

Amiodaron mellékhatásai gyermekkori aritmiákban - esetismertetés

Borka-Balás Réka¹, Togănel Rodica², Gozar Liliana³, Şuteu Carmen³, Paşc Sorina³,
Muntean Iolanda², Făgărăşan Amalia², Kun Imre Zoltán⁴

¹Pharmaquest Klinikai Központ Marosvásárhely, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Gyermekgyógyászati Tanszék,

⁴Endokrinológiai Klinika, ³Marosvásárhelyi Transzplantációs és Kardiológiai Intézet, Gyermekkardiológiai Klinika,

Efectele adverse ale amiodaronei în aritmiile cardiace la copii – prezentare de caz

Antiarritmicele utilizate la adulţi sunt folosite în tratamentul aritmiilor cardiace la copii, de multe ori însă lipsesc datele din studiile clinice pediatrice. Autorii prezintă un caz de aritmie cardiacă indusă de amiodaronă la un nou-născut şi legătura dintre apariţia acesteia şi concentraţia plasmatică a amiodaronei, respectiv a desetilamiodaronei. Testul s-a făcut la Clinica de Cardiologie Pediatrică din Târgu-Mureş, înainte şi după introducerea tratamentului cu amiodaronă. Parametrii urmăriţi: echocardiografie, ECG, concentraţia plasmatică a amiodaronei şi desetilamiodaronei. După introducerea amiodaronei tahicardia paroxistică supraventriculară a dispărut, dar la creşterea dozei apar o tahicardie paroxistică supraventriculară antidromică cu complexe largi, fiind necesară sistarea amiodaronei. Concentraţia plasmatică a amiodaronei şi desetilamiodaronei a fost foarte ridicată. Observaţiile arată că amiodarona este un antiaritmie eficient la copii, dar poate determina efecte adverse grave.

Cuvinte cheie: amiodaronă, copii, aritmii, efecte adverse

Adverse reactions of amiodarone in children with arrhythmias – case presentation

Antiarrhythmic drugs used in adults were introduced in children's arrhythmia treatment, but frequently there are no available data from pediatric clinical trials. The authors present one case of amiodarone-associated arrhythmia in a neonate and the association between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentration and the adverse event. The new-born's follow up was made in Pediatric Cardiology Clinic from Târgu-Mureş before and after amiodarone treatment. Echocardiography, ECG, amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations were the followed parameters. The paroxysmal supraventricular tachycardia was controlled with amiodarone, but after the increase of amiodarone dose the neonate developed a large QRS antidromic supraventricular tachycardia and the take off of amiodarone was necessary. The amiodarone and desethylamiodarone plasma concentration were very high. However, amiodarone is an effective antiarrhythmic drug in children, but the treatment can be followed by serious adverse events.

Keywords: amiodarone, children, arrhythmia, adverse events

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (1): 26-28

www.orvtudert.ro

Az amiodaron hatásosnak bizonyult a gyermekkori ventrikuláris és supraventrikuláris aritmiák kezelésében, de a szakirodalomban csak kisszámú beteganyagot feldolgozó cikk található. Az amiodaron fetális és újszülöttkori aritmiákban való alkalmazására vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésre.

Az amiodaron kezelést súlyos mellékhatások kísérhetik: pulmonális foszfolipidózis, hipo- vagy hipertireózis, bőrelváltozások, szem érintettség, kardiovaszkuláris- és máj mellékhatások [6]. Az általunk bemutatott eset az amiodaron és desetilamiodaron plazma koncentrációja és az amiodaron proaritmiás hatása között keres összefüggést.

Esetismertetés

S.B.A, 35-36 hetes gesztációs időt követően, császármetszéssel, 2550 g súllyal született fiú újszülött. Születéskor APGAR 1 és 5 percre 7. Terhesség alatt fetális tachycardia és szekundér dilatatív kardiomiopátia gyanúja merült fel. A ter-

hesség 33 hetében elvégzett fetális echokardiográfia dilatatív kardiomiopátiát és 234/perc szívfrekvenciát mutatott ki.

Születésekor: általános hipotónia, generalizált cianózis, polipnoé, 150/perc szívfrekvencia, ritmusos szívhangok, II/6 szisztolés zöreje a bal paraszternális régióban, tappable periferiás pulzus, hepatomegália. Az EKG szinusz ritmust és 150/perc szívfrekvenciát mutatott. A születést követően elvégzett echokardiográfia igazolta a dilatatív kardiomiopátia jelenlétét. Figyelembe véve a szívelégtelenség klinikai jelei és az echokardiográfias lelet alapján, levosimendán és diuretikum kezelésben részesült. 5 órával a születést követően 200/perc szívfrekvencia, keskeny QRS komplexumú paroxizmális supraventricularis tachycardia jelentkezik az EKG-n (1. ábra).

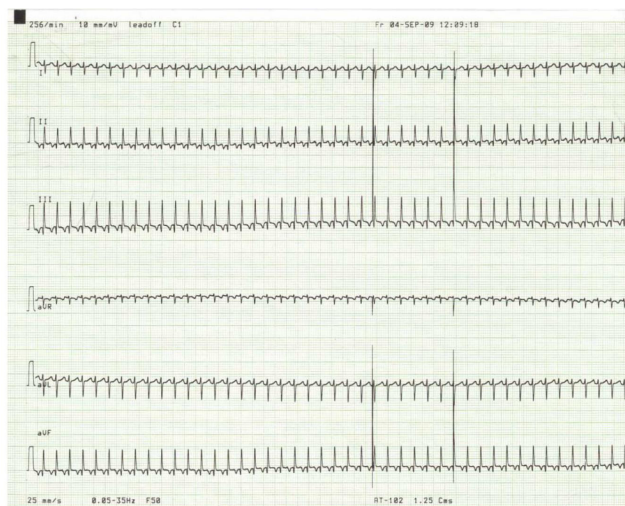
5 µg/tskg/perc adagban intravénásan bevezetett amiodaron hatására 48 óra alatt visszaállt a szinusz ritmus, de néhány nap múlva újabb paroxizmális supraventricularis tachycardiás krízis jelentkezett. Az ekkor megkísérelt emelt dózisú 7µg/tskg/perc intravénás amiodaron hatására széles QRS komplexumú antidromikus supraventricularis tachycardia jelent meg (2. ábra), amely szükségessé tette az amiodaron kezelés megszakítását és más antiaritmiás gyógyszer – Propranolol 2,5 mg/tskg/nap – bevezetését, amely a tachycardiás krízisek megszűnését eredményezte.

Dr. Borka-Balás Réka

540119 Marosvásárhely – Târgu Mureş

George Coşbuc 19/10

e-mail: rekabalas@pharmaquest.ro

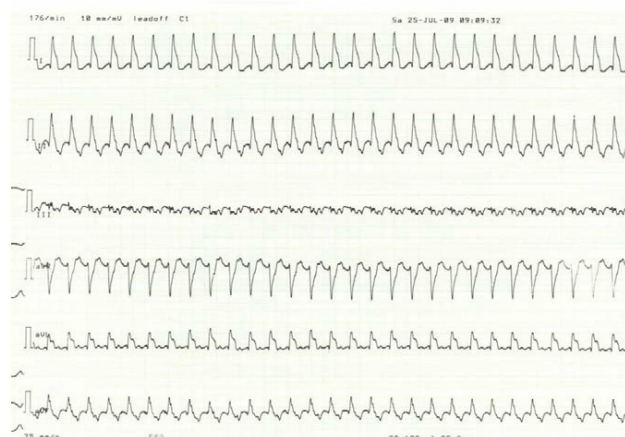


1. ábra. Paroxizmális supraventricularis tachycardia 5 órával a születést követően

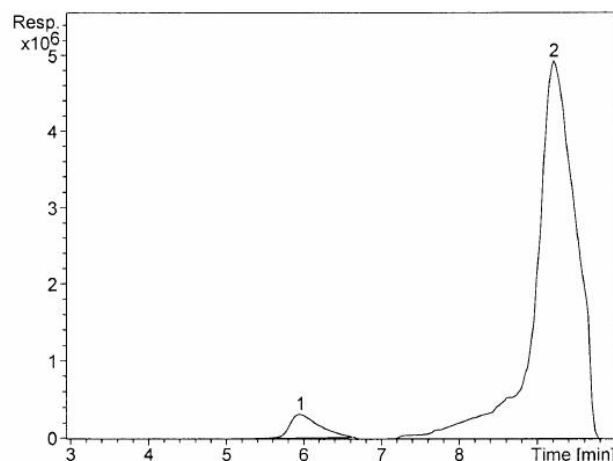
Az amiodaron (AMI) és desetilamiodaron (DEA) plazmakoncentrációjának meghatározására az amiodaron bevezetését követő 48 órával ill. az emelt dózis bevezetését követő 24 órával került sor. Az LC-MS módszerrel meghatározott plazma koncentrációkat az (1. táblázat) foglalja össze.

1. táblázat. Az amiodaron plazma koncentrációja

Amiodaron adag (µg/tskg/perc)	Amiodaron plazma koncentráció (ng/ml)	Desetilamiodaron plazma koncentráció (ng/ml)
5	1811,9	151,4
7	3656,2	564,5



2. ábra. Antidrómikus supraventricularis tachycardia az amiodaron dózisának emelése után



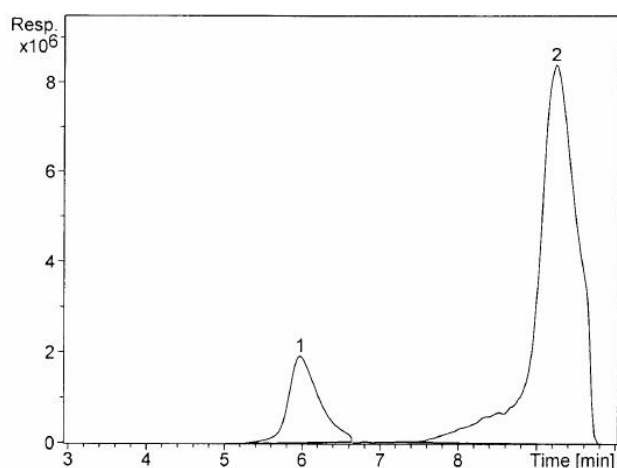
Compound List:

