

MÉNĚ OBVYKLÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AMIODARONU

MUDr. Tomáš Janota, CSc.¹, MUDr. Jan Malík¹, MUDr. Robert Holaj¹, MUDr. Jan Šimek²

¹III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Kazuistika popisuje průběh onemocnění pacienta s kumulací tří nežádoucích účinků amiodaronu. Na prvním místě to byl méně známý parkinsonský syndrom. Druhým nežádoucím účinkem byl bronchospasmus, který je také dosti vzácnou komplikací. Třetím nežádoucím účinkem bylo prodloužení QT intervalu, které je známým, ale někdy trochu opomíjeným nebezpečným důsledkem léčby amiodaronem. Kazuistika upozorňuje na rostoucí riziko výskytu nežádoucích účinků u nemocných v těžkém stavu a na význam znalosti i méně obvyklých nežádoucích účinků léčby.

Interní Med. 2006; 11: 513–514

Arytmie patří mezi velice častá onemocnění. S prodlužujícím se průměrným věkem populace a s úspěšnou léčbou srdečního selhání počet nemocných s arytmiemi dále roste. Možnosti antiarytmické farmakologické léčby přitom nejsou velké. Všechny běžně používané léky mají nějaké poměrně závažné nežádoucí účinky, jako je proarytmogenní nebo negativně inotropní efekt. Na prvním místě je ale problém malé účinnosti léků. Amiodaron patří mezi nejúčinnější antiarytmika jak supraventrikulárních, tak komorových arytmií. Je proto využíván u stále většího počtu nemocných k léčbě a prevenci vzniku arytmií. Amiodaron působí především prostřednictvím blokady draslíkových kanálů, ale v malé míře působí i blokádou receptorů alfa a beta. Farmakologicky je využíváno prodloužení akčního potenciálu a refrakternosti ve všech srdečních tkáních. Amiodaron má ale také řadu nežádoucích účinků. Negativně inotropní efekt je jen lehký a je částečně kompenzovaný mírnou vazodilatací. Vazodilatace ale může vést k hypotenzi. Nežádoucí je někdy i bradykardizující efekt. Mezi nejznámější závažnější nežádoucí účinky patří reverzibilní korneální depozita, zvýšená fotosenzitivita, hypotyreóza a vzácněji tyreotoxikóza. Nejzávažnější je ireverzibilní plicní postižení typu alveolitis, eosinofilních infiltrátů až fibrózy. Vzácněji se ale vyskytují i další poměrně nepříjemné nežádoucí účinky, na které nesmíme zapomínat.

Kazuistika

Na naší kardiologické jednotce intenzivní péče byl hospitalizován 78letý nemocný s recidivujícími paroxysmy fibrilace (FS) a flutteru síní. V minulosti byla bez efektu zkoušena léčba propafenonem v dávce 3 × 150 mg. Při dávce 3 × 300 mg se arytmie také objevovaly a QTc interval se prodlužoval nad 500. Při terapii amiodaronem se objevil parkinsonský syndrom s výrazným třesem. Třes po vysazení amiodaronu vymizel. Časové relace mezi užíváním amiodaronu a objevením či vymizením třesu se ne-

podařilo upřesnit. Nemocný byl poté léčen propafenonem v dávce 3 × 150 mg v kombinaci s 50 mg atenololu denně. Byl warfarinizovaný. Dokumentované arytmie ani palpitace neměl.

Na naše oddělení byl přijat pro dva dny trvající náhle vzniklou klidovou dušnost. Při přijetí byla zjištěna FS s rychlou odpovědí komor. Fyzikální náález odpovídal mírnému levostrannému srdečnímu selhání. Na rtg plic městnání patrné nebylo, ale byl popsán vpravo malý pleurální výpotek a nejasný stín ve středním plicním poli budící podezření na pneumonii či tumor. Vyšší hodnota CRP (52 mg/l) a mírná leukocytóza ($14,2 \times 10^9/l$) svědčily pro pravděpodobnou přítomnost zánětu. Jelikož na kontrolních rtg plic byl popsán ústup městnání, bylo zřejmě přítomné i na prvním snímku, ale bez možnosti srovnávání snímků nebylo, tak jak se to někdy stává, popsáno. Také zastření budící obavu z pneumonie či tumoru již druhý den regredovalo a bylo přehodnoceno jako atelektáza. Při orientačním echokardiografickém vyšetření byla popsána těžká difúzní hypokineza levé komory s ejekční frakcí 0,25, lehká mitrální regurgitace, lehká dilatace levé síně a lehká trikuspidální regurgitace s regurgitačním gradientem 50 mmHg, svědčícím pro plicní hypertenzi. Byl také přítomen malý perikardiální výpotek. Normální hodnota TSH svědčila proti podílu tyreotoxikózy na vzniku tachyarytmie. Po zahájení léčby intravenózním diuretikem, digoxinem a isosorbid dinitrátem se přes výraznou diurézu stav nemocného příliš nezměnil. Pokus o elektrokardioverzi byl neúspěšný. S představou krátkodobého podávání byl přes komplikace v minulosti vyzkoušen efekt 150 mg amiodaronu podaného jako i.v. bolus s navazujícím kontinuálním podáním 200 mg během 4 hodin. Tachyarytmie však přetrvávala. Komorová frekvence se snížila jen ze 150/min. na 140/min. Nově se ale objevil bronchospastický poslechový náález přičítaný předpokládané respirační infekci. Byla proto zahájena léčba kortikoidy, bronchodilatací a antibiotiky. Bronchospastický

