

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AMIODARONU

Bogna Jiravská Godula¹, Otakar Jiravský², Pavel Vávra¹, Marian Branny²

¹Interní oddělení NsP Havířov

²Kardiocentrum Nemocnice Podlesí, Třinec

Amiodaron je lékem užívaným v lékařské praxi již od roku 1962. Jeho účinky jsou dostatečně prozkoumány. Stejně tak jsou velmi dobře známy i jeho nežádoucí účinky.

Ve světě i v ČR dochází k postupnému narůstání užívání tohoto léku. Spolu s narůstajícím počtem pacientů a spolu s narůstající délkou jejich léčby se zvyšuje počet zaznamenaných nežádoucích účinků.

Tento článek podává jejich přehled, snaží se přiblížit mechanismy vzniku nežádoucích účinků a předkládá postupy k jejich zvládnutí. Autoři zde diskutují nutnost vysazení amiodaronu a nebo možnost pokračování v terapii při jednotlivých typech nežádoucích účinků.

Klíčová slova: amiodaron, nežádoucí účinky.

THE ADVERSE EFFECTS OF AMIODARONE

Amiodarone is an antiarrhythmic agent commonly used in the treatment of supraventricular and ventricular tachyarrhythmias. It was registered by FDA in 1962. The effects of these drug are well known. The adverse effects are well known in the same way.

The usage of amiodarone has gradually increased in the Czech Republic and in the world. The adverse effects has increased much the same as number of treated patients.

The authors present summary of all adverse effects, show mechanisms of their origin and discuss possibility of continuation of amiodarone therapy and the necessity of discontinuation

Key words: amiodarone, adverse effects.

Úvod

Amiodaron byl vyvinut před 40 lety, FDA jej registrovala v roce 1962 jako antianginózum (1), v roce 1986 jako antiarytmikum.

V roce 1998 zaujímal 24,1% světové preskripce antiarytmik. V Latinské Americe dokonce 73,8 %. Kupodivu v Japonsku a na Filipínách jen 0,3% (2).

Amiodaron je jodovaný derivát benzo-furanu (obrázek 1) a patří mezi antiarytmika III. třídy dle Vaughn – Williamse. Působí prostřednictvím účinku na Na, K, Ca kanál, má alfa i betalytické účinky (3).

Z farmakokinetického profilu amiodaronu za zmínku stojí, že peaku dosahuje plazmatická hladina za 3–7 hod po p. o. podání, jeho dostupnost je skoro 100% z p. o. podané dávky. Z více než 99% se váže na sérové proteiny. Z toho vyplývá jeho velmi dlouhý biologický poločas 20–60 dní (dle některých zdrojů až 103 dní).

Je biotransformován v játrech. Jeho hlavní metabolit je účinný blokátor Na kanálu (méně také Ca kanálu) a nazývá se N-desetylamiodaron. Na sérové proteiny se váže o něco méně než amiodaron a je proto více dostupnější. Experimenty říkají, že je zodpovědný za 70% antiarytmického působení amiodaronu (4). Je metabolizován systémem cytochromu P 450 (CYP3A4). Eliminuje se žlučí. Ledvinami se nevyklučuje, proto není potřeba úprava dávek u renálního selhávání (5).

Amiodaron je indikován k léčbě supraventrikulárních i komorových tachyarytmií (6).

Mechanismus nežádoucích účinků amiodaronu

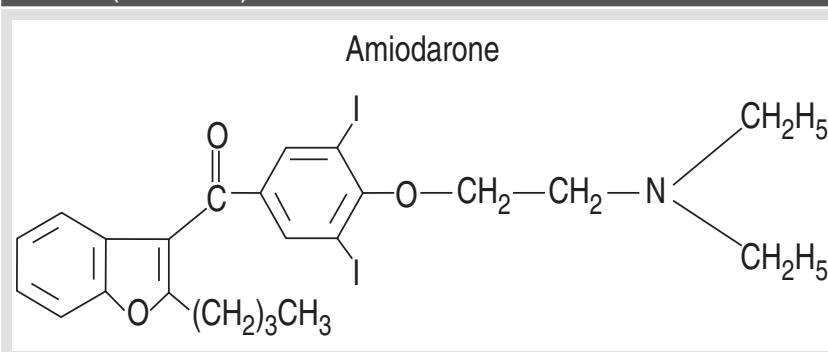
Četnost výskytu nežádoucích účinků amiodaronu je dle zdrojů a autorů odhadována mezi 16–98% pacientů užívajících amiodaron (7). Jak je možný takový rozptyl? Je dán několika faktory, za hlavní považujeme tyto dva.

