

**Prikaz slučaja****SUSPEKTNI HEPATOTOKSIČNI EFEKAT AMIODARONA (amiodaron i jetra)**

Dragana Unić-Stojanović<sup>1,2</sup>, Petar Vuković<sup>1,2</sup>,  
Milja Tanasić<sup>1</sup>, Miomir Jović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Case report****SUSPECTED HEPATOTOXICITY EFFECT OF AMIODARONE (Amiodarone and liver)**

Dragana Unić-Stojanović<sup>1,2</sup>, Petar Vuković<sup>1,2</sup>,  
Milja Tanasić<sup>1</sup>, Miomir Jović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of anesthesiology, Cardiovascular Institute Dedinje, Belgrade

<sup>2</sup>Medical school University of Belgrade

**Sažetak**

**Uvod:** Akutni hepatotoksični efekat je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija primene amiodarona. Prikazaću slučaj suspektnog akutnog oštećenja jetre posle intravenske primene amiodarona, kod bolesnika sa poremećajem srčanog ritma po tipu atrijske fibrilacije, nakon kardiohirurške procedure. **Prikaz slučaja:** Bolesnik star 62 godine je primljen u naš Institut pod dijagnozom akutne disekcije aneurizme ascendentne aorte, zbog čega je hitno operisan. Operacija i neposredni postoperativni tok su protekli uobičajeno, bez komplikacija. Trećeg postoperativnog dana, nastaje poremećaj srčanog ritma po tipu atrijske fibrilacije, zbog čega je započeta terapija intravenskom primenom amiodarona. Zbog nastanka hipotenzije, posle oko 12 h trajanja aritmije, ordinirana je terapija fenilefrinom i noradrenalinom. U biohemijskim analizama, pokazane su povišene vrednosti koncentracije laktata do 3,8 mmol/L, INR 3,12, alanin aminotransferaza 4401 IU/L, aspartat aminotransferaza 7355 IU/L, laktat dehidrogenaza 30043 IU/L, a koncentracija kreatinina se povećala od 96 do 190 µg/l. Razvila se oliguria. Isključena je terapija amiodaronom. Petog postoperativnog dana, uspostavljen je sinusni ritam. Nakon primenjene terapije, nastalo je poboljšanje i pad vrednosti aminotransferaza i drugih parametara. Trinaestog postoperativnog dana, pacijent je otpušten iz bolnice u rehabilitacioni centar. **Zaključak:** Amiodaron je antiaritmik izbora u slučaju teških i životno ugrožavajućih aritmija kod bolesnika sa akutnom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom. U prisustvu hepatičke kongestije, intravenska primena amiodarona može da uzrokuje akutnu hepatičku insuficijenciju, pa bi hepatička funkcija trebalo da bude redovno kontrolisana kod kritično obolelih.

**Ključne reči:** aritmija; amiodaron; kardiohirurgija; hepatotoksičnost

**Summary**

**Introduction:** Acute hepatotoxicity is a rare but potentially fatal complication of amiodarone use. We report a case of liver injury after intravenous amiodarone administration in a patient with atrial fibrillation after heart surgery. **Case report:** A 62-year-old man with a history of dissection of the ascending aortic aneurysm presented for emergency ascending aorta surgery. Patient underwent a routine aortic ascending surgery. On the 3<sup>rd</sup> postoperative day, the patient developed rapid atrial fibrillation, which was treated with intravenous amiodarone. Because of hypotension, 12 h later, phenylephrine and norepinephrine were included. The patient's lactate had increased to 3.8 mmol/L, the international normalized ratio increased to 3.12, alanine aminotransferase rose to 4401 IU/L, aspartate aminotransferase rose to 7355 IU/L, lactate dehydrogenase rose to 30043 IU/L and creatinine increased from 96 to 190 µg/l. Amiodarone was discontinued. Urine output decreased. On the 5<sup>th</sup> postoperative day, rhythm converted to the sinus rhythm. Liver parameters significantly improved and returned to normal. On the 13<sup>th</sup> postoperative day, patient was discharged to a rehabilitation facility. **Conclusion:** Amiodarone is used to treat life-threatening arrhythmias in the setting of acutely decompensated heart failure. In the presence of hepatic congestion, the intravenous preparation of amiodarone may cause acute liver injury and liver function should be monitored closely in critically ill patients.

