

NEPAGEIDAUJAMAS AMIODARONO POVEIKIS

Indrė Čeledinaitė-Paliliūnė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ižanga. Amiodaronas – tai universalus III klasės antiaritminis vaistas, laikomas vienu veiksmingiausių vaistų supraventrikulinei ir skilvelinei tachiaritmijai gydyti. Tačiau vaistas pasižymi toksiškumu, galinčiu paveikti daugelį organų sistemų. Jungtinės Karalystės duomenimis, ~6 proc. hospitazilizacijų yra susijusios su Amiodarono nepageidaujamu poveikiu.

Savybės. Amiodaronas yra joduotas benzofurano darinys, struktūriškai panašus į skydliaukės hormonus, turintis apie 37 proc. organinio jodo, kuris iš dalies (>10 proc.) išsiskiria kaip laisvasis jodidas *in vivo*. Kasdien skiriama 100–600 mg dozė, atitinka 3,5–21 mg jodo, patenkančio į sisteminę kraujotaką, tai yra 35–140 kartų didesnis kiekis, nes įprastai per dieną gaunama 100–150 µg jodo.

Geriamojo amiodarono absorbcija yra lėta ir galinti kisti, jo biologinis prieinamumas yra apie 40 proc. Po pirmos dozės didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 3–7 val. Biologiniam prieinamumui įtakos gali turėti amžius, kepenų ligos ir sąveika su kitais vaistais arba medžiagomis, kurios slopina arba indukuoja citochromą (CYP) 450. Amiodaronas yra lipofilinis vaistas, kurio absorbcija pagerėja, jei jis vartojamas kartu su maisto produktais, kuriuose yra daug riebalų. Jis daugiausia kaupiasi riebaliniame audinyje (iš kurio išsiskiria labai lėtai) ir organuose, kuriuose vykta intensyvi kraujo apytaka, pavyzdžiui, kepenyse, plaučiuose, odoje. Dėl ilgo pusinės eliminacijos laikotarpio, kuris siekia iki 100 dienų, vaisto poveikis gali išlikti keletą mėnesių po jo nutraukimo. Apie 10–30 proc. amiodarono prasiskverbia per placentą ir įvairus jo kiekis gali patekti į motinos pieną. Ilgalais geriamųjų vaistų vartojimas, kai dozė svyruoja nuo 200 iki 600 mg per parą, turi minimalų

poveikį hemodinamikai. Paprastai amiodaronas neturi įtakos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijai ir gali būti saugiai vartojamas net pacientų, turinčių reikšmingą kairiojo skilvelio disfunkciją. Skiriant vaistą tabletėmis, hipotenzija sukeliama retai (<1 proc.), tačiau ji gali atsirasti 16 proc. pacientų, kuriems vaistas skiriamas į veną dėl refrakterinio skilvelių virpėjimo, ar esant hemodinamiškai nestabiliai skilvelinei tachikardijai.

Amiodaronas daugiausia pašalinamas su tulžimi iš virškinamojo trakto ir minimaliai su šlapimu. Kepenyse metabolizuojamas daugiausia per N-dealkilinimą, kurį katalizuoja CYP450, ypač CYP3A4 ir CYP2C8. Amiodaronas slopina p-glikoproteinų ir CYP450 fermentus, kurie keičia kitų vaistų arba medžiagų, metabolizuojamų tokiu būdu, kiekį kraujo serume. Amiodaronu gydomi pacientai turėtų vengti greipfrutų ar greipfrutų sulčių, nes tai gali slopinti amiodarono virsmą aktyviu metabolitu.

Vartojimo indikacijos. Maisto ir vaistų administracija (FDA) geriamąjį amiodaroną patvirtino skirti esant pavojingoms ir pasikartojančioms skilvelinėms aritmijoms, tokioms kaip, skilvelių virpėjimas arba skilvelinė tachikardija. Nors FDA nėra patvirtinusi, tačiau amiodaronas taip pat dažnai vartojamas prieširdžių virpėjimui gydyti. Amerikos širdies asociacija pritarė, jog vaistas gali būti vartojamas sinusiniam ritmui palaikyti pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija, kairiojo skilvelio hipertrofija, arba kai nustatytas vaistams atsparus simptominis prieširdžių virpėjimas.