1. existuje relativně velké rozpětí terapeutických dávek v jednotlivých zemích, od 200 mg/d ve střední Evropě po více než 400 mg/d v USA. Zvláště období nasycování, kdy je dávka 800–1 600 mg/d běžnou, četnost nežádoucích reakcí prudce narůstá
2. neexistuje shoda o tom, co je za nežádoucí účinek považováno např. akumulace korneálních depozit, když se nezhorší optické parametry??? Jejich četnost je popisována až v 98% procentech pacientů. Je to spíše běžná distribuce farmaka v organismu (7).

Stejná různorodost panuje i u patologického (a fyziologického?) působení amiodaronu. V následujících bodech popíšeme hlavní mechanismy vzniku nežádoucích účinků.

1. Každá molekula amiodaronu obsahuje dva atomy jodu. Z celkového příjmu jodu v amiodaronu se uvolní 10% do organismu. To znamená, že z 200 mg tablety, kde je 74,4 mg jodu, se uvolní 7,4 mg volného jodu. Toto je 50x překročená denní doporučená dávka v ČR a 40x překročená maximální denní dávka v USA (1).
Jedná se tedy o masivní excesivní přísun jodu, který se podílí hlavně na amiodaronem indukovaných tyreopatiích.
2. Počítačové mapování povrchu molekuly amiodaronu prokázalo pozoruhodnou podobnost mezi jeho molekulou a T3 a T4 (obrázek 2), a to především v oblasti diiodofenylového kruhu, který

Obrázek 1. (archiv autora)



je zřejmě vazebnou doménou T3 pro jeho receptor. Tímto mechanismem amiodaron vyvolává lokální tkáňovou hypotyreózu (1, 8). Tento mechanismus se částečně podílí na vlastním efektu amiodaronu na myokard, ale také např. nepříznivě ovlivňuje hypotalamo-hypofyzárně-tyroidální osu.

- Samotný amiodaron má přímý toxický efekt na buněčné membrány, které podléhá lýze a dochází tak k cytotoxickému působení amiodaronu. Tento mechanismus se podílí např. na plicních problémech, hepatopatii a jiných (9).

Přehled nežádoucích účinků amiodaronu

Vzhledem k různorodým mechanismům působení amiodaronu na lidský organizmus se popisuje celá škála nežádoucích účinků. Jejich přehled je podán v tabulce 1 z portálu Medscape—Drug info (10).

Podrobněji se zaměříme na tyto:

- tyreopatie
- intersticiální pneumonie
- akumulace korneálních depozit
- dermatologické abnormality
- hepatopatie
- neurologické komplikace
- gastrointestinální obtíže.

1. Tyreopatie

Štítná žláza je orgán, který je pod vlivem všech nežádoucích účinků amiodaronu. Působí zde vliv obrovského příjmu jodu a zároveň i přímý cytotoxický vliv amiodaronu na buněčné membrány. Na funkci štítné žlázy mají vliv i celkové změny v regulaci produkce hormonů štítné žlázy. V prvních dvou až třech týdnech dochází vlivem přísunu jodu mechanismem Wolff-Chiarkoffova efektu k inhibici hormonální syntézy. Poté se produkce obnovuje a dokonce zvyšuje. V průběhu 1–3 měsíců dochází k normalizaci TSH, ale T4 zůstává vyšší (1).