**Key words:** arrhythmia; amiodarone; cardiac surgery; hepatotoxicity

**Autor za korespondenciju:** Dragana Unić-Stojanović, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Milana Tepića 1, Telefon: 064/843 11 03, E-mail: dragana.unic@gmail.com

**Corresponding author:** Dragana Unić-Stojanović, Cardiovascular Institute Dedinje, Heroja Milana Tepića 1 street, 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: +381 64 8431103, E-mail: dragana.unic@gmail.com

## Uvod

Prema standardnoj klasifikaciji lekova, amiodaron je antiritmik III grupe, a prema mehanizmu dejstva, spada u lekove protiv aritmije. Ima kompleksne elektrofiziološke efekte i usporenu eliminaciju, te terapijska i neželjena dejstva dugo traju. Antiaritmijska dejstva ostvaruje blokirajući<sup>1</sup>:

- Na-kanale u radnoj muskulaturi i His-Purkinjevom sistemu (slično antiaritmikima I grupe), dovodeći do usporavanja nulta faze akcionog potencijala (AP), a ne smanjujući amplitudu AP
- K-kanale i K-struje odgovorne za repolarizaciju, čime produžava trajanje efektivnog refraktornog perioda (ERP) i trajanje AP u svim delovima srca, uključujući i akcesorne puteve
- Ca-kanale u SA i AV čvoru i akcesornim putevima, te inhibira nulta fazu AP koja zavisi od influksa kalcijuma, čime se i objašnjava nastanak bradikardije i inhibicije provođenja kroz AV čvor (kao antiaritmikima IV grupe)
- alfa i beta adrenergičke receptore, kao nekompetitivni antagonista, čime smanjuje tonički uticaj simpatikusa na miokard i arterijski sistem (kao antiaritmici II grupe)
- uticaje tireoidnih hormona na srce, dodatno smanjujući simpatički tonus<sup>1</sup>.

Elektrokardiografski efekti amiodarona su: sinusna bradikardija, produženje PR intervala, produženje QT intervala, pri čemu QRS kompleks ostaje neizmenjen ili blago proširen. QT interval nije produžen posle akutne intravenske (i.v.) primene, već samo posle hronične per os primene amiodarona. Povećava prag za ventrikularnu fibrilaciju, a refraktorna VT je suprimirana akutnom i.v. primenom amiodarona kod većine bolesnika.

Posle per os primene amiodarona, resorpcija je spora i nepotpuna, maksimalna koncentracija se postiže posle 3–7 h. Bioraspoloživost amiodarona je niska, 20–50%. Posle i.v. primene, dejstvo amiodarona nastupa brzo, dok posle per os primene, dejstvo nastupa posle 10 dana ukoliko se primeni udarna doza ili posle 28 dana, ako se ne primeni. Poluvreme eliminacije je 2–10 dana u uvodnoj fazi terapije, a kasnije 20–100 dana. Amiodaron se metaboliše u jetri putem citohrom P450 enzima (CYP3A4 i CYP2C8) do N-dezetilamiodarona (DEA), koji takođe ispoljava antiaritmijsko dejstvo. Primarno se izlučuje bilijarnim putem. Disfunkcija leve komore produžava poluživot DEA.