FDA patvirtino intraveninį amiodarono skyrimą pakartotinio skilvelių virpėjimo, hemodinamiškai nestabilios skilvelinės tachikardijos

gydymui ir profilaktikai. Remiantis Amerikos draugijų parengtomis gairėmis intraveninis amiodaronas yra pirmasis pasirinkimas esant persistuojančiam skilvelių virpėjimui arba skilvelinei tachikardijai, kuri yra atspari kitiems vaistams, įskaitant epinefriną. Amiodaronas gali būti vartojamas lidokainui atspariai skilvelinei tachikardijai arba skilvelių virpėjimui gydyti po ūminio miokardo infarkto, taip pat pacientams, kuriems implantuotas kardioverteris-defibriliatorius, tačiau dažnai kartojasi skilvelinės tachikardijos epizodai. Į veną leidžiamas vaistas taip pat skirtas gydyti supraventrikulinėms tachikardijoms, dažniausiai prieširdžių virpėjimui.

Nepageidaujamas amiodarono poveikis.

Nepageidaujamas poveikis širdžiai: amiodaronas gali pakenkti sinusiam ritmui bei laidumui ir gali sukelti bradikardiją, ypač pacientams, kuriems jau yra buvę laidumo sutrikimų, ir kuriems EKG randamas žymiai prailgėjęs QT intervalas. Šie reiškiniai atsiranda dėl vaisto savybės blokuoti kalio kanalus. Be to, šis mechanizmas gali sukelti pavojingą polimorfinę skilvelinę aritmiją ar *torsade de pointes*. Nereikėtų pamiršti, kad pacientams, gydomiems amiodaronu, QT prailgėjimas gali būti laikinas, pavyzdžiui, dėl sunkios plaučių ligos, hipertenzijos, kartu vartojamų antiaritminių vaistų, antibiotikų, antipsichotinių vaistų ir antidepressantų.

Nepageidaujamas poveikis akims: paprastai dėl amiodarono vartojimo gali atsirasti ragenos mikrodepozitai (iki 98 proc.), atsirasti ragenos drumstys, blakstienų arba antakių slinkimas, fotojautrumas, skotoma, geltonosios dėmės degeneracija ir regos nervo neuropatija arba neuritas. Simetriniai mikrodepozitai ragenos epitelyje, esančiame prieš Baumano membraną, atsiranda anksti ir randami beveik 100 proc. po 1–2 mėn. gydymo. Tačiau šie pokyčiai neturi įtakos regai, todėl vaisto vartojimo nutraukti nereikia.

Nepageidaujamas poveikis plaučiams: nuo amiodarono pateikimo į rinką 1967 m. iki 1980 m. literatūroje nebuvo pranešimų

apie amiodarono sukeltą toksiškumą plaučiams, nepaisant jo plataus vartojimo. H. Rotmensch su kolegomis iškėlė hipotezę, kad vaistas galėjo sukelti infiltracinius plaučių pokyčius vienam iš jų pacientų. Vėliau kitų gydytojų buvo pranešta apie šešis galimo amiodarono toksiškumo plaučiams atvejus. Visiems pacientams, nustatyta intersticinė plaučių fibrozė ir plaučių uždegimas, nė vienas neturėjo kitų aiškių predisponuojančių veiksnių arba patologinių radinių, galinčių padėti identifikuoti pažeidimų etiologiją.

Amiodarono toksiškumo rizika didėja atsižvelgiant į bendrą kumuliacinę dozę, o ne į paros dozę arba koncentraciją plazmoje. Nors toksiškumas gali atsirasti bet kuriuo metu, kai pradedamas gydymas, pastebėta, kad didžiausia rizika pacientams, kuriems skiriama 400 mg ar didesnė paros dozė daugiau nei 2 mėn. arba mažesnė, paprastai 200 mg per parą, dozė ilgiau nei dvejus metus. Tačiau mokslininkai pabrėžė neprarasti budrumo netgi skiriant „mažų dozių“ amiodarono terapiją.

Kiti veiksniai, didinantys plaučių pažeidimo riziką, yra amžius, buvusi plaučių liga ir (arba) pakitimai krūtinės ląstos rentgenogramoje atsiradę dar prieš pradedant gydymą. Be to, pacientams, kuriems atlikta plaučių operacija ir (arba) plaučių angiografija, gydantis amiodaronu, padidėja nepageidaujamo poveikio plaučiams rizika.