Nežádoucí účinky amiodaronu na štítnici mohou vést ke dvěma stavům:

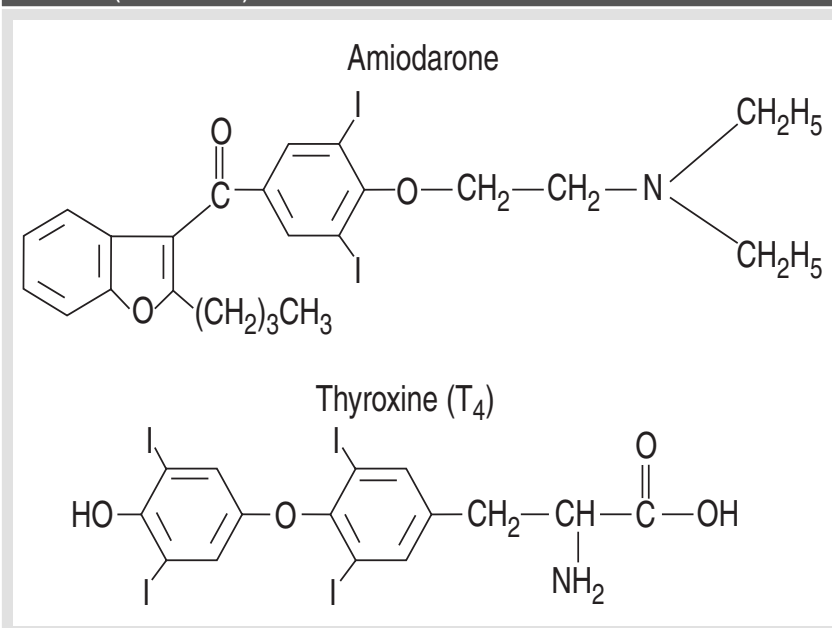
- amiodaronem indukovaná hypotyreóza (AIH)
- amiodaronem indukovaná tyreotoxikóza (AIT)

Amiodaronem indukovaná hypotyreóza

V jodoprivních oblastech se vyskytuje u cca 6% pacientů. V oblastech s dostatkem jodu až ve 22%. Časté jsou subklinické formy.

K rizikovým faktorům rozvoje AIH patří přítomnost protilátek proti mikrozomální frakci, ev. proti tyreoglobulinu. Pozitivita protilátek se objevuje až u 40% pacientů s AIH.

Obrázek 2. (archiv autora)



Tabulka 1.

velmi časté NÚ	méně časté NÚ	málo časté NÚ
nauzea, ztráta chuti k jídlu	<u>modrošedé zbarvení kůže</u>	alergické reakce
zácpa	<u>srdeční arytmie</u>	AV blokáda
zvracení	<u>prodloužení QT intervalu</u>	hepatopatie
hypotenze	sinusová bradykardie	
<u>intestální alveolitis</u>	torsades de pointes	
<u>intersticiální pneumonitis</u>	komorové fibrilace	
<u>plicní fibróza</u>	městnavé srdeční selhávání	
<u>fotosensitivizace</u>	flash tváří	
<u>neurotoxita</u>	hypertyreóza	
bolesti hlavy	<u>hypotyreóza</u>	
	<u>snížení libida</u>	
	<u>pokles sexuálních funkcí</u>	
	<u>epididymitis</u>	
	změny chuti	
	<u>únava</u>	
	<u>neuritis n. optici</u>	
	„visual halos“	

Podtržené NÚ jsou uváděny jako závažné

Klinický obraz AIH je stejný jako u normální hypotyreózy. Biochemicky detekujeme pokles fT₄, vzestup TSH.

Léčba AIH spočívá v substituční terapii. Pokud je to jen trochu možné, měl by se amiodaron vysadit. Je to vždy na důkladném zvážení situace. Spolupráce kardiologa a endokrinologa je zde nezbytnou nutností. Pokud je to ale nezbytné a klinický stav s ohledem na štítnici je tolerovatelný, je možno v terapii amiodaronem pokračovat.

Amiodaronem indukovaná tyreotoxikóza

V jodoprivních oblastech se vyskytuje do 9%, v ostatních max do 5%.

S ohledem na mechanismus vzniku AIT se rozlišují dvě formy:

- AIT I. typu – je častá u osob s anamnézou tyreopatie; jedná se o AIT podmíněnou mechanismem „jod basedow“ – vysokým přívodem jodu se akcentuje syntéza hormonů v autonomní tkáni
- AIT II. typu – je způsobena přímým cytotoxickým účinkem amiodaronu na folikulární buňky – podobně jako u pneumonitidy či hepatitidy indukované amiodaronem.

