

VEDLEJŠÍ ÚČINKY AMIODARONU

MUDr. Yvona Hřčková¹, MUDr. Hana Šarapatková², prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.¹

I. interní klinika FN a UP, Olomouc¹, Interní a endokrinologická ordinace, Olomouc²

Amiodaron představuje velmi účinný lék s velkým spektrem léčebných indikací. Představuje také lék s řadou známých vedlejších účinků. Je tedy vždy třeba před zahájením léčby zvážit všechna pro a proti. Autoři zde uvádějí přehled vedlejších účinků, kontraindikací i interakcí amiodaronu.

Klíčová slova: amiodaron, vedlejší účinky, kontraindikace, interakce.

ADVERSE EFFECT OF AMIODARON

Amiodaron is a very effective drug and it is widely used for many therapeutic indications in cardiology. At the same time it is a drug with many adverse effects. It's very important to be mindful of all potential risks in treatment. The authors present an overview of all adverse effects, the most important contraindications and interactions of amiodaron.

Key words: amiodaron, adverse effects, contraindications, interactions.

Amiodaron (A) je v kardiologii nepostradatelným lékem. Je lékem, který prokazatelně snižuje úmrtnost na kardiovaskulární (KV) choroby, jak prokázala řada studií (ATMA, CAMIAT, EPAMSA, GESICABA atd.).

Amiodaron je také preparátem, který snižuje riziko náhlé smrti (studie ATMA, BASIS, PAT, EMIAT).

Amiodaron patří k nejvíce předepisovaným antiarytmikům. V roce 1998 tvořil 24,1 % světové preskripce ze všech antiarytmik. Oblibu si získal pro svou vysokou účinnost v léčbě jak komorových, tak i supraventrikulárních arytmií. Je možno jej také využít při kardiopulmonální resuscitaci pro významné komorové arytmie.

Amiodaron byl vyvinut před 40 lety. V roce 1962 byl FDA (Food and Drug Administration) v USA registrován jako antianginózní lék. Snižuje spotřebu kyslíku v myokardu mírným poklesem periferního cévního odporu a zpomalením srdeční frekvence.

V roce 1986 byl FDA registrován jako antiarytmikum. Na rozdíl od jiných antiarytmik vykazuje nízký proarytmický potenciál, nízký výskyt arytmií typu torsades de pointes (pod 1 %) a příznivý hemodynamický profil. Patří do III. třídy antiarytmik. Vyvolává snížením draslíkového proudu prodloužení akčního potenciálu. Ve střední dávce blokuje alfa a beta adrenergní receptory (třída II.), mírně blokuje Na kanály (I. třída). Snižuje automatii sinusového uzlu, atrioventrikulární junkce, prodlužuje atrioventrikulární vedení apod.

Farmakokinetické vlastnosti jsou jiné než u většiny antiarytmik. Absorbován je pomalu, neúplně a v různé kvantitě. Biologická dostupnost je 25–65 %. Eliminace se děje exkrecí jaterní, kožní a lakrimální. Nevylučuje se ledvinami. Váže se z více než 99 % na proteiny a je lipofilní, proto tvoří depo v tukové tkáni. Má multifázický poločas vylučování. Počáteční biologický poločas eliminace je 3–20 hodin (akutní fáze) a chronická fáze vylučování je 20–100 dní.

Terapeutická plazmatická koncentrace je 1–2,5 µg/ml, vyššího antiarytmického účinku lze dosáhnout zvýšením hladiny do 3,5 µg/ml při zvýšení rizika nežádoucích účinků. U obézních vzhledem k lipofilitě amiodaronu musíme počítat s tím, že plazmatická hladina neodráží spolehlivě množství látky v organizmu, a proto dávkování preparátu jen na podkladě této hodnoty může být ošidné.

Očekávaného nástupu antiarytmického účinku při perorálním podávání dosáhneme za 3–7 dní v závislosti na velikosti sytící dávky, po intravenózní aplikaci nastává účinek za několik hodin.

V dávkování amiodaronu neexistuje jednotné schéma. Podle literatury při rychlé potřebě perorální saturace bývá doporučováno podat první týden denní dávku 1200 mg a další dva týdny 600 mg. Při pomalé saturaci se doporučuje podávat první dva týdny dávku 600 mg a druhé dva týdny 400 mg. Udržovací dávka je v průměru 200 mg denně, event. s víkendovými pauzami (zejména v případě kombinace s digoxinem). Při pomalé síňové frekvenci dáváme 100 mg/den, k udržení sinusového rytmu 200 mg. Při komorových arytmiích se doporučuje 300 mg/den.