nález se prakticky nezměnil. Pro trvající tachykardii byl amiodaron zastaven a ke kontrole srdeční frekvence byl podán bolus 5 mg verapamilu i.v., bohužel bez bradykardizujícího efektu. Během 2 hodin ale vymizel bronchospastický náález. Poté byla podána testovací dávka 100 mg ultrakrátké působícího beta-blokátoru esmololu. Tato malá dávka betablokátoru nevedla sice ke zpomalení tachykardie, ale ani k bronchospasmu. Chronicky užívaný betablokátor při přijetí však rychlé komorové odpovědi nezabránil. Při trvání hemodynamicky nepříznivě působící tachyarytmie byl proto za bedlivého monitorování vyzkoušen ještě efekt sotalolu přes vědomí častějšího prodlužování QT intervalu tímto lékem. Po 40 mg sotalolu i.v. se potom zpomalila srdeční frekvence a objevil se sinusový rytmus. Interval QTc se ale prodloužil ze vstupní hodnoty 466 na 512 a recidivoval lehce bronchospastický náález. K udržení sinusového rytmu byl proto znovu podán kontinuálně i.v. amiodaron v dávce 900 mg/24 hodin. Bronchospastická recidivovala stejně jako prodloužení QTc intervalu dosahující až 519. Po 12 hodinách navíc recidivovala FS s rychlou akcí komor. Amiodaron byl zastaven a záhy znovu ustupovala i bronchospastická. Byl proveden druhý pokus o elektrokardioverzi. Nastolený sinusový rytmus ale vydržel jen 5 minut. Při recidivující tachyarytmii znovu lehce progredovalo přechodně ustupující levostranné srdeční selhání. Komorová frekvence byla tentokrát úspěšně zpomalována bolusy 5 mg metoprololu i.v. opakovanými třikrát po 5 až 8 hodinách. Další 4 dny byl nemocný léčen perorálním tartrátem metoprololu v dávce 2 × 50 mg v kombinaci s digoxinem 125 µg na den. Interval QTc se zkrátil na 477. Pokračovala léčba diuretikem, aminophyllinem a metylprednisolonem i.v. Znamky levostranného srdečního selhání vymizely a bronchospastický náález neregredoval. Šestý den hospitalizace se téměř normalizoval echokardiografický náález. Ejekční frakce stoupla na 50 % a zmenšila se mitrální i trikuspidální regurgitace. V této fázi

onemocnění prakticky skončila problematika, která nás vedla ke kazuistickému sdělení. Po přechodném ústupu laboratorních známek zánětu bylo bohužel 9. den hospitalizace onemocnění komplikováno rozvojem plicního edému vyžadující umělou plicní ventilaci. Normální plicní tlaky levé komory při pravostranné srdeční katetrizaci svědčily pro nekardiální plicní edém. Příčinou bylo zřejmě vzplanutí respirační infekce. Souvislost s krátkodobým podáváním nevelké dávky amiodaronu se zdá malá. Progredující pneumonie a nepřítomnost nádoru byly posléze potvrzeny počítačovou tomografií. Stav vyústil do úmrtí pod obrazem septického šoku. Pitva nebyla na přání rodiny provedena.

U našeho pacienta se zřejmě manifestovaly dva vzácnější nežádoucí účinky amiodaronu, parkinsonismus a bronchospasmus. Prodloužení QTc intervalu výčet nežádoucích účinků doplnilo na tři. Parkinsonský syndrom se u nemocného objevil již v minulosti po běžném perorálním vysycení amiodaronem. Po vysazení amiodaronu zase vymizel. Tento nežádoucí efekt byl zatím ve světové literatuře popsán v několika kazuistických sděleních (1, 2, 3). Experimentálně bylo ověřeno, že k parkinsonskému syndromu může vést specifická vazba amiodaronu na dopaminergní receptory D1 a D2 na synaptických membránách corpus striatum a bazálních ganglií, i když přesný mechanismus není známý (4). Větší riziko parkinsonismu je u starších osob. Extrapiramidové symptomy navozené léky většinou mizí do 6 až 18 měsíců po jejich vysazení, v závislosti na délce předcházejícího užívání. V případě potřeby ponechání medikace lze symptomy zmírnit antiparkinsoniky (5).