Klinický obraz je shodný s klinickým obrazem klasické hypertyreózy, ale je zde třeba brát na zřetel betablokující účinek amiodaronu (varovně jsou zde nové arytmie či zhoršení anginy pectoris). U AIT II. typu jsou výrazné pozitivní známky zánětu.

Léčba AIT závisí na typu. Vysazení je nutností, ale nevede k ústupu obtíží v kratším časovém horizontu (biologický poločas je cca 100 dní). Dále jsou nutností tyreostatika. U AIT II. typu jsou velmi přínosné kortikoidy (někdy zkoušené i u AIT I. typu).

V případě nutnosti pokračování terapie amiodaronem je skoro nutností near total strumektomie (1).

2. Intestální pneumonie

Plicní abnormality jsou při dlouhodobém podávání amiodaronu považovány za ty z nejzávažnějších. Jejich četnost se pohybuje mezi 0,5%–10%. Vyšší četnost je vyšších denních dávkách (400 mg a více) (8). Celková kumulativní dávka je však snad ještě důležitější než jednotlivá denní dávka.

Amiodaronem indukovaná plicní toxicita zahrnuje plicní alveolitis (obrázek 3), plicní infiltráty, pneumonii a plicní fibrózu a pleuropulmonální adheze (obrázek 4).

Subjektivní obtíže při začínající plicní toxicitě amiodaronu jsou nespecifické a zahrnují námahovou dušnost, únavu, malátnost, pleurální třecí šelest, a pleurální bolest, myalgie a úbytek váhy (11).

Obrázek 3. (<http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/ITTR/Amiodarone>)



Obrázek 4. (<http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/ITTR/Amiodarone>)



Jsou popisovány dva různé druhy průběhu toxického efektu amiodaronu na plicní tkáň.

První z nich se vyznačuje prudkým, náhlým začátkem obtíží. Objevuje se často již při počátku terapie amiodaronem. Vyznačuje se neproduktivním kašlem, dušností, úbytkem váhy, intermitentní horečkou a objevením se plicních infiltrátů. Jedná se zde o hypersenzitivní reakci na amiodaron (12).

Je zde velmi obtížná diferenciální diagnostika od srdečního selhání a plicní embolizace. Srdeční selhání pomůže oddiferencovat pravostřední katetrizace. Dále je nápomocná biochemie, kde dominuje leukocytóza. Na rtg plic difúzní intersticiální infiltráty. Při funkčním testování je zaznamenán pokles difúzní kapacity.

V bronchoalveolární laváži nacházíme pěnové cytoplazmatické inkluze. V histologických řezech při biopsii nalézáme strukturu „včelích pláství“.

Druhá možnost průběhu toxicity amiodaronu na plicní tkáň je důsledkem samotného vlivu amiodaronu na fosfolipidové membrány plicní tkáně. Rozvíjí se pomalu a zákeřně.

V léčbě je na prvním místě vysazení amiodaronu (event. v případě jeho absolutní nutnosti v medikace jeho snížení na minimum), a podávání kortikoidů (13). Při časném rozpoznání toxického efektu a vysazení amiodaronu jsou tyto obtíže reverzibilní.

3. Akumulace korneálních depozit

Jedná se o nežádoucí účinek, jehož četnost vzrůstá s délkou terapie (a tedy s celkovou kumulativní dávkou). Její četnost kolísá dle autora (a tedy dle regionu) až k 98% pacientů (14). Jedná se o symetrický, bilaterální výskyt depozit v epitelálních buňkách přední Bowmanovy membrány (obrázek 5).

Vysazení terapie amiodaronem není třeba ani u symptomatických pacientů, zde je vhodná redukce dávky. Vysazení amiodaronu je nutné jen u pacientů s těžkými korneálními abnormalitami.

4. Dermatologické abnormality

Dermatologické nežádoucí účinky amiodaronu jsou považovány za běžné. Je to amiodaronová fotosenzitivizace a modrošedé zbarvení kůže.