Po třech měsících upravujeme dávku dle plazmatické hladiny. Při neúspěchu léčby a nízké hladině lze zvýšit o 100 mg (u komorových tachykardií až o 200 mg). Pokud ani tento krok nepřinese efekt při náležité plazmatické hladině, přidáváme 100–200 mg nebo beta-blokátor.

Při nutnosti urgentního podání lze aplikovat amiodaron v dávce 5 mg/kg v průběhu 3 minut nebo 300 mg i. v. (v infuzi 5 % glukózy) po dobu 20–60 minut. Dávku lze opakovat za 2 hodiny nebo podat v kontinuální infuzi do celkové dávky 1200 mg/den a po dobu 3 dnů.

Při snížené ejekční frakci nebo bradykardií dáváme dávky poloviční.

Na našem pracovišti podáváme k léčbě fibrilace síní 800–1000 mg týden a poté 200 mg

denně. Při léčbě komorových tachykardií 1000–1200 mg po dobu 10 dnů, pak 400 mg denně.

Kontraindikací je relativně málo. Je udávána přecitlivělost na amiodaron nebo na jod. Dále je amiodaron kontraindikován v graviditě a v laktaci. Na základě našich zkušeností se domníváme, že tyreopatie jsou kontraindikací „relativní“. Je třeba vždy zvážit indikaci podávání tohoto léku. Mezi kardiologické kontraindikace patří sinusová bradykardie, sinoatriální blokády, syndrom chorého sinu a síňokomorové bloky vyššího stupně (není-li pacient zajištěn kardiostimulátorem).

Kontraindikací je také současné podávání antiarytmik třídy IA a sotalolu. Nedoporučuje se současné podávání blokátorů vápníkových kanálů (typu verapamilu, diltiazemu) pro možnou bradykardii a poruchy vedení vzruchu. Naopak výhodná se jeví kombinace amiodaronu s betablokátory, neboť ta vede k ještě výraznějšímu snížení rizika náhlé smrti než samotné podání amiodaronu.

Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat lékům, které vyvolávají hypokalémii (diuretika, systémové kortikoidy, amfotericin B). Má se sledovat interval QT na ekg.

Byly popsány náhlé příhody u nemocných při podávání celkové anestézie (bradykardie nereagující na atropin, hypotenze, poruchy vedení vzruchu, snížení srdečního výdeje). Je třeba proto anesteziologa informovat o užívání amiodaronu.

Amiodaron se hodí k léčbě supraventrikulárních i komorových arytmií. V doporučení České kardiologické společnosti je indikován k léčbě:

1. paroxysmální fibrilace síní u nemocných se srdeční slabostí a sníženou ejekční frakcí (EF) levé komory pod 40 % a u symptomatických starších nemocných
2. ke kontrole srdeční frekvence u chronické fibrilace síní po vyčerpání léčby jinými farmaky u starší populace

3. k verzi na sinusový rytmus při závažném organickém onemocnění srdce nebo manifestní srdeční slabosti
4. k udržení sinusového rytmu po verzi při závažném srdečním onemocnění nebo manifestní srdeční slabosti
5. k léčbě fibrilace síní a WPW syndromu při neúčinnosti propafenonu, ajmalinu
6. k léčbě supraventrikulární pravidelné tachykardie (AV nodální reentry, AV reentry, flutteru síní) při závažném organickém onemocnění srdce nebo výskytu proarytmií po předchozí léčbě. V akutní léčbě není indikován. V chronické léčbě je standardní katetrová ablace.
7. k léčbě nesetrválé komorové tachykardie u dilatační nebo obstrukční kardiomyopatie
8. k léčbě setrválé komorové tachykardie jen při dobrém hemodynamickém stavu, a to jen výjimečně, indikována je u idiopatických komorových arytmií katedrová ablace. V profylaxi je indikován na základě výsledků programované stimulace komor. V akutním paroxysmu je indikována kardioverze.

