

Amiodaron – fortsatt en nyttig hjertemedisin

Lavdosert amiodaron er nyttig ved ellers terapieresistent atrieflimmer. Pasienter og leger våger likevel ofte ikke å bruke amiodaron på grunn av bivirkninger som overfølsomhet for sollys, thyreoideaforstyrrelser og den sjeldne, alvorlige lidelsen fibroserende alveolitt. Korttidsbehandling styrt av spesialist bør likevel vurderes oftere hos pasienter som plages mye av atrieflimmer.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Amiodaron ble lansert i Belgia i 1961 som en medisin mot angina pectoris. 15 år senere ble de antiarytmiske egenskapene oppdaget, og virkemekanismene er K⁺-kanalblokkade (klasse 3-effekt), Ca⁺⁺-kanalblokkade (klasse 4), Na⁺-kanalblokkade (klasse 1) og endelig en antisympatikuseffekt (1). Amiodaron har stort distribusjonsvolum i kroppen og langsom nedbrytning (2). Det tar uker fra behandlingsstart til stabil legemiddelkonsentrasjon og måneder før medisinen er ute av kroppen. Nyrefunksjonen er ikke viktig; metaboliseringen skjer i leveren og utskillelsen gjennom avstøtt epitel. Molekylet inneholder mye jod og minner i strukturen om trijodotyronin (T3). I tråd med dette ses ofte funksjonsforstyrrelser i thyreoidea under behandlingen. Amiodaron bremser impulsdannning og impulsutbredning i hjertet og kan populært kalles for «hjertets universal-kliker». Bruksområdet er derfor takykardi-behandling.

I 1980-årene ble amiodaron brukt for å forebygge ventrikkeltakykardier og hjertestans. Høye doser ga mye bivirkninger, så da de implanterte defibrillatorene ble pålitelige, mindre og dokumentert å være mer effektive (3), overtok de som førstevalg. For 15 år siden publiserte vi i Tidsskriftet retningslinjer for bruken av amiodaron (4). I dag har vi andre indikasjoner og bruker lavere doser.

Atrieflimmer

Amiodaron brukes for å forebygge atrieflimmer, for å konvertere atrieflimmer, forebygge tilbakefall og i noen tilfeller for å bremse en raskt overledet atrieflimmer (5). Amiodaron gitt seks dager før og etter åpen hjertekirurgi ga betydelig reduksjon av postoperativ atrieflimmer (6), og amiodaron anbefales preoperativt til pasienter med høy risiko for å få atrieflimmer (indikasjon klasse 2a, dokumentasjonsstyrke A) (7).

Hjertesviktpasienter som får amiodaron, utvikler sjeldnere atrieflimmer, og skulle de

få flimmer, vil de oftere slå tilbake til sinusrytme (8). Ved hjertesvikt er det farlig å bruke negativt inotrope antiarytmiske medikamenter, og sotalol gir ofte farlige proarytmier. Amiodaron har derfor en sikker plass ved takyarytmier hos sviktpasienter (9).

Amiodaron forebygger tilbakefall etter elektrokonvertering for atrieflimmer, forlenger tiden mellom anfallene ved paroksysmal atrieflimmer og bremser ventrikkelfrekvensen når anfallene kommer (2). Når atrieflimmer kommer som komplikasjon til akutt hjerteinfarkt, velger man ofte å elektrokonvertere. Alternativt kan amiodaron gis intravenøst, men virkningen da er hovedsakelig frekvensdempende (indikasjon klasse 1, dokumentasjonsstyrke C) (7). For å forhindre utviklingen av hjertesvikt (takykardiomyopati) hos personer med permanent atrieflimmer med vedvarende høy ventrikkelfrekvens kan amiodaron brukes på toppen av annen frekvensdempende medisin som betaadrenerg reseptorblokker, kalsiumantagonist og digitalis. Hos eldre pasienter foretrekker man oftest kateterablasjon av atrioventrikulærknuten (AV-knuten) og pacemakerbehandling av det iatrogen AV-blokket (9).

Lavdosebehandling

Behandlingen startes med metningsdose, f.eks. 600 mg daglig i 1–3 uker, fulgt av 200 mg daglig. Effekten bedømmes etter et par måneder. Hvis behandlingen gir tilfredsstillende effekt, bør man forsøke dosereduksjon, f.eks. ved å ta ned døgndosen med 50 mg 2–3 ganger med noen måneders mellomrom. Tilbakefall er tegn på at vedlikeholdsdosen er blitt for lav. Da gis en peroral minibolus, f.eks. på 600 mg fulgt av en litt høyere vedlikeholdsdose. Mange pasienter kan komme ned til 100 mg daglig. Slik dosetitrering kan vi tillate oss fordi atrieflimmerresidiv pleier å være udramatisk. Amiodaron sammen med betablokker tillater ofte enda lavere dose. Dette bygger mer på klinisk erfaring enn på forskningsdata.