Buvo atliktas retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo 57 393 pacientai vyresni nei 65 metų, sergantys prieširdžių virpėjimu. Tyrimas parodė, kad plaučių pažeidimas pasireiškė 250 iš 6460 amiodarono vartojusių (3,87 proc.) ir 676 iš 50 993 nevartojusių asmenų (1,33 proc.). Remiantis šiuo tyrimu, nustatyta, kad plaučių pažeidimas vartojantiems amiodaroną, yra tris kartus dažnesnis nei jo nevartojantiems. Tyrimo metu pastebėta, jog rizika buvo didesnė vyrams (beveik iki 40 proc. padidėjusi palyginus su moterimis), vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kurie serga lėtinė obstrukcine plaučių arba inkstų liga.

Nepageidaujamas amiodarono, įskaitant jo pagrindinį derivatą dezetilamiodaroną, poveikis yra susijęs su lipofilinėmis vaisto savybėmis ir tuo pačiu ilgiu pusinės eliminacijos laikotarpiu, kuris yra labai įvairus (35–100 dienų) bei gebėjimu kauptis skirtinguose kūno audiniuose, įskaitant plaučius. Nors plaučių pažeidimo patogenezė vis dar neaiški, manoma, kad gali būti tiesioginis toksinis poveikis tarpląstelinį fosfolipidų apykaitai. Pacientų, kuriems pasireiškė toksinis amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas, biopsinėje plaučių audinio medžiagoje randama polimorfonuklearinių ląstelių ir limfocitų infiltracija. Tai yra uždegimo ir galimos imuninės reakcijos į vaistą įrodymas. Be to, pastebėta II tipo pneumocitų hiperplazija ir alveolinių septų išsiplėtimas su įvairaus laipsnio intersticine fibroze. Retesni amiodarono sukeltos plaučių pažeidimo patologiniai radiniai yra obliteruojanti organizuojanti pneumonija arba sunkus difuzinis alveolių pažeidimas su hialinės membranos formavimu.

Taigi, toksinis amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas apima lėtinę intersticinę pneumoniją su fibroze arba be jos, bronchiolitą su organizuojančia pneumonija, arba be jos ir ŪRDS. Dažniausiai žmonėms pasireiškia progresuojantis dusulys, neproduktyvus kosulys, bendras silpnumas, karščiavimas, kartais pleuritinis krūtinės ląstos skausmas.

Fizinis paciento tyrimas gali būti nespecifinis lengvo plaučių pažeidimo atvejais, tačiau sunkiau paveiktiems asmenims gali būti hipoksemija, kvėpavimo nepakankamumas ir gali būti girdimi difuziniai karkalai. Atlikus laboratorinius tyrimus, randama leukocitozė, kuri retai būna dėl eozinofilijos. Dažnai būna nespecifinis laktatdehidrogenazės arba serumo žymens KL-6, į mucinus panašaus glikoproteino padidėjimas, tačiau pokyčiai nesiskiria nuo kitų intersticinių plaučių ligų.

Plaučių funkciniai tyrimuose būdingos sumažėjusios plaučių talpos. Prieš pradėdant gydymą, būtina atlikti difuzinės plaučių gebos (DLCO) tyrimą, ypač pacientams, kurie