Fotosenzitivizaci způsobuje absorpce části UVA a UVB spektra molekulami N-desetylamiodaronu, který se v kůži koncentruje. Důsledkem fotosenzitivizace jsou spáleniny již při běžném slunění. Zde se amiodaron nevysazuje, doporučováno je intenzivní používání opalovacích krémů s TiO_2 .

Amiodaronem indukované modrošedé zbarvení kůže (obrázek 6) je pozorováno hlavně, ale nejenom, na sluncem nechráněných místech po-

kožky. Jeho četnost je popisována mezi 2–57% (11). Objevuje se v důsledku fagocytózy molekul amiodaronu makrofágy v dermis.

Postupně ustupuje po vysazení amiodaronu, ale k tomu zde není významnější důvod.

Při kožních abnormalitách je třeba zmínit vypadávání vlasů. Tato reakce má alergický podklad. Četnost se popisuje maximálně do 4%. Po vysazení vlasy dorostou.

Někteří autoři také zmiňují možnost exacerbace psoriázy u pacientů užívajících amiodaron (15).

5. Hepatopatie

Hepatopatie indukované terapií amiodaronem patří k častým nežádoucím účinkům amiodaronu – až 30% léčených pacientů (9). Vzhledem ke spektru pacientů užívajících amiodaron (pacienti s ICHS, hyperlipoproteinémií, často s DM, obezitou...) je někdy těžké říci, který z léků u pacienta vyvolal hepatotoxicitu.

Amiodaronem indukovaná hepatotoxicita se projevuje elevací jaterních enzymů – a to jak transamináz, tak i cholestatických enzymů. Klinicky významné, těžké jaterní poškození je popisováno asi ve 3% případů. U většiny pacientů není třeba přerušit terapii amiodaronem.

Jsou popsány případy fatálního jaterního selhání po amiodaronu.

Histologický obraz jaterního poškození po amiodaronu se velmi podobá jaterní cirhóze po alkoholu. Vidíme Malloryho tělíska, lymfocytární infiltraci, fibrózu, steatózu, cholangitidu (obrázek 7). V CT obraze výrazná hyperdenzita (obrázek 8).

Pokles elevovaných jaterních enzymů po amiodaronu je vzhledem k velmi dlouhému biologickému poločasu velmi pozvolný. Z tohoto důvodu se doporučuje vyšetřit jaterní enzymy před nasazením amiodaronu. Při překročení jaterních enzymů (JE) nad trojnásobek amiodaron snížit event. vysadit a kontrolovat JE za 3, 6, 12 a 24 týdnů (9).

6. Neurologické komplikace léčby amiodaronem

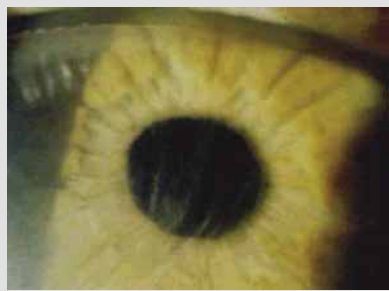
Neurologické komplikace léčby amiodaronem se dělí na časně a pozdní.

Časně nežádoucí účinky amiodaronu souvisí hlavně se sytící dávkou, která je vysoká. Udávají se zde parestezie, ataxie, vertigo a tremor. Jejich četnost je popisována mezi 8–10%.

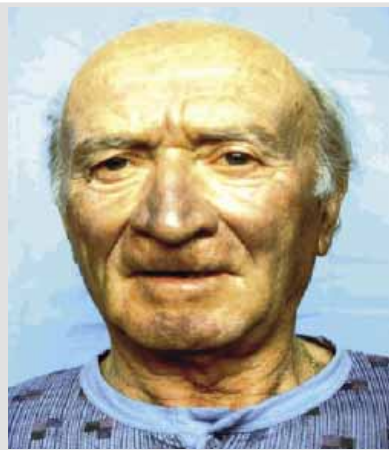
Doporučuje se zde přechodné snížení dávky, není třeba vysadit terapii amiodaronem.

Pozdní neurologické nežádoucí účinky amiodaronu souvisejí s poškozením lipidových membrán amiodaronem. Histologicky je zde demyelinizace a axonální degenerace. Toto vede k periferní neuropatii. Je vždy symetrická, na všech čtyřech končetinách. Někteří autoři

Obrázek 5. (<http://www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/ophtarc/eoilmed.html#amiodarone>)



Obrázek 6. (<http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/ITTR/Amiodarone>)



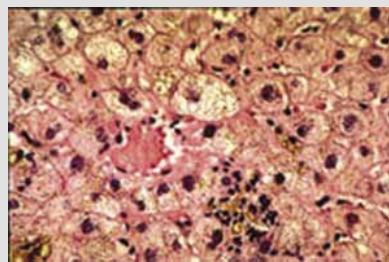
sem řadí i ataxii. U pozdních neurologických komplikací je třeba dbát na odlišení od běžných obtíží tohoto typu ve vyšším věku, velmi vhodné je pravidelné vyšetřování ataxie při každé návštěvě a před nasazením amiodaronu.

U pozdních nežádoucích účincích amiodaronu se doporučuje snížit, lépe vysadit, amiodaron.

7. Gastrointestinální obtíže

Objevují se hlavně ve fázi sycení, souvisí s vyšší dávkou amiodaronu. Nejčastěji

Obrázek 7. (<http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/orfpath/images/8-4-2.jpg>)



se popisuje nauzea, zvracení. Méně často pak bolesti břicha, hypersalivace a změna vnímání chuti.

Zde je doporučováno přechodné snížení dávky amiodaronu.

Závěr

Autoři předložili souhrn nežádoucích účinků amiodaronu. Diskutovali možnost pokračování v terapii při výskytu jednotlivých typů nežádoucích účinků. Ve světové literatuře se dále diskutuje možnost, vhodnost či nutnost screeningu těchto nežádoucích

Obrázek 8. (www.vh.org/.../TeachingFiles/ITTR/Unknowns/Unknown02.html)



účinků. Tyto úvahy, přehled jednotlivých navržených screeningů jsou ale již mimo rámec tohoto článku.

Nutno tedy závěrem podotknout: v amiodaronu se dostalo lékařské veřejnosti velmi silného, účinného léku s jasnými indikacemi. Jedná se ale zároveň o lék potenciálně dosti nebezpečný, a proto je nutno jeho nežádoucí účinky dobře znát. Před nasazením je nutno pečlivě zvážit cost benefit jeho podávání. A průběh léčby pečlivě sledovat.

Literatura

1. Iudica-Souza C, Burch HB. Amiodarone – induced thyroid dysfunction, *The Endocrinologist*, 1999; 9: 216–227.
2. Stuart J. Connolly: Evidence Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety, *Circulation*, 1999; 100: 2025–2034.
3. Katzung BG. Základní & klinická farmakologie, H&H, 1994, 211 s.
4. Roden DM. Pharmacokinetics of Amiodarone: Implications for Drug Therapy, *Am J Cardiol*, 1993; 72: 45–50.
5. Kowey P, Marinchak R, Rials S, Filart R. Intravenous Amiodarone, *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 1190–1198.
6. Braunwald E. Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders comp, 1997, 614 s.
7. Greene L, Graham L, Werner A, Sears K, GrossW, Gorham P. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in threatment of cardiac arrhythmias, *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 1114–1128.
8. Manson JW. Amiodarone, *N Engl J Med*, 1987; 316: 455–466 .
9. Jafari-Fesharaki M. Adverse Effects of Amiodarone, *Pace*, 1998; 21: 108–120.
10. <http://www.medscape.com/druginfo/>
11. Wilson JS, Podrig JP. Side effect of amiodarone, *Am Heart J*, 1991; 121: 158–171.
12. Polkey MI, Wilson POG, Ress PJ. Amiodarone pneumonitis: No safe dose, *Respiratory Medicine*, 1995; 89: 233–235.
13. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity: Recognition and pathogenesis, *Chest*, 1998; 93: 1067–1075.
14. Ingram DV. Ocular effects in long term amiodarone therapy, *Am Heart J*, 1983; 106: 902–904.
15. Raeder AE, Podrid JP, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy, *Am Heart J*, 1985, 109: 975–983.