Andre indikasjoner

Pasienter med malign ventrikkelarytmi behandles som regel med intern defibrillator (ICD). Hyppige sjokk eller forbigående takykardiløp kan være til stor plage for pasienten, og det tømmer batteriet. Lavdosert amiodaron sammen med betablokker er ofte nyttig i slike tilfeller (10). Amiodaron intravenøst kan også hjelpe ved hjertestans: hvis de første defibrilleringssjokkene ikke gir sinusrytme, kan bolusdose med amiodaron øke sjansen for å gjenopprette egensirkulasjonen. Dessverre har ikke dette resultert i at flere utskrives levende fra sykehuset (10).

Bivirkninger og kontrollregime

Mange pasienter leser *Felleskatalogen* og takker nei til behandling med amiodaron når de ser listen over bivirkninger. For mange er det imidlertid en utmerket behandling som sparer dem for mye ubehag.

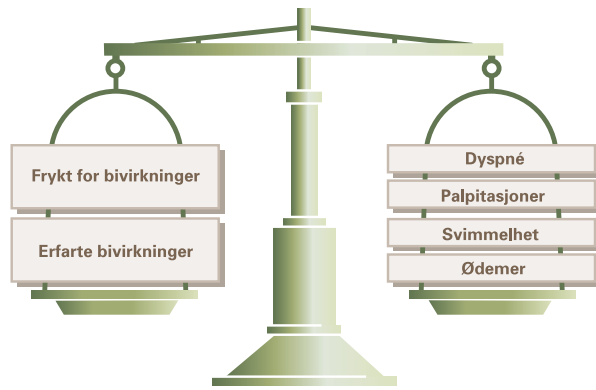
Før langtidsbehandling er det hensiktsmessig å ha basalverdier for de variabler som kan følges: Hvite blodlegemer (noen får leukopeni), leverenzymmer (amiodaron metaboliseres i leveren), thyreoideastimulerende hormon (TSH) og tyroksin (T4), kanskje også T3 (thyreoideafunksjonen forandres ofte) og røntgen thorax (mulighet for fibroserende alveolitt). Amiodaron bør unngås hvis det er problemer med disse organene. Prøver bør sjekkes årlig samt ved mistanke om problemer. Måling av s-amiodaron har ikke vært til stor nytte for doseringen (stort distribusjonsvolum, aktiv metabolisme), men kan overveies ved bivirkninger. Gravide og ammende bør ikke bruke amiodaron. I en metaanalyse av placebokontrollerte studier med lavdosert amiodaron sluttet 23% med amiodaron, mot 15% med placebo. Det var også signifikant flere bivirkninger av amiodaron fra hud (fotodermatitt, blålig misfarging), nervesystem (tremor, ataksi, parestesier), thyreoidea og hjerte (bradykardi) (11). Disse problemene er som regel reversible ved seponering. Goldschlager og medarbeidere angir bivirkninger hos 15% i første behandlingsår og hos 50% på lengre sikt (10).

Fotodermatitt

Fotodermatitt er vanligste plage. Pasientene blir lett solbrente, også av sollys som har passert et glassvindu, og de må bruke solfaktor 15–20 med både UVA- og UVB-filter samt unngå unødvendig soleksponering.

Thyreoidea

Thyreoideaproblemer har sammenheng med amiodaronets jod, som akkumuleres i thy-



Figur 1 Amiodaron er en god antiarytmisk medisin, og det er balansen mellom plager av sykdommen og frykt for bivirkninger som bestemmer bruken

Hovedbudskap

- Amiodaron er fortsatt nyttig, brukt over kortere perioder for å forebygge atrieflimmer
- Lavdosert bruk ved ellers terapiresistent atrieflimmer bør øke, men spesialistoppfølging er påkrevd
- Ved hjertesvikt er amiodaron ofte det eneste aktuelle antiarytmiske medikamentet
- Fotodermatitt plager mange amiodaronbrukere, mens fibroserende alveolitt er den mest fryktede komplikasjonen

reoidea og kan utløse såvel hyper- som hypothyreose. T4 vil som regel stige litt fordi omdanningen til det mer aktive T3 bremses. I en studie der det dessverre bare deltok menn, fikk 26% subklinisk hypotyreose (mot 7% av kontrollpersonene), og åpenbar hypotyreose forekom hos 5% mot 0,3% ($p < 0,001$) (12). Hypotyreose behandles med substitusjon med tyroksin, mens den langt sjeldnere hypertyreosen krever seponering eller tyreostatisk medisin, radiojodbehandling eller kirurgisk tyreoidektomi.