Kao lipofilni molekul, lako prodire u sva tkiva i u njima, posle hronične upotrebe, deluje uglavnom nepovoljno, ispoljavajući toksične efekte na tireoideu, pluća, oko i druge organe<sup>2</sup>. Neželjeni efekti per os primene amiodarona su: tireoidna disfunkcija, sinusna bradikardija, ventrikularne aritmije, plućni toksični efekat i hepatotoksičnost<sup>1</sup>. Simptomatski hepatitis, ciroza i hepatička insuficijencija su retke komplikacije (3% bolesnika)<sup>3,4</sup>. Posle per os primene, ne ispoljava negativno inotropno dejstvo, osim kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore. Posle brze i.v. injekcije, može da uzrokuje hipotenziju, koja može biti praćena refleksnom tahikardijom. Posle spore i.v. infuzije, uzrokuje depresiju miokardne kontraktilnosti, pri čemu se srčani minutni volumen povećava usled izraženog smanjenja sistemske vaskularne rezistencije i naknadnog opterećenja leve komore. Akutni hepatotoksični efekat je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija i.v. primene amiodarona. Predstavimo slučaj suspektnog akutnog oštećenja jetre posle i.v. primene amiodarona, kod bolesnika sa poremećajem srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije, posle kardiohirurške procedure.

## Prikaz slučaja

Bolesnik star 62 godine je primljen u naš Institut pod dijagnozom akutne disekcije aneurizme ascedentne aorte (tip A prema Stanford klasifikaciji, odnosno tip II prema DeBakey klasifikaciji), zbog čega je hitno operisan. Faktori rizika za aterosklerozu su hipertenzija, dislipoproteinemija, pušenje i hereditet. Bolesnik je negirao prethodne operacije i prisustvo alergije na hranu i lekove. Sve preoperativne pretrage, koje obuhvataju laboratorijske analize, koagulacione testove, rendgenski snimak pluća i elektrokardiogram (EKG), bile su u granicama referentnih vrednosti. Na transtorakalnoj ehokardiografiji, ejectiona frakcija leve komore je bila 45% (EF = 45%), bez segmentnih ispada u kinetici. Kod bolesnika je urađena hirurška resekcija ascedentne aorte i interpozicija tubularnog grafa, bez primene cirkulatornog aresta. Operacija i neposredni postoperativni tok su protekli uobičajeno. Bolesnik je ekstubiran 17 h posle operacije. Drugog postoperativnog dana, hemodinamski i ritmički stabilan, bolesnik je preveden u jedinicu poluintenzivnog lečenja. Terapija bolesnika je

uključila ranitidin, metoprolol, enoksaparin i morfin za analgeziju. Trećeg postoperativnog dana, nastaje poremećaj srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije, srčane frekvencije oko 130–140/min, zbog čega je započeta terapija intravenskom primenom amiodarona. Amiodaron je primenjen u i.v. bolus dozi od 150 mg, nakon čega je uključena i.v. infuzija u dozi od 1 mg/min, tokom 6 h, praćena infuzijom 0,5 mg/min, tokom 18 h. Ultrazvučno je pokazano postojanje lako snižene ejeckione frakcije, oko 40%, bez novih segmentnih ispada u kinetici, sa prisutnim minimalnim perikardnim izlivom (do 5 mm). U večernjim satima, posle oko 3 h primene amiodarona, poremećaj ritma po tipu atrijalne fibrilacije se održavao. Zbog nastanka hipotenzije (srednji arterijski pritisak, MAP – 55 mmHg), koja se održavala posle primene volumena (1000 ml Hartman rastvora) i dva i.v. bolusa fenilefrina (po 100 mcg), primenjena je kontinuirana infuzija noradrenalina (i.v. infuzija do 15 mcg/min) u cilju održavanja srednjeg arterijskog pritiska višeg od 60 mmHg. Bolesnik je vraćen u jedinicu intenzivnog lečenja, svestan, spontanog disanja, respiratorne frekvencije 21/min i SpO<sub>2</sub> 94%. Izveden je invazivni hemodinamski monitoring i uzeta je krv za analize. Telesna temperatura je bila 38,2°C, te je uzeta krv za analizu hemokultura i urin za urinokulturu. U biohemijskim analizama, pokazane su povišene vrednosti koncentracije laktata do 3,8 mmol/L, INR 3,12, alanin aminotransferaza 4401 IU/L, aspartat aminotransferaza 7355 IU/L, laktat dehidrogenaza 30043 IU/L i koncentracija kreatinina 190 µg/l. Razvila se oligurija (slika 1). U terapiju su uključeni N-acetilcistein, kontinuirana i.v. infuzija furosemda i antibiotska terapija širokog spektra (vankomicin i imipenem/cilastatin). Diferencijalno dijagnostički, razmatrano je prisustvo ishemijskog oštećenja jetre, infekcija ili lekom indukovano hepatotoksično efekta. Isključena je infuzija amiodarona. Infuzija noradrenalina je isključena posle 36 h primene. Po dostizanju, rezultati hemokulture i urinokultura su pokazali odsustvo bakterijskih uzročnika infekcije. Petog postoperativnog dana, spontano je uspostavljen sinusni ritam. Nakon primenjene terapije, nastalo je poboljšanje i pad vrednosti aminotransferaza i drugih parametara (slika 1). Bolesnik je devetog postoperativnog dana preveden na odeljenje, a trinaestog postoperativnog dana je otpušten iz bolnice.