Nežádoucí účinky léčby jsou časté. V závislosti na kumulativní dávce se v literatuře udává prevalence nežádoucích účinků od 25 do 75%. V ČR se používají dávky nižší, a proto je prevalence nežádoucích účinků do 25%. Nežádoucí účinky vznikají vlivem masivního přísunu jodu do organismu (tbl. a 200 mg=74,4 mg jodu). Byla prokázána podobnost molekuly amiodaronu a L-tyroxinu. Sám amiodaron má toxický efekt na buněčné membrány, které poté podléhají lýze.

V naší práci si dovolíme upozornit na nejčastější nekardiální komplikace léčby amiodaronem, podrobněji uvádíme ty, se kterými se v praxi setkáváme nejčastěji.

Poruchy štítné žlázy

Jsou relativně časté. Autoři udávají výskyt až u 3–25% léčených amiodaronem za 2–6 měsíců trvání léčby. Vyskytují se častěji u mužů (4–6:1). Závažnost komplikací souvisí se stavem štítné žlázy před nasazením amiodaronu, a to včetně saturace organismu jodem.

Amiodaron působí na štítnou žlázu komplexně. Uplatňuje se jodový mechanismus, vliv na metabolismus tyreoidálních hormonů, včetně ovlivnění receptorů pro tyreoidální hormony. I přes uvedené mechanismy je řada otázek stran vlivu amiodaronu na štítnou žlázu dosud nezodpovězena.

Po amiodaronu můžeme pozorovat tyto klinické formy onemocnění:

1. amiodaronovou hypotyreózu, která vzniká jodovým mechanismem nebo na podkladě

Tabulka 1. Přehled vedlejších účinků

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

Podtržené NÚ jsou uváděny jako závažné

aktivace autoimunních procesů. Postihuje 5–10% nemocných léčených amiodaronem. Klinika se neliší od běžné hypotyreózy. Léčíme obvykle L-tyroxinem. Je třeba pamatovat na to, že u kardiaků a starších osob musíme postupovat v substituci pomaleji a plné substituce dosáhneme asi do půl roku. Není třeba amiodaron vysazovat.

2. amiodaronová tyreotoxikóza se vyskytuje ve třech formách:

- Typ I vzniká v předem poškozené žláze a odpovídá jodové tyreotoxikóze
- Typ II vzniká v nepoškozené žláze, a to přímým poškozením žlázy amiodaronem
- Typ III je smíšený

Klinika tyreotoxikózy po amiodaronu se neliší od běžné tyreotoxikózy. Snad nalézáme v popředí potíží častěji slabost, palpitace, projevy kardiální dekompenzace a sklon k arytmiím. Struma se vyskytuje ve 30–90%. Endokrinní orbitopatie je vzácná.

Typ I léčíme tyreostatiky. Je třeba dávat vyšší dávky než v běžných případech a počítat s nástupem léčby po delší době, a to vzhledem k vysokým zásobám jodu v organismu. Typ II léčíme glukokortikoidy. Je doporučován Urbason v intravenózním podání v dávce 80–200 mg/den nebo Prednison per os v dávce 40–80 mg/den, dávky redukuje podle klinického průběhu a laboratorních nálezů. U smíšeného typu léčbu kombinujeme. Je možné k základní léčbě přidat beta-blokátory (nejsou-li kontraindikovány základním kardiálním onemocněním), litium, chlorigen. Byly prováděny plazmaferézy,

ale jejich dlouhodobý efekt nesplnil očekávání. Jednoznačným přínosem je provedení totální strumectomie. Jde jistě o výkon u kardiaka velmi rizikový, ale celková prognóza nemocných se po výkonu zlepšuje, a to zvláště u nemocných, u nichž nemůžeme amiodaron vysadit či počítáme s nutností vrátit se k tomuto antiarytmiku v budoucnosti.

Obecně se doporučuje u tyreotoxikóz po amiodaronu lék vysadit. Ponecháváme jej jen výjimečně v případě podávání z vitální indikace!

Před nastavením léčby amiodaronem se doporučuje provádět pečlivou osobní i rodinnou anamnézu, podrobné klinické vyšetření. Z laboratorních vyšetření se doporučuje před nasazením, za 2–3 měsíce trvání léčby a poté co půl roku vyšetřovat TSH, FT4. Doporučuje se kontrolovat TSH a FT4 nejméně 1 rok po vysazení léčby, protože byly popsány tyreopatie s latencí vzniku ještě i po několika měsících a letech po vysazení amiodaronu.