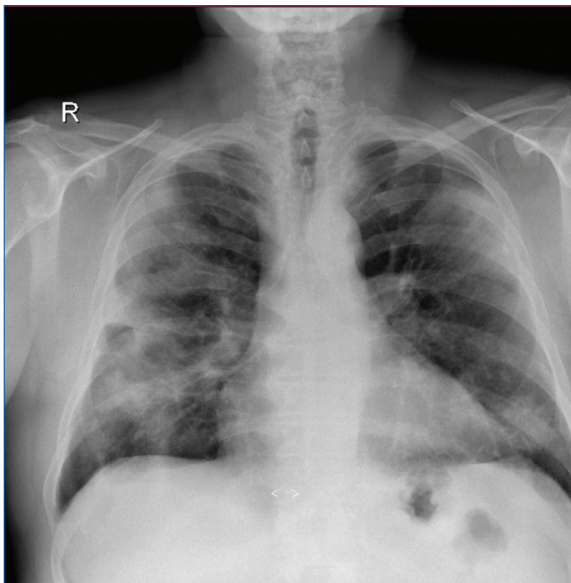
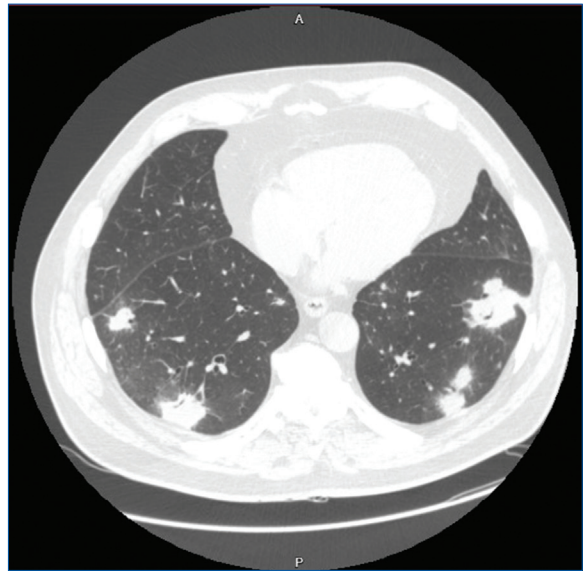
anksčiau sirgo plaučių liga. Atliktos studijos parodė, kad po vienerių metų gydymo amiodaronu DLCO sumažėjo 6 proc., palyginus su pacientais, gydytais placebo ($p=0,02$). Pacientų, sergančių LOPL, pogrupyje DLCO sumažėjo 11,4 proc., palyginti su placebo gydytų pacientų. Šis atradimas pabrėžia, kad amiodarono toksinis poveikis plaučiams pasireiškia stipriau pacientams, kurių plaučiai jau pažeisti gretutinės patologijos.

Didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimas yra jautresnis nei krūtinės ląstos rentgenograma amiodarono sukeltam plaučių pažeidimui diagnozuoti. KT vaizduose matomi bilateraliniai intersticiniai, alveoliniai arba mišrūs intersticiniai ir alveoliniai infiltratai. Dažnai pastebimas pleuros sustorėjimas, ypač tose vietose, kur infiltratai yra tankiausi, skystis pleuros ertmėje nėra būdingas radinys. Kitas požymis yra vienas arba keli plaučių mazgeliai arba matinį stiklą primenantys ploteliai. Jie dažniausiai pastebimi viršutinėse skiltyse, dažniausiai periferiškai greta pleuros. Šie mazgeliai atsiranda dėl lokalių vaisto sancaupų ankstesnio uždegimo vietose. Galio skenavimas gali parodyti padidėjusį nespecifinį parenchiminį aktyvumą ir gali padėti atskirti infiltratus nuo edemos, sukeltos stazinio širdies nepakankamumo.

Bronchoskopija ir bronchoalveolinis lavažu (BAL) bei transbronchinė plaučių audinio biopsija gali būti ypač naudinga siekiant atmesti kitas plaučių pažeidimo priežastis.

Gydymas steroidais gali būti skiriamas esant sunkiam amiodarono sukeltam plaučių pažeidimui, siekiant pagreitinti sveikimo procesą bei tikintis sumažinti plaučių fibrozės išsivystymo tikimybę. Prednizoną pradėdama vartoti nuo 40 mg per parą iki 60 mg, atsižvelgiant į amiodarono farmakodinamiką, gydymas tęsiamas nuo 4 iki 12 mėn.

Nepageidaujamas poveikis kepenims: maždaug 25 proc. pacientų, vartojusių amiodaroną, pasireiškia laikinas asimptominis aminotransferazių lygio padidėjimas kraujo seru-



1 pav. Visose trijose nuotraukose to paties paciento vaizdiniai tyrimai. Pacientui diagnozuotas amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)

me. Simptominis hepatitas, kepenų cirozė ir nepakankamumas yra retesnės komplikacijos, kuriomis serga mažiau kaip 3 proc. pacientų, ilgai gydomų amiodaronu. Hepatitas, atsirandantis dėl intraveninės amiodarono infuzijos, yra labai retas ir diagnozuoti tik 34 atvejai, iš kurių šeši, aprašyti literatūroje. Patofiziologinis mechanizmas iki šiol nepakankamai ištirti.

Nepageidaujamas poveikis odai: dažniausiai pasireiškia fotosensityvumas (24–

57 proc.), manoma, kad reakcijos mechanizmas yra susijęs su aktyviaisiais metabolitais, kuriuos sukuria UV spinduliuotė ir laisvieji deguonies radikalai. Odos pažeidimai dažniausiai atsiranda po mažiausiai keturių gydymo mėnesių, kai minimali kumuliacinė vaisto dozė yra 40 g. Paprastai būna eriteminiai arba egzeminiai odos pokyčiai saulės paveiktose vietose, t. y. rankose, veide ir kakle. Taip pat aprašyti reti toksinės epidermio nekrolizės, eksfoliacinio dermatito, vaskulito, poliserozito, buliozinės dermatozės ir pustulinės žvynelinės atvejai.

Nepageidaujamas poveikis skyd liaukei:

skyd liaukės veiklos sutrikimai pasireiškia iki 14–18 proc. pacientų, kurie amiodaronu gydomi ilgą laiką. Amiodaronas dažnai pažeidžia skyd liaukę: ir sveiką, ir kai jau anksčiau buvo diagnozuota patologija, dėl didelio jodo kiekio savo struktūroje. Vartojant amiodaroną, gali pasireikšti tiek lengvas skyd liaukės funkcijos sutrikimas, tiek ryški tireotoksikozė arba hipotireozė.

Amiodarono hipotireozę sukelia dažniau nei hipertireozę regionuose, kur jodo suvartojama pakankamai. Hipotireozę predisponuoja moteriškoji lytis (moterų ir vyrų santykis – 1,5:1), vyresnis amžius, Hašimoto tiroiditas bei prieš vaisto vartojimą nustatyti autoantikūnai prieš TPO. Klinikiniai simptomai panašūs

į lengvos pirminės hipotireozės požymius. Pacientai skundžiasi nuovargiu, bendru silpnumu, susilpnėjusiu protiniu darbingumu, šalčio netoleravimu, odos sausumu, obstipacijomis, kūno masės augimu. Jei hipotireozė sunki, gali prasidėti miksedema. Pacientams, kuriems jau taikoma pakaitinė terapija T4, gali prireikti padidinti T4 dozę, kad sulėtėtų T3 susidarymas iš T4, kurį sukelia amiodaronas.

Amiodarono sukelta tireotoksikozė dažnesnė jodo stygiaus vietovėse. Paplitimas tarp vyriškosios ir moteriškosios lyties yra 3:1, pasireiškimo dažnis tarp vartojančiųjų amiodaroną siekia 5–10 proc. Tireotoksikozė gali atsirasti bet kuriuo gydymo amiodaronu metu bei 6–9 mėn. po gydymo dėl ilgo vaisto skilimo pusperiodžio ir susidariusio jodo pertekliaus. Amiodarono sukelta tireotoksikozė skirstoma į du tipus: 1 tipą sąlygoja dėl jodo pertekliaus suaktyvėjusi skydliaukės hormonų sintezė, o

2 tipą – didelis skydliaukės hormonų išsiskyrimas į kraują dėl destruktinio tiroidito. Klinikinis pasireiškimas dažnai susijęs su gydomos širdies ligos simptomų sustiprėjimu arba atsinaujinimu. Būdingas padidėjęs skilvelinių aritmijų dažnis ir stiprumas, atsinaujinusios arba padažnėjusios širdyje implantuoto kardioverterio-defibriliatoriaus iškrovos.

Apibendrinimas. Amiodaronas yra vienas iš veiksmingiausių antiaritminių vaistų. Deja, jis pasižymi dideliu toksiškumu. Nepageidaujamas amiodarono poveikis apima įvairius organus, įskaitant plaučius, skydliaukę, akis, kepenis ir gali tapti tikru iššūkiu, kai amiodaronas vartojamas skilvelių aritmijų prevencijai, o kitų gydymo galimybių nėra. Prieš skiriant šį vaistą, reikėtų įvertinti trumpalaikį ir ilgalaikį šalutinį poveikį, sąveiką su kitais vaistais, paciento būklę bei gretutines patologijas.

Literatūra

1. Biancatelli R, ML, C, Congedo V, Calvosa L, et al. Adverse reactions of Amiodarone. *Journal of Geriatric Cardiology* 2019; 16: 552–566.
2. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol* 2011; 108: 705–710.
3. Singh S, Fletcher RD, Fisher S, et al. Congestive heart failure: survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF STAT). The CHF STAT Investigators. *Control Clin Trials* 1992; 13: 339–350.