Proarytmi

Alle antiarytmika kan gi opphav til nye eller mer langvarige arytmier. Uttalt bradykardi kan ses, og det hender at ventrikkeltakykardier blir langsommere, men mer langvarige. Endelig er det beskrevet ultrarask ventrikkeltakykardi (torsades de pointes). Ved lavdosebehandling er disse problemene små.

Andre bivirkninger

Ikke sjelden ses økning av leverenzymaktivitet. Pasientene kan også få gastrointestinale eller nevrologiske bivirkninger. I øynene kan corneanedslag gi fargeringer rundt lyskilder. Dette er harmløst og reversibelt.

Fibroserende alveolitt er den alvorligste komplikasjonen, og kan være dødelig. Ved dyspné og/eller uforklart feber må røntgen thorax kontrolleres, ev. alveolær gassdiffusjon måles. Ved mistanke om alveolitt må amiodaron seponeres og steroider gis. Pasienten må utredes ved sykehus. Før trodde vi at lungeaffeksjonen bare forekom ved høyere doser. Den er mye sjeldnere ved de vanlig brukte dosene i dag, men ses fremdeles. En kinesisk studie rapporterer lungeskade hos 2% av de som bruker 200 mg/dg, og de fleste tilfellene viste seg etter 1–2 år (13). Pasientene må derfor ta kontakt ved hoste eller dyspné.

Bradykardi er en virkning snarere enn en bivirkning, og effekten er spesielt tydelig hos pasienter som i tillegg behandles med betablokker eller kalsiumantagonist. Terskelen for pacing og defibrillering kan øke litt på amiodaron, men dette er sjelden noe stort problem (14).

Interaksjoner

Amiodaron metaboliseres via cytokrom P450 og kan derfor gi økt effekt av medikamenter som warfarin, simvastatin, flekainid, ciklosporin, sildenafil, digoksin, teofyllin, prokainamid, kinidin (2). Digitoksin, som er vært vanligst brukte digitalispreparat, påvirkes derimot ikke. Grapefruktjuice inaktiverer cytokrom P450 og kan gi kraftig økt amiodaronnivå (15).

Når skal så amiodaron brukes?

Det finnes ingen eksakte retningslinjer. Indikasjonen er forbedring av livskvaliteten, og da blir det en avveining av pasientens arytmiplager i forhold til bivirkningene fra medisinen (fig 1). En pasient som plages mye av atrieflimmer som ennå ikke er blitt permanent, bør ofte forsøke amiodaron. Man titrerer ned til minste effektive dose og seponerer ved bivirkningsplager. Er man heldig, får pasienten da permanent flimmer, som gjerne kan reguleres med betablokker eller kalsiumantagonist.

Fremtidsperspektiv

I mer enn 20 år har vi ventet på en like effektiv, men mindre toksisk avløser av amiodaron. Den mest lovende kandidaten er det jodfrie dronedaron (16, 17), men det er fortsatt lang vei frem til det bivirkningsfrie universelle antiarytmiske middel.

Knut Gjesdal

knut.gjesdal@medisin.uio.no
Hjertemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Singh BN. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 283–301.
2. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312–22.
3. Desai A, Fang J, Maisel W et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874–9.

4. Gjesdal K, Amlie JP, Orning OM. Retningslinjer for bruk av amiodaron – et potent antiarytmikum som kan gi problematiske bivirkninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2107–10.
5. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 935–41.
6. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPA-BEAR: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 3093–100.
7. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. Task force on practice guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1799–2030.
8. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574–9.
9. Gjesdal K, Platou ES, Aass H et al. Ablasjon av His-bunten ved atriele arytmier. En utvei når medikamentene ikke virker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 3222–5.
10. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1250–9.
11. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 791–8.
12. Batchelor EL, Tang XC, Singh BN et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007; 120: 880–5.
13. Fung RC, Chan WK, Chu CM et al. Low dose amiodarone-induced lung injury. *Int J Cardiol* 2006; 113: 144–5.
14. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R et al. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation* 2006; 114: 104–9.
15. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 281–97.
16. Kayser SR. Dronedaron: in quest of the ideal antiarrhythmic drug. *Prog Cardiovasc Nurs* 2007; 22: 221–4.
17. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–99.

Manuskriptet ble mottatt 21.12. 2007 og godkjent 22.4. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.