Provedli jsme sledování nemocných s poruchami funkce štítné žlázy v souvislosti s léčbou amiodaronem. Celkem jsme měli 50 nemocných v průběhu let 2002–2005 s tímto nežádoucím účinkem. Pozorovali jsme 3 situace:

1. hypotyreóza – objevovala se nejčastěji, obvykle 6–12 měsíců po nasazení léčby. Při sonografickém vyšetření jsme nacházeli nezvětšenou tyreoidu, jen s mírně sníženou echogenitou, bez uzlů. Nebylo nutno vysazovat léčbu, nemocní dostali tyroxin v malých dávkách. Celkově se jednalo o 45 nemocných.
2. Ve 3 případech jsme se setkali s mírnou hypertyreózou, kterou bylo možné zvládnout.

nout jen tyreostatiky. Ve všech případech šlo o nemocné s uzlovou strumou. Amiodaron bylo možno ponechat.

3. Těžkou tyreotoxikózu jsme řešili 2x – šlo o nemocné s uzlovými strumami na monografii štítné žlázy, oba byli k terapii amiodaronem indikováni na jiném pracovišti. Mimo podání vysokých dávek tyreostatik jsme byli nuceni 1x podat i kortikoidy ke zvládnutí stavu, který jsme hodnotili jako kombinaci toxického působení amiodaronu a jodového nárazu. Amiodaron byl v obou případech vysazen.

Na základě svých zkušeností se domníváme, že při pečlivém monitorování pacienta při léčbě a samozřejmě při dodržení důkladné anamnézy i vyšetření ve smyslu event. přítomnosti tyreopatie před nasazením amiodaronu je postižení funkce štítné žlázy dobře zvládnutelné, a to bez nutnosti vysazení antiarytmika.

Plicní komplikace

Jde o nejzávažnější komplikace. Jejich četnost se udává od 0,5 do 1%. Jsou vázány na dávku. Jsou vzácné při dávce pod 400 mg/den a při trvání léčby méně než 2 měsíce. Po amiodaronu jsou popisovány alveolitidy, plicní infiltráty, pneumonie, pleuropneumonie se vznikem adhezí. Nejzávažnější komplikací je vznik plicní fibrózy. Vyskytuje se v 1–2%. Je ji třeba odlišit o hypersenzitivní plicní toxicity po amiodaronu. Ta vzniká přímým vlivem amiodaronu na fosfolipidové membrány. Je závažná. Nemá vztah k dávce léku a má vysokou mortalitu (až 30%).

Příznaky plicních komplikací jsou necharakteristické. Jsou to běžné subjektivní potíže nemocných, jako je dušnost, teplota, malátnost, únavnost, třecí šelesty, pleurální bolest, myalgie, úbytek na váze.

Po včasné vysazení se subjektivní příznaky upravují do 3–4 měsíců, stejně se upravují změny na rtg plic. Funkční vyšetření plic se normalizuje po několika měsících od vysazení amiodaronu.

Doporučuje se při užívání amiodaronu vyšetřovat 1x ročně rtg plic a spirometrii (pokles difúzní kapacity je alarmující). S plicními komplikacemi jsme se při léčbě setkali, po vysazení amiodaronu rentgenologické změny vymizely.

Jaterní komplikace

Tyto komplikace se projevují elevací jaterních testů, a to jak transamináz, tak cholestatických enzymů, a to až k trojnásobku normy. Při překročení hodnot enzymů nad tuto mez je třeba amiodaron vysadit. Jinak vysazení není třeba. Patologické hodnoty se po snížení dávky vracejí k normě, je však nutno počítat s poma-

lou normalizací hodnot, což je dáno dlouhým biologickým poločasem preparátu. Postižení jater je závislé na dávce a je reverzibilní. Závažné postižení je vzácné a udává se ve 3%.

I u nás kontrolujeme podle doporučení jaterní testy za 3, 6, 12 a 24 týdnů po zahájení léčby, nicméně se s touto komplikací setkáváme jen málo.

Neurologické komplikace

Můžeme je rozdělit na časné a pozdní. Jako časné nemocný udává parestezie, vertigo, ataxii, tremor. Příznaky také souvisejí se sytící dávkou. Vyskytují se v 8–10%. Při vzniku potíží se doporučuje snížit dávku, vysazení amiodaronu není nutné.