V oblasti respiračního systému může amiodaron vést k široké paletě postižení od pleuritidy, obliterující bronchiolitidy až po potencionálně fatální intersticiální pneumonitidu s eosinofilními plicními infiltráty a plicní fibrózou. Obraz bronchiálního astmatu je podobně jako parkinsonismus popisován

v kazuistických sděleních (6). Jeho výskyt je zřejmě stejně jako některé další nežádoucí účinky závislý na dávce amiodaronu. Při snížení dávky amiodaronu může vymizet. Efekt terapie kortikoidy nebyl potvrzen (7). U našeho pacienta šlo o akutní bronchospastický stav vznikající záhy po podání větší i. v. dávky amiodaronu. Situace mohla být ovlivněna současnou respirační infekcí a plicním městnáním. Pravděpodobnost lékové interakce s medikací zahrnující kromě výše zmíněných léků ještě Augmentin a enoxaparin je nízká. Zajímavé je, že podávání selektivního betablokátoru metoprololu v pozdější fázi onemocnění k bronchospasmu nevedlo. Méně selektivní sotalol k bronchospasmům ale vedl. Amiodaron má sice lehké vlastnosti betaadrenergního antagonisty, ale jen tímto mechanismem není zřejmě bronchospastické působení zcela vysvětlitelné. Nelze zcela vyloučit, že bronchiální reaktivita i následné plicní postižení byly již projevem počínající extrinsické alergické alveolitidy a pneumonitidy. Zatím ale nebyla pneumonitida nikdy popsána po tak krátkodobém podávání.

Prodlužování QT intervalu přinášející riziko maligní arytmie je známým problémem antiarytmik. U našeho nemocného docházelo k prodlužování QT intervalu při běžných dávkách antiarytmik III. třídy a při maximální dávce antiarytmika třídy Ic klasifikace Vaughan-Williamse. Vzhledem k méně obvyklému prodlužování QT intervalu po antiarytmiku třídy Ic jsme od začátku pomýšleli na vrozenou poruchu

sodíkových kanálů a pečlivě jsem sledovali chování QT intervalu. Možná i proto jsme dokumentovali velkou dynamiku QT intervalů. Situace mohla být zhoršována mírným překrýváním účinků výše jmenovaných antiarytmik a digoxinu vynuceným potřebou rychle ovlivnit tachyarytmii. Na druhou stranu opakovaně pozorujeme přechodné mírné prodloužení QT intervalu při úvodním podání větší i. v. dávky léku. Podaný sotalol sice vedl k očekávanému prodloužení QT intervalu, ale asi přispěl i k prolomení bludného kruhu tachyarytmie a srdečního selhání. Při potřebě dlouhodobějšího podávání antiarytmika prodlužujícího nebezpečně QT interval by byla samozřejmě výhodnější ablace atrio-vertikulárního uzlu a trvalá kardiostimulace.

Kazuistika ukazuje, jak je důležité mít v povědomí i méně obvyklé nežádoucí účinky léčby, abychom při jejich vzniku vůbec mysleli na možnou spojitost s léčbou a mohli správně reagovat. Kumulaci komplikací a nežádoucích účinků léčby musíme očekávat právě u těch nejzávažnějších stavů. Kazuistika také připomíná, jak v řešení obtížně zvladatelných akutních situací mohou být přínosné postupy, které bychom u méně kritických stavů považovali za chybu.

Převzato z Interv Akut Kardiol 2006; 5: 90–92.

MUDr. Tomáš Janota, CSc.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: tomasjanota@atlas.cz

Literatura

1. Lombard M, Sarsfield P, Keogh JA. Adverse neurological response to amiodarone. *Ir Med J* 1986; 79: 71–2.
2. Werner EG, Olanow CW. Parkinsonism and amiodarone therapy. *Ann Neurol* 1989; 25: 630–2.
3. Dotti MT, Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disord* 1995; 10: 233–234.
4. Matsui A, Matsuo H, Takanaga H, Sasaki S, Maeda M, Sawada Y. Prediction of catalepsies induced by amiodarone, aprindine and procaine: similarity in conformation of diethylaminoethyl side chain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 725–32.
5. Gershanik OS. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention. *Drugs Aging* 1994; 5:127–32.
6. Imamura H, Kinoshita O, Maruyama K, Izawa A, Uchikawa SI, Kumazaki S, Takahashi W, Yokoseki O, Yazaki Y, Koizumi T, Kubo K. Two cases of bronchial asthma after treatment with amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1563–5.
7. Pollak PT. Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. *Am J Cardiol* 1999; 84: 37R–45R.