

Nežádoucí účinky amiodaronu na kůži

S. Zgařarová, H. Jedličková, V. Vašků

I. dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Souhrn: Úvod: Amiodaron patří již od 60. let 20. století k nejvíce předepisovaným antiarytmikům v léčbě komorových a supraventrikulárních tachyarytmií. Chemicky se jedná o jodovaný derivát benzofuranu, hlavním metabolitem je mono-N-desethylamiodaron. Cíl: Cílem práce je upozornit na možný rozvoj nežádoucích účinků. Četnost výskytu se pohybuje mezi 16 a 98 % u pacientů užívajících amiodaron, dle výše kumulativní dávky. **Kazuistiky:** Popisujeme případy tří pacientů s hyperpigmentací po amiodaronu s pomalým ústupem barevných změn po vysazení léku. **Závěr:** Kožní nežádoucí účinky jsou běžné, obvykle se projevují jako fotosenzitivita nebo méně často jako modrošedé až břidlicovitě šedé zbarvení kůže. Amiodaronem indukované modrošedé zbarvení kůže je pozorováno především na sluncem nechráněných místech pokožky. Jeho četnost se pohybuje mezi 2 a 57%. Podkladem pro tuto hyperpigmentaci je akumulace amiodaronu a jeho metabolitů v kůži.

Klíčová slova: amiodaron – fotosenzitivita – hyperpigmentace – nežádoucí účinky

Skin adverse effects of amiodarone

Summary: *Background:* Amiodarone has belonged to frequently used antiarrhythmic in the treatment of supraventricular and ventricular tachyarrhythmias since the sixties of the twentieth century. Amiodarone is a chemically iodinated benzofuran derivative with mono-N-desethylamiodarone as its major metabolite. *Objective:* This review is focused on numerous adverse reactions. The incidence of amiodarone induced side-effects ranges from 16–98% of patients receiving amiodarone and it appears to be dose related. *Case reports:* We describe three cases of hyperpigmentation after using amiodarone in elder men. *Conclusion:* Skin side effects are common, they usually occur as photosensitivity, more rarely as a slate-grey discoloration of the skin. Amiodarone induced slate-grey pigmentation is commonly observed in unprotected light exposed skin. Its incidence ranges from 2–57%. Hyperpigmentation is due to accumulation of amiodarone and its metabolites in the skin.

Key words: amiodarone – photosensitivity – hyperpigmentation – adverse effects

Úvod

Amiodaron se v lékařství používá již od roku 1962 jako antianginózum [2,6,20]. Snižuje spotřebu kyslíku v myokardu poklesem cévního odporu a zpomalením srdeční frekvence [1]. V roce 1986 byl registrován i jako antiarytmikum (III. třídy dle klasifikace Vaughan-Williamse) [1,2]. V současnosti je indikován k léčbě komorových a supraventrikulárních tachyarytmií [1,2,7,8].

Po chemické stránce se jedná o jodovaný derivát benzofuranu [2,3,9,11]. Molekula amiodaronu obsahuje dva atomy jodu, které se mohou uvolnit do organismu (7,5 mg jodu z 200 mg tablety) [1].

Jeho farmakokinetické vlastnosti jsou odlišné od většiny farmak. Amiodaron a jeho sloučeniny jsou lipofilní, špatně rozpustné ve vodě, proto se z 99 % vážou na sérové bílkoviny. Důsledkem toho je velmi dlouhý biologický poločas s individuální variabilitou v rozmezí 20–60 dnů

(až 103 dnů). Biotransformace probíhá v játrech přes cytochrom P 450 3A4, hlavním metabolitem je mono-N-desethylamiodaron. Vylučuje se žlučí, dále též kožní a lakrimální exkrecí [1,2,8]. Míra vylučování ledvinami je zanedbatelná. V moči lze detekovat jod, který se z molekuly amiodaronu částečně uvolňuje (6 mg za 24 hod při denní dávce 200 mg amiodaronu). Již během prvních dnů léčby se látka akumuluje téměř ve všech tkáních, zvláště ve tkáni tukové.

Negativem léku je relativně častý výskyt nežádoucích účinků (NÚ) s četností výskytu 16–98 %. V České republice, kde je amiodaron používán v nízkých dávkách, je referován výskyt NÚ léku do 25 % [1,2].

Patří mezi ně tyreopatie (hypotyreóza i tyreotoxikóza). Kromě velkého příjmu jodu zde působí také přímý cytotoxický vliv amiodaronu na buněčné membrány, případná aktivace autoimunitních procesů, strukturální podobnost

mezi amiodaronem a molekulou trijodtyroninu a tyroxinu [1,10]. Poruchy funkce štítné žlázy se objevují při léčbě amiodaronem u 3–25 % léčených za 2–6 měsíců trvání léčby, častěji u mužů (4–6 : 1) [1–3].

Závažným NÚ je toxické poškození plic (0,5–10 %) [1–3,7], které vede k široké škále klinických projevů (alveolitidě, plicním infiltrátům, pneumoniím, plicní fibróze, pleuritidě, pleuropulmonální adhezi, vzácně bronchospazmu).

Nejčastějším NÚ je akumulace korneálních depozitů, tzv. cornea verticillata, v epitelálních buňkách přední Bowmanovy membrány (až u 98 % pacientů). Ustupuje spontánně do 6 až 12 měsíců po ukončení terapie [2,3].

Reverzibilní hepatopatie indukovaná terapií amiodaronem se objevuje až u 30 % nemocných; progresse do fatálního jaterního selhání je možná [1–3].

Neurologické komplikace se dělí načasné (parestezie, vertigo, tremor, bo-



Obr. 1. Pacient č. 1.



Obr. 2. Pacient č. 1 – detail čela.

lesti hlavy, poruchy spánku a paměti) a pozdní, které souvisí s poškozením lipidových membrán lékem s následným vznikem demyelinizace a axonální degenerace, což vede k periferní neuropatii, ataxii, neuritidě optického nervu [1–3].

Z gastrointestinálních obtíží se popisuje nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, hypersalivace, změna vnímání chuti, zácpa, pankreatitida.

Kardiovaskulární NÚ amiodaronu jsou vzácné a souvisí nejčastěji s vlastním proarytmickým potenciálem (sinusová bradykardie, zhoršení chronického srdečního selhání, hypotenze) [1–3,7].

Kožní NÚ jsou popisovány často. Zpravidla nevyžadují ukončení léčby. Projevují se jako fotosenzitivita, méně často jako modrošedé až břídlcovitě šedé zabarvení kůže. Vzácně byla popsána i další kožní onemocnění (leukocytoklastická vaskulitida, angioedém, Lyellův syndrom, reverzibilní alopecie, jododerm, manifestace psoriázy, lineární IgA dermatóza a lupus erythematosus) [1,3,6].

Fotosenzitivita je popisována až u 50 % pacientů [4,9,12]. Vzniká asi po čtyřech měsících léčby amiodaronem při minimální kumulativní dávce 40 g. Pravděpodobně není na dávce závislá zcela; a zdá se, že nesouvisí s fototypem kůže [4]. Vzniká na podkladě fototoxické reakce s UVA o vlnové délce

350–380 nm (mechanismem dehalogenace a fotoionizace za vzniku volných kyslíkových radikálů) [13]. Amiodaron může indukovat i reakci fotoalergickou, která je překryta změnami vzniklými fototoxickými mechanismy. Má různý klinický obraz (subjektivní pocity pálení, erytém, edém, papulózní exantém) v solární lokalizaci. Příznaky se typicky rozvíjejí během 2 hod po sluneční expozici a ustupují během 36 hod [12]. Fotosenzitivita je reverzibilní, obvykle odezní po 4–12 měsících od vysazení, méně často až po několika letech [4,5,9,14].

Šedá hyperpigmentace byla poprvé popsána v roce 1971 [5]. Četnost výskytu je uváděna v rozmezí 3–10 % [4,6,10,14], ale i v 57 % [3]. Vzniká spíše při středních a vysokých dávkách (od 400 mg denně) a po dosažení kumulativní dávky 160 g, což odpovídá asi 20 měsícům kontinuální terapie. Nejčastěji se popisuje u fototypu I [4]. Je reverzibilní, regreduje za 2–24 měsíců po ukončení léčby. Vznik je nesporně spojený s expozicí UV světlem, hyperpigmentace se nachází především v solární lokalizaci, kde se nachází až 10násobně vyšší koncentrace depotit léku oproti nepostížené kůži. Pomalou rychlostí eliminace amiodaronu a jeho zvýšenou absorpcí tukovou tkání lze vysvětlit pozdní vymizení jak

fotosenzitivity, tak i opožděný rozklad pigmentu.

Popis případů

Kazuistika 1

Muž, 50 let, léčen pro fibrilaci a flutter síní od června roku 2003. Cordarone (amiodaron) užíval od července roku 2004 v dávce 200–400 mg denně s přibližnou kumulativní dávkou 270 g. Dále užíval warfarin, kalium chloratum, spirapril, simvastatin, metoprolol, amilorid s hydrochlorothiazidem. Pacient byl fototyp III, časté přímořské pobyty snášel dobře.

Od konce léta roku 2007 došlo k postupnému rozvoji šedomodrého zbarvení obličeje, uší a krku (obr. 1, 2). Současně s hyperpigmentací byly v obličeji ještě patrné papulózní projevy odpovídající diagnóze rosacea a zbytnění mazových žlázek. Oční vyšetření potvrdilo diagnózu cornea verticillata II. stadia na obou očích. Pro zřejmou souvislost hyperpigmentace s Cordarone byl lék v únoru roku 2008 postupně vysazen. V průběhu dalších měsíců došlo k mírné regresi hyperpigmentace.

Kazuistika 2

Muž, 61 let, sledován pro ischemickou chorobu srdeční s tachyarytmií, pro kterou byl léčen Amiokordinem (amiodaronem) od roku 2003 v dávce



Obr. 3. Pacient č. 2.



Obr. 4. Pacient č. 2 – profil.

400 mg denně s přibližnou kumulativní dávkou 730 g. Ostatními užívanými léky byly kyselina acetylsalicylová, trandolapril, atorvastatin, metoprolol, amilorid s chlortalidonem a amlodipin. Fototyp kůže III.

Šedomodré zbarvení kůže v oblasti obličeje, krku a ušních boltců se objevilo po dvou letech. Ke zhoršení potíží došlo v průběhu března roku 2008 (obr. 3, 4). Ačkoli posuny pigmentu byly také ojediněle popsány u beta-blokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (metoprolol a trandolapril, obdobně i u pacienta 1), klinický obraz byl typický pro amiodaron. Proto byl v dubnu roku 2008 po doporučení dermatologa vysazen. Při další dermatologické kontrole v červnu roku 2008 bylo již patrné mírné problednutí pigmentace v obličeji i na ušních boltcích.

Kazuistika 3

Muž ve věku 70 let s fototypem II–III, léčen pro paroxysmální fibrilaci síní s komorovými extrasystolami Lown IVa, chronickou ischemickou chorobou srdeční a hepatopatii toxonutritivní etiologie.

Cordaron (amiodaron) užíval od roku 2004 v dávce 200 mg denně, v přibližné kumulativní dávce 220 g, dále užíval amilorid s chlortalidonem a atorvastatin.

Pacient byl sledován v dermatologické ambulanci v místě bydliště pro hyperpigmentace v obličeji, na dorzech rukou a předloktích od dubna roku 2006, tj. po dobu 1,5 roku (obr. 5, 6). Dále v anamnéze uvedl erytém v obličeji vyskytující se již od mládí, zhoršující se po oslunění.

V červenci roku 2007 byla provedena probatorní excize z kůže nosu bez diagnostického závěru. Vzhledem k hepatopatii byla v diferenciální diagnóze zvažována i porfyrie, ale přítomnost porfyrinů v moči nebyla prokázána ani při opakovaném vyšetření. Po celkovém přehledu v říjnu roku 2007 byl stav hodnocen jako hyperpigmentace po Cordaronu v terénu rosacey, bylo doporučeno vysazení léku. Na další kontroly se již pacient nedostavil.

Diskuze

Hyperpigmentace způsobená toxickými látkami nebo léky tvoří 10–20 % všech

získaných hyperpigmentací. Nejčastěji ji vyvolávají léky ovlivňující CNS, chemoterapeutika, antibiotika a antimykotika, antihypertenziva, hormony a těžké kovy. Patogeneze polékových hyperpigmentací zahrnuje několik mechanismů: akumulace melaninu podmíněná stimulací epidermálních melanocytů nebo jeho nedostatečným odklíněním makrofágy, lékem navozená syntéza pigmentu (jiného než melanin), ukládání depotů léku, jeho metabolitů nebo uloženin železa v důsledku poškození dermálních cév zánětem. Tyto mechanismy se mohou kombinovat [15,16,18].

Patogeneze hyperpigmentace způsobené amiodaronem není zcela jasná. Předpokládá se akcelerace normální fagocytózy depotů léku makrofágy v dermis. Amiodaron a jeho metabolity se hromadí (jakožto amfifilní látky) v kyselých buněčných složkách (v endosomech a lyzosomech) a zde vytvářejí komplexy s polárními lipidy a fosfolipidy (lipofuscinem). Tyto komplexy se již nemohou rozložit účinkem lyzozomálních enzymů [8,11]. Akumulace pigmentu v lyzosomech je důsledkem



Obr. 5. Pacient č. 3.



Obr. 6. Pacient č. 3 – dorzum ruky.

deficitu lyzozomálních lipolytických enzymů. Tento deficit by vysvětloval, proč hyperpigmentace vzniká jen u některých pacientů léčených amiodaronem [5].

UV záření způsobuje vazbu léku a jeho metabolitů na buněčné membrány nejen v perivaskulární tkáni, ale i v cévních stěnách spojenou s vazodilatací a následně zvýšenou difúzí amiodaronu do perivaskulární tkáně. To přispívá k jeho akumulaci.

Uplatňuje se i toxické působení na buněčné membrány. Vlivem UV záření dochází k dehalogenaci (deiodaci) amiodaronu a v přítomnosti kyslíku se vytváří singletový kyslík. Podléhá také fotoionizaci, účinkem fotonu a kyslíku vzniká superoxidový radikál. Volné kyslíkové radikály reagují s polynenasycenými mastnými kyselinami, což vede k lékově fotoindukované peroxidaci lipidů membrán. Z konečných produktů peroxidace mastných kyselin vzniká lipofuscin, který je ve zvýšené míře produkován a následně se hromadí [13].

Dochází také k metabolickému poškození buňky a akceleraci fyziologického stárnutí [4]. Pro svou amfipatickou povahu má amiodaron zvýšenou afinitu k membránám. Inkor-

poruje se do středu lipidové dvojvrstvy, kde převládá hydrofóbní síly a ty vyvolají změny v uspořádání a fluiditě fosfolipidové dvojvrstvy. Navíc jsou ovlivněny biochemické procesy v membránových systémech, převážně na vnitřní mitochondriální membráně. Amiodaron stimuluje mitochondriální respiraci, inhibuje oxidativní fosforylaci a transhydrogenaci [17,19].

Patogeneze hyperpigmentace indukované amiodaronem byla tedy z výše uvedeného po řadu let přisuzována kožní lipofuscinóze [4]. Tato teorie vychází z obrazu elektronové mikroskopie, kde jsou patrna v cytoplazmě makrofágů v okolí dermálních cév granula, která se v elektronovém mikroskopu jeví jako denzní tělíska o průměru 250–2 500 nm s jednoduchou membránou. Jde o lyzomy obsahující degradační produkty amiodaronu vázané na lipofuscin, případně jiný pigment. Zánětlivá odpověď je minimální [5]. Nový pohled na problematiku přináší Ammoury s vyšetřením bioptické tkáně pomocí elektronového mikroskopu a HPLC (high-performance liquid chromatography). V elektronovém mikroskopu Ammoury přítomnost lipofuscinu neprokázal. Byla patrná jen intracelulární elektrodenzní gra-

nula obklopená membránou. V řadě buněčných populací v dermis (fibroblasty, makrofágy, endotelie, Schwannovy buňky, pericyty) byla tato granula po extrakci identifikována chromatograficky jako depozita amiodaronu. Z toho vyplývá přímá patogenetická role depozit amiodaronu v dermis, hyperpigmentace je tedy možno považovat i za stěračací onemocnění vznikající sekundárně na podkladě akumulace depozit léku [4].

Optické vnímání hyperpigmentace je způsobeno Tyndallovým efektem, který je založen na difuzním rozptylu světla procházejícím opticky heterogenní soustavou. Z bílého světla se rozptylují nejvíce záření o kratších vlnových délkách (modré spektrum) a rozptýlené světlo pak nese namodralý nádech, kožní pigment je tedy vnímán jako modrý nebo šedý.

V léčbě kožních NÚ po amiodaronu je na prvním místě jeho vysazení. Ostatní metody byly popsány jako alternativní (Q-switched ruby laser – 694 nm, dermabraz, lokální aplikace hydrochinonu, retinoidů, chemického peelingu, kyseliny azelainové). Doplňkově lze podat vitamin E, celkové užívání pyridoxinu a β -karotenů je diskutabilní a často neúspěšné [6].

Závěr

Koží nežádoucí účinky amiodaronu jsou časté, ale ve většině případů reverzibilní. Ve světě i v České republice dochází k postupnému narůstání užívání tohoto léku. Společně s počtem pacientů a délkou jejich léčby se zvyšuje počet nežádoucích účinků.

Kosmetický dopad tmavošedého zbarvení v obličeji je ovšem pro pacienta neúnosný a vede k vysazení léku. Je tedy nutné pacienty při zahájení terapie amiodaronem upozornit na tento možný nežádoucí účinek, doporučit opatrnost při pobytu na slunci, omezení opalování s preventivní aplikací krémů s vysokým ochranným faktorem proti UVB i UVA. Klinický obraz sám je pro stanovení správné diagnózy typický.

Literatura

1. Hrčková Y, Šarapatková H, Lukl J. Vedejší účinky amiodaronu. *Interní Med* 2005; 6: 288–290.
2. Jiravská Godula B, Jiravský O, Vávra P et al. Nežádoucí účinky amiodaronu. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 171–174.
3. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 108–120.
4. Ammourey A, Michaud S, Paul C et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment. *Arch Dermatol* 2008; 144: 92–96.
5. Delage C, Lagacé R, Huard J. Pseudocyanotic pigmentation of the skin induced by amiodarone: a light and electron microscopic study. *Can Med Assoc J* 1975; 112: 1205–1208.
6. Dissemond J, Franckson T, Fitz G et al. Hyperpigmentierung des Gesichts. *Hautarzt* 2003; 54: 994–998.
7. Janota T, Malík J, Holaj R et al. Méně obvyklé nežádoucí účinky amiodaronu. *Interní Med* 2006; 11: 513–514.
8. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Farmakologie a toxikologie*. 2. vyd. Praha: Grada 2004: 192–194.
9. Shah N, Warnakulasuriya S. Amiodarone-induced peri-oral photosensitivity. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 56–58.
10. Bahadır S, Apaydin R, Cobanoilu Ü et al. Amiodarone pigmentation, eye and thyroid alterations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 194–195.
11. Ettler K, Gregor J, Pidman V et al. Skin side-effects of amiodarone therapy. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy University Hradec Králové* 1993; 36: 305–315.
12. Lee A, Thomson J. Drug-induced skin reactions. In: Lee A (ed). *Adverse drug reactions*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press 2006: 143–147.
13. Li AS, Chignell CF. Spectroscopic studies of cutaneous photosensitizing agents-ix. A spin trapping study of the photolysis of amiodarone and desethylamiodarone. *Photochem Photobiol* 1987; 45: 191–197.
14. Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA et al. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 500–502.
15. Boyer M, Katta R, Markus R. Diltiazem-induced photodistributed hyperpigmentation. *Dermatol Online J* 2003; 9: 10.
16. Jhirwal OP, Parsad D, Basu D. Skin hyperpigmentation induced by olanzapine, a novel antipsychotic agent. *Int J Dermatol* 2004; 43: 778–779.
17. Mansani FP, Dinis TC, Carnieri EG et al. Neutrality of amiodarone on the initiation and propagation of membrane lipid peroxidation. *Cell Biochem Funct* 1999; 17: 131–142.
18. Ramírez-Hernández M, Martínez-Escribano JA, Martínez-Barba E et al. Cutaneous hyperpigmentation induced by omeprazole mimicking ashy dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 584–587.
19. Ribeiro SM, Campello AP, Nascimento AJ et al. Effect of amiodarone (AMD) on the antioxidant enzymes, lipid peroxidation and mitochondrial metabolism. *Cell Biochem Funct* 1997; 15: 145–152.
20. Trappe HJ. Amiodaron. *Intensivmed* 2001; 38: 169–178.
21. Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1119: 97–111.

MUDr. Simona Zgařarová

www.fnusa.cz

e-mail: simonazg@seznam.cz

Doručeno do redakce: 26. 1. 2009

Přijato po recenzi: 26. 3. 2009