Pozdní komplikace souvisejí s poškozením lipidových membrán. Vznikají periferní neuropatie, které jsou vždy symetrické na všech 4 končetinách. Někteří autoři zařazují do této skupiny i ataxii. V případě vzniku pozdních komplikací se doporučuje dávku amiodaronu snížit či vysadit. Nesmíme zapomenout i na vzácné komplikace léčby amiodaronem: uváděny jsou myopatie, retrobulbární neuritida, bolesti hlavy, poruchy paměti a nespavost.

Další extrakardiální účinky amiodaronu nejsou většinou důvodem vysazení terapie, jsou také pozorovány méně často.

Gastrointestinální komplikace

I když se uvádí, že jsou časté, hlavně v době syčení, na našem pracovišti se s nimi setkáváme málo. Jednoznačně závisí na dávce, zejména nad 600 mg/den. Uvádí se nauzea, zvracení, nechutenství, méně často bolesti břicha, hypersalivace a změna vnímání chuti. Pro tyto potíže se ukončuje léčba amiodaronem vzácně.

Kožní komplikace

Jsou považovány za běžné. U našich nemocných obvykle již podle vzhledu a barvy

kůže v obličejí rozpoznáme ty, kteří jsou léčeni amiodaronem – typická je fotosenzitivita a modrošedé zabarvení kůže, hlavně na místech vystavených slunci, event. i jinde (např. jazyk apod.). Tyto komplikace se vyskytují od 2 do 57%.

Vzácné jsou vaskulitidy, alergické reakce. Ve 4% se můžeme setkat s vypadáváním vlasů (po vysazení vlasy dorostou). Někteří autoři udávají zhoršení psoriázy. V běžných případech není třeba lék vysadit.

Oční komplikace

Korneální depozita nacházíme prakticky u všech nemocných léčebných amiodaronem, po ukončení léčby jsou reverzibilní. Léčbu vysazujeme při postižení sítnice, které je naštěstí vzácné.

Nadějným se zdál dronedaron jako antiarytmikum podobné amiodaronu, ale bez obsahu jodu.

Lékové interakce

Amiodaron zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií. Zvyšuje plazmatickou hladinu digoxinu, zvyšuje plazmatickou hladinu a toxicitu lidocainu a trimecainu. Nedoporučuje se současné podávání s tricyklickými antidepresivy.

Závěr

Amiodaron patří mezi velmi účinné léky, ale jde současně o preparát s řadou nežádoucích vedlejších účinků. Tyto nežádoucí účinky závisí jednoznačně na dávce a na délce podávání. Proto musíme vždy nemocné velmi pečlivě sledovat během léčby i po jejím ukončení, a to klinicky i laboratorně. Je nutná mezioborová spolupráce kardiologa, internisty, endokrinologa, pneumologa, oftalmologa event. dalších odborníků. Nejdůležitější je úvaha již při indikaci léčby, zda terapií amiodaronem nemocnému prospějeme, zda není jiná alternativa léčby (např. katetrová ablace apod.).

Literatura

1. Amiodarone trials meta-analysis investigators effect of prophylactic amiodarone on mortality after myocardial infarction and congestive heart failure: Meta analysis of individual data from 6, 500 p. on rand. trials. Lancet, 1997; 350: 1417–1424.
2. Ascherman M. Kardiologie. Galen, 2004: 154.
3. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Edition: 1997: 932–939.
4. Bytešník J. Léčba arytmií amiodaronem ve světle nových poznatků. Cor Vasa 2000; 42/2: 193–199.
5. Crawford MH, DiMarco J. Cardiology, 2001: Mosby. 4.2.11–13, 4.15.6, 4.2.12
6. Lukl J, a kol. Srdeční arytmie. Grada, 1996.
7. Lukl J, a kol. Pokroky v arytmiologii. Grada, 1997.
8. Lukl J, a kol. Moderní léčba arytmií. Grada, 2001.
9. Lukl J. Klinická kardiologie stručně, Olomouc, 2004.
10. Jirávká Godula B, a kol. Nežádoucí účinky amiodaronu, Klin. farmakologie a Farmacie, 2004; 18: 171–174.
11. Jirsa J: Thyreopatie po amiodaronu, Kapi Kardio 2003, 5, 110–114.
12. Stárka L, a kol. Aktuální endokrinologie, Maxdorf, 1999: 415–424. Zamrazil V, Němec J: Vliv amiodaronu na štítnou žlázu.
13. Štefja M. Kardiologie, Grada, 1998: 214–216.
14. Vitovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění.