [4, 7].

Összefoglalva: Az igen hatásos és az orvosi gyakorlatban elterjedten alkalmazott antiaritmiás szernek szerteágazó, sok szervet érintő mellékhatásai vannak, amelyekre figyelemmel kell lennünk. Az amiodaronnal kezelt betegek monitorizálási ajánlását a 2. táblázat tartalmazza [25].

Irodalom

- [1] Basaria, S., Cooper, D. S.: Amiodarone and the thyroid. *Am. J. Med.*, 2005, 118, 706–714.
- [2] Rao, R. H., McCready, V. R., Spathis, G. S.: Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 62, 563–568.
- [3] Bogazzi, F., Bartalena, L., Brogioni, S., et al.: Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001, 145, 59–64.
- [4] Vorperian, V. R., Havighurst, T. C., Miller, S., et al.: Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 791–798.

- [5] *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.
- [6] *Batcher, E. L., Tang, X. C., Singh, B. N., et al.*: Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am. J. Med.*, 2007, *120*, 880–885.
- [7] *Douglas, S. R., David, S. C., Jean, E. M.*: Amiodarone and thyroid dysfunction. www.uptodate.com
- [8] *Bowry, M. L., Heerdink, E. R., Hoes, A. W., et al.*: Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2002, *11*, 601–606.
- [9] *Martino, E., Bartalena, L., Mariotti, S., et al.*: Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1988, *119*, 167–173.
- [10] *Daniels, G. H.*: Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 3–8.
- [11] *Bartalena, L., Grasso, L., Brogioni, S., et al.*: Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, *78*, 423–427.
- [12] *Eaton, S. E., Ewinton, H. A., Newman, C. M., et al.*: Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2002, *56*, 33–38.
- [13] *Piga, M., Cocco, M. C., Serra, A., et al.*: The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, *159*, 423–429.
- [14] *Eskes, S. A., 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.
- [15] *Osman, F., Franklyn, J. A., Sheppard, M. C., et al.*: Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation*, 2002, *105*, 1275–1277.
- [16] *Jessurun, G. A., Crijs, H. J. G.*: Amiodarone pulmonary toxicity. *BMJ*, 1997, *314*, 619–620.
- [17] *Camus, P., Martin, W. J. 2nd, Rosenow, E. C. 3rd*: Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.*, 2004, *25*, 65–75.
- [18] *Okayasu, K., Takeda, Y., Kojima, J., et al.*: Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Intern. Med.*, 2006, *45*, 1303–1307.
- [19] *Reingardene, D. I., Zbilene, V. I.*: Dermatological adverse reactions of amiodarone. *Kardiologija*, 2005, *45*, 27–30.
- [20] *Gonzalez-Arriagada, W. A., Silva, A. R., Vargas, P. A., et al.*: Facial pigmentation associated with amiodarone. *Gen. Dent.*, 2013, *61*, e15–e17.
- [21] *Bahadır, S., Apaydin, R., Çobanoğlu, U., et al.*: Amiodarone pigmentation, eye and thyroid alterations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2000, *14*, 194–195.
- [22] *Ioannides, M. A., Moutiris, J. A., Zambartas, C.*: A case of pseudocyanotic coloring of skin after prolonged use of amiodarone. *Int. J. Cardiol.*, 2003, *90*, 345–346.
- [23] *Ingram, D. V.*: Ocular effects in long-term amiodarone therapy. *Am. Heart J.*, 1983, *106*, 902–905.
- [24] *Mäntyjärvi, M., Tuppurainen, K., Ikäheimo, K.*: Ocular side effects of amiodarone. *Surv. Ophthalmol.*, 1998, *42*, 360–366.
- [25] *Vassallo, P., Trohman, R. G.*: Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*, 2007, *298*, 1312–1322.

(Lakatos Gergely dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: lakatos.gergely@med.semmelweis-univ.hu)

MEDONLINE

MEDONLINE - AZ ONLINE KOMMUNIKÁCIÓ MINDEN ELŐNYÉVEL



A **Medonline Hungary Kft.** a hazai online gyógyszer-kommunikációs piacon, fejlett technológia felhasználásával, személyre szabottan nyújtja Önnek internetes szolgáltatásait:

eDM,
eDetailing,
eResearch,
eLearning,
microsite készítés, gondozás,
online kommunikációs tanácsadás,
mobile kommunikáció,
social media marketing tanácsadás,
személyre szabott szolgáltatások.

" AZ IDŐ PÉNZ - MI IDŐT AJÁNDÉKOZUNK ÖNNEK! "
e-mail: info@medonline.hu ; web: www.medonline.hu