## Diskusija

Atrijalna fibrilacija je najčešća postoperativna komplikacija hirurške revaskularizacije miokarda, koja nastaje kod oko 30% bolesnika.<sup>2</sup> Incidencija tog poremećaja ritma je najveća posle valvularne hirurgije (30–40%) i kombinovanih hirurških procedura (40–60%)<sup>2,5</sup>. Značajnu ulogu u nastanku AF ima postoperativno povišena aktivnost simpatičkog nervnog sistema. Postoperativna atrijalna fibrilacija (PAF) je uobičajeno prolazna komplikacija posle kardiohirurških procedura, tako da lečenje nije potrebno<sup>2</sup>. Međutim, lečenje je indikovano kod bolesnika sa kompromitovanom srčanom funkcijom, ako AF traje duže od 48 h, u slučaju postojanja visokog rizika za nastanak cerebralne tromboembolije i u prisustvu hemodinamske nestabilnosti. Slično lečenju hronične AF, terapija PAF se zasniva na kontroli ritma, kontroli komorske frekvencije i primeni antitrombotičnih lekova.

Za kontrolu i smanjenje frekvencije ventrikularnog odgovora, tokom postoperativno akutno nastale atrijalne fibrilacije, preporučena je intravenska primena beta blokatora (esmolol) ili nehidropiridinskih antagonista kalcijumovih kanala (verapamil, diltiazem) i amiodarona.<sup>2,6</sup> Održavanje ili ponovno uspostavljanje sinusnog ritma je preporučeno kod hemodinamski nestabilnih bolesnika (često posle kardiovaskularne hirurgije)<sup>2,6</sup>. U cilju uspostavljanja sinusnog ritma, indikovana je farmakološka kardioverzija ili električna kardioverzija<sup>2,6</sup>. Za farmakološku konverziju AF u sinusni ritam koriste se različiti antiaritmijski lekovi: flekainid, dofetilid, ibutilid, propafenon, amiodaron, prokainamid, ibutilid i sotalol<sup>2,6</sup>. U slučaju prisustva hipotenzije i znakova hipoperfuzije organa, direktna električna kardioverzija je bezbedno rešenje, uz napomenu da se sinusni ritam kod malog broja bolesnika održava posle kardioverzije i da primena antiaritmika posle električne kardioverzije povećava šansu za održavanje i trajanje sinusnog ritma.

U našem prikazanom slučaju, kod kardiohirurškog bolesnika je nastala AF sa brzim ventrikularnim odgovorom i normotenzijom. Amiodaron je bio antiaritmik izbora za kontrolu komorske frekvencije, sprečavanje daljeg hemodinamskog pogoršanja i konverziju u sinusni ritam. Amiodaron je preporučeni antiaritmik u te svrhe, s obzirom na to da su drugi alternativni antiaritmici (propafe-



### Slika 1: Postoperativni tok bolesnika (važniji klinički i biohemijski parametri)

	TA 110/62 mmHg SF 75/min CVP 7 mmHg Diureza 1-2 ml/kg/min	TA120/63 mmHg SF 130-150/min CVP 7 mmHg Diureza 1 ml/kg/min	TA 90/40 mmHg SF 127/min, AF CVP 16 mmHg Diureza 0,1 ml/kg/min	TA 120/78 mmHg SF 81/min, AF CVP 12 mmHg Diureza 0,5 ml/kg/min	TA 130/53 mmHg SF 75/min, SR CVP 13 mmHg Diureza 1-2 ml/kg/min		
Operacija	1. postop. dan - ekstubacija	2. postop. dan - JIL	3. postop. dan - AF fr. oko 140 /min - Th: Amiodaron infuzija	3. postop. dan - Posle 12 h	4. postop. dan	5. postop. dan - Sinusni ritam	7. postop. dan - Sinusni ritam
	ScvO <sub>2</sub> 78% Laktat 0, mmol/l ALT35 IU/L AST 54 IU/L Kreatinin 99 µg/l INR 1,16	ScvO <sub>2</sub> 69,5 % Laktat 1,0 mmol/l ALT 71 IU/L AST 95 IU/L Kreatinin 96µg/l INR 1,63	ScvO <sub>2</sub> 49,2 % Laktat 3,8 mmol/l ALT 4401 IU/L AST 7355 IU/L Kreatinin 190 µg/l INR 3,12	ScvO <sub>2</sub> 71 Laktat 3,2mmol/l ALT 5743 IU/L AST 9491 IU/L Kreatinin 290µg/l INR 7,82	ScvO <sub>2</sub> 70,5 Laktat 1,7mmol/l ALT 37791 IU/L AST 3913 IU/L Kreatinin 309 µg/l INR 3,12	normalizacija ALT AST INR	

Legenda: TA – sistemski arterijski pritisak, SF – srčana frekvencija, CVP – centralni venski pritisak, AF – atrijalna fibrilacija, ScvO<sub>2</sub> – saturacija centralne venske krvi, ALT – alanin-aminotransferaza, AST – aspartat-aminotransferaza, INR – *international normalized ratio*, JIL – jedinica intenzivnog lečenja, postop. dan – postoperativni dan.

non, flekainid, sotalol) kontraindikovani u prisustvu strukturalnog srčanog oboljenja<sup>6</sup>.

Iako je amiodaron efikasan i u terapiji i u prevenciji supraventrikularnih i ventrikularnih poremećaja srčanog ritma posle kardiohirurških procedura, s obzirom na potencijalni toksični efekat, prevashodno pulmonalne i kardiološke komplikacije, retko se koristi u prevenciji nastanka aritmija<sup>8</sup>. Opisano je tranzitorno asimptomatsko povećanje koncentracije aminotransferaza kod oko 25% bolesnika koji per os uzimaju amiodaron<sup>8</sup>. Hepatotoksičnost (akutni hepatitis) je retka komplikacija parenteralne primene amiodarona<sup>4,8</sup>. Publikovano je više od 34 slučajeva teške akutne hepatotoksičnosti posle primene amiodarona, od kojih su neki bili sa letalnim ishodom<sup>4</sup>. Međutim, ni u našem ni u drugim publikovanim slučajevima nije postojala direktna povezanost između primene amiodarona i akutnog oštećenja jetre. Mehanizam nastanka je kontroverzan i još uvek nepoznat. Kao uzroci nastanka navode se: imunološki posredovan mehanizam, osetljivost nekih bolesnika na normalno blagi hepatotoksični efekat i ekspozicija polisorbata rastvaraču (\*ekspozicija polisorbata rastvarača ili ekspozicija polisorbata u rastvaraču?) koji se koristi u intravenskim formulacijama amiodarona<sup>4,8</sup>. Predisponirajući faktori za osetljivost na normalno blagi hepatotoksični efekat su muški pol, srčana insuficijencija i uzimanje lekova (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze, blokatori histaminskih receptora, različiti imunosupresivi i antidepresivi) koji interaguju sa metabolizmom amiodarona i dovode do porasta njegove koncentracije u serumu. Gluck i saradnici su postavili hipotezu da je akutno oštećenje jetre posle i.v. amiodarona povezano sa ishemijom jetre,

pre nego sa direktnim toksičnim efektom leka<sup>7</sup>, što je zasnovano na saznanju da ta dva stanja pokazuju slične histološke karakteristike i kliničku sliku. To se bazira na činjenici da većina bolesnika kod kojih se primenjuje i.v. amiodaron već pokazuje znake hemodinamske nestabilnosti i hipoperfuzije, usled tahiaritmija i posledičnog smanjenja minutnog volumena srca, hipotenzije i ishemije. U prilog navedene hipoteze govori i podatak da je akutna hepatotoksičnost uzrokovana amiodaronom prevashodno opisana kod bolesnika sa sniženim srčanim minutnim volumenom, hepatičkom venskom kongestijom, cirkulatornom insuficijencijom i akutnom bubrežnom insuficijencijom, tj. stanjima koja predisponiraju razvoj ishemijskog hepatitisa<sup>4,8</sup>. U našem slučaju, amiodaron je odmah isključen iz terapije, iako su istovremeno razmatrana i druga moguća objašnjenja (produžena hipotenzija). U vreme pogoršanja stanja našeg bolesnika, ultrazvučno je procenjena lako snižena ejskciona frakcija, oko 40%. Takođe, postojao je akutni porast koncentracije serumskog kreatinina, koji je ukazivao na izvesni stepen bubrežne hipoperfuzije. Centralni venski pritisak je bio povišen posledičnim mogućim razvojem hepatičke insuficijencije. Uzročna povezanost nije jasna, kao ni koje stanje (kardio-renalna disfunkcija ili hepatička insuficijencija) je uzrok, a koje je posledica<sup>4,8</sup>. Mi smatramo da osetljivi pacijenti, čak i posle standardne i.v. doze amiodarona, mogu da razviju direktan toksični efekat i hipotenziju, posebno u prisustvu srčane insuficijencije, koji vode do hepatičkog oštećenja.

Na osnovu podataka iz literature, potrebna su dalja ispitivanja kako bi se potvrdilo prisustvo akutnog hepatičkog oštećenja uzrokovano i.v.

primenom amiodarona<sup>4</sup>. Na osnovu iznetih podataka, preporučuje se vršenje biohemijske analize za procenu funkcije jetre, pre parenteralne primene amiodarona, kao i oprezna primena u prisustvu znakova i simptoma srčane insuficijencije i hepatičke kongestije.

### **Zaključak**

Amiodaron je antiaritmik izbora u slučaju teških i životno ugrožavajućih aritmija kod bolesnika sa akutnom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom. U prisustvu hepatičke kongestije, i.v. primena amiodarona može da uzrokuje akutnu hepatičku insuficijenciju, koja može biti praćena i letalnim ishodom. Kako se dijagnoza akutnog hepatotoksičnog efekta amiodarona postavlja metodom isključivanja, alternativna objašnjenja za povišene transaminaze treba da se razmatraju uz istovremeno smanjenje doze ili isključenje intravenski primenjenog amiodarona.

### **Literatura**

1. Kazić T, Ostojić M. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Integra, Beograd, 2009.
2. Unić-Stojanović D, Babić S, Jović M, Radak Đ. Terapija postoperativne atrijske fibrilacije. Medicinska istraživanja 2012; 46(2):16–24.

3. Richer M, Robert S. Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann Pharmacother.* 1995; 29(6):582–586.

4. Nasser M, Larsenm TR, Waanbah B, Sidiqi I, McCullough PA. Hyperacute drug-induced hepatitis with intravenous amiodarone: case report and review of the literature. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2013; 5:191–198.

5. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226:501–11.

6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijs HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC Jr, Priori SG, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; (123):e269–367.

7. Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(12):748–752.

8. Thiele RT, Williams J, Moylan CA, Rao SV, Bennett-Guerrero E. Suspected amiodarone hepatotoxicity after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2012; 26(4):729–732.