#	Ret.Time	Name	Area	Calc. Conc.
1	6.0	Desethylamiodarone	8107373	151.4 ng/ml
2	9.2	Amiodarone	174460464	1811.9 ng/ml

3. ábra. Amiodaron és desetilamiodaron koncentrációja 48 órával a bevezetés után

Megbeszélés

A kóros ingerületképzés mechanizmusai alapján elkülöníthetünk *reentry* facilitáció, *triggered* aktivitás ill. automácia alapján létrejövő aritmiákat. A *reentry* facilitáció során az impulzus a szív egy adott területét nem csak egyszer tudja aktiválni, hanem a *reentry* pálya, az ezen történő lassú ingerületvezetés és az ingerületvezetés egyirányú blokkja révén az impulzus körforgása figyelhető meg. A *triggered* aktivitás a megelőző ciklusok indukálta membrán-potenciál-oszcillációk következté-



Compound List:

#	Ret.Time	Name	Area	Calc. Conc.
1	6.0	Desethylamiodarone	5185441	564.5 ng/ml
2	9.2	Amiodarone	291836720	3656.2 ng/ml

4. ábra. Amiodaron és desetilamiodaron koncentrációja 24 órával az emelt dózis után

ben alakul ki, míg az automatícia a sejtek spontán depolarizációja következtében jelentkezik.

A supraventricularis tachycardiák leggyakrabban AV-nodális *reentry* tachycardiák, amelyek két különböző vezetési idejű és refrakteritású ingervezetési pálya létezését feltételezik: lassú (α) és gyors (β) pálya. Az ektópiás junkcionális tachycardia esetén ezzel szemben fokozott junkcionális automatizmus, míg az *accessories* köteggel járó tachycardiák preexcitáció jelenléte áll az aritmia hátterében.

A fetális tachycardiák súlyos ventricularis diszfunkciókhoz, dilatatív kardiomiopátiához vezethetnek, ezért kezelésük a terhesség alatt ill. a születést követően életfontosságú a szívelégtelenség kialakulásának elkerülése végett. A fetális *reentry* supraventricularis tachycardiák kezelésében az amiodaron hatásosnak bizonyult az egyéb antiaritmiás szerekre rezisztens aritmiákban [7]. A csecsemők és gyermekek kezelésére alkalmazott intravénás amiodaron esetén mért AMI és DEA plazma koncentrációja az alkalmazott adag függvényében változott, de még a magasabb fenntartó adagok esetén (10 mg/kg) sem volt az AMI koncentrációja 1 $\mu\text{g/ml}$ fölötti [1, 4]. Más szerzők szerint az AMI szérumban koncentrációja nem vetíti elő az amiodaron hatékonyságát ill. toxikus hatását [2]. Az amiodaron proaritmiás hatása ismert, főleg malignus ventricularis aritmiákat okoz [3, 5]. Az amiodaron kb. 1%-ban okoz AV-blokkot vagy sinus *arrestet*. Az amiodaron *torsade de pointes* kamrai tachycardiát okozó proaritmiás hatása 1% alatt van és a QTc megnyúlása következtében alakul ki, amit egy fennálló hypokalaemia elősegíthet [8].

Az általunk bemutatott újszülött esetében az amiodaron dózisának emelésekor jelentkezett a supraventricularis tachycardia és az AMI plazma koncentrációja háromszor magasabb volt az irodalomban jelzett értékeknél, ami jelzi a plazma koncentráció követésének szükségességét a mellékhatások elkerülése érdekében, annak ellenére, hogy vitatott téma marad mind a klinikai gyakorlatban, mind a szakirodalomban.

Irodalom

1. Bucknall C., Keeton B., Curry P. et al. – *Intravenous and oral amiodarone for arrhythmias in children*, Heart, 1986, 56: 178-284.
2. Kannan R., Yabek S.M., Garson A. jr. et al. – *Amiodarone efficacy in a young population: relationship to serum amiodarone and desethylamiodarone levels*, Am Heart J, 1987, 114(2): 283-287.
3. Makai A., Rudas L., Liszka G. et al. – *Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by intravenous amiodarone*, Orv Hetil., 2003, 144(5): 241-247.
4. Saul Ph., Scott W., Brown S. et al. – *Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial*, Circulation, 2005, 112: 3470-3477.
5. Schrickel J., Schwab J., Yang A. et al. – *Pro-arrhythmic effects of amiodarone and concomitant rate-control medication*, Europace, 2006, 8: 403-407.
6. Siddoway L. – *Amiodarone: Guidelines for use and monitoring*, American Family Physician, 2003, 11: 2189-2196.
7. Strasburger J., Cuneo B., Michon M. et al. – *Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia*, Circulation, 2004, 109: 375-379.
8. Tomcsányi J. – *Klinikai arrhythmiaik diagnózisa és terápiaja*, Corvina Kiadó, Budapest, 1995, 274-284.