



Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu

Jana Ďuricová^{1,2}, Marcela Káňová^{3,4}, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, FN Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Ostrava

⁴Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Amiodaron je velmi účinné a nepostradatelné antiarytmikum v léčbě komorových a supraventrikulárních arytmíí. Výhodou je příznivý hemodynamický profil s nízkým proarytmogenním potenciálem, avšak jeho užívání je spojeno se známými kardiálními i extrakardiálními nežádoucími účinky. Při dlouhodobém užívání amiodaronu bývá poměrně častá hepatotoxicita (incidence kolem 25 %), která je většinou asymptomatická a upravuje se po snížení dávky nebo jeho vysazení. Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu patří naopak mezi vzácné nežádoucí účinky. Tato kazuistika popisuje případ pacienta léčeného na jednotce intenzivní péče naší nemocnice, u kterého došlo krátce po zahájení intravenózní aplikace amiodaronu k výrazné elevaci jaterních transamináz s rychlou úpravou po jeho vysazení.

Klíčová slova: amiodaron, hepatotoxicita, intravenózní aplikace.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Ďuricová, Ph.D., jana.duricova@fno.cz
Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 34–37
Článek přijat redakcí: 23. 8. 2018
Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2018



Amiodarone induced acute hepatotoxicity during intravenous application

Amiodarone is considered a very effective agent in the treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias. It has a good haemodynamic profile with a low arrhythmogenic risk. However, its use is associated with many cardiac and extracardiac adverse effects. Hepatotoxicity during long-term amiodarone administration is relatively frequent. Asymptomatic elevation of transaminases is reported with incidence about 25 %, with normalisation after dose reduction or amiodarone discontinuation. On the other hand, acute hepatotoxicity during intravenous amiodarone application is rare. This article presents a case of a patient admitted to the intensive care unit of our hospital who developed acute hepatotoxicity shortly after intravenous amiodarone introduction with a rapid recovery after amiodarone cessation.

Key words: amiodarone, hepatotoxicity, intravenous application.

Úvod

Amiodaron patří mezi účinná antiarytmika, indikovaná k léčbě a prevenci širokého spektra síňových i komorových arytmií. Jeho účinek je založen na blokádě adrenergických receptorů a iontových kanálů v myokardu. Jedná se o vysoce lipofilní látku s velkým distribučním objemem (50–100 l/kg) a dlouhým eliminačním poločasem při chronickém užívání (průměrně 50 hodin). Podléhá extenzivní metabolizaci v játrech zejména prostřednictvím cytochromu P450 3A4 za vzniku aktivního metabolitu desethylamiodaronu (1). Užívání amiodaronu je spojeno s mnoha nežádoucími účinky, mezi které patří i poškození jaterních funkcí (2). Hepatotoxicita bývá při dlouhodobém užívání amiodaronu poměrně častá (incidence kolem 25 %) a většinou se projevuje jako přechodná asymptomatická elevace jaterních transamináz, která se upravuje po snížení dávky nebo vysazení amiodaronu. Klinicky významné jaterní poškození bývá u pacientů s prolongovanou terapií popisováno v 1–3 % případů (3). Vzácně také dochází k rozvoji akutní hepatotoxicity po intravenózní aplikaci amiodaronu, která se typicky projevuje výrazným vzestupem jaterních transamináz obvykle během prvních 24 hodin po nasazení. Po vysazení

amiodaronu dochází u většiny pacientů k poměrně rychlé úpravě stavu v řádu několika dnů (4–8). Mechanismus vzniku tohoto nežádoucího účinku není dosud zcela znám.

Prezentace případu pacienta

68letý muž (92 kg a 180 cm) byl přijat na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) naší nemocnice jako sekundární překlad ze zahraničí, kde byl hospitalizován 14 dní pro respirační insuficienci s obrazem bilaterální pneumonie, ARDS (acute respiratory distress syndrom) nejasné etiologie s nutností agresivní umělé plicní ventilace (UPV) s vyšší frakcí kyslíku FiO₂ 0,6–1,0 a iniciálně s pronační polohou. Po залéčení empirickou kombinací antibiotik azitromycin a piperacilin/tazobaktam došlo ke zlepšení klinického stavu pacienta s poklesem zánětlivých markerů. Byla provedena punkční tracheostomie a zahájeno snižování sedace.

Dle anamnézy se pacient léčil na diabetes mellitus II. typu (kombinace gliklazidu a metforminu), hypertenzi (nitrendipin, metoprolol, hydrochlorothiazid a valsartan), hyperlipoproteinemii (atorvastatin a fenofibrát), v primární



Tab. 1. Medikace + laboratorní parametry v séru

	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	Den 5	Den 6
	+ kotrimoxazol	kotrimoxazol	kotrimoxazol	ex		
	+ vorikonazol	vorikonazol	vorikonazol	ex		
	+ meropenem	meropenem	meropenem	meropenem	meropenem	meropenem
	+ moxifloxacin	moxifloxacin	moxifloxacin	ex		
	+ amiodaron	amiodaron	ex			
ALT (0,15–0,75 µkat/l)	0,65	24,42	35,96	26,11	20,55	14,71
AST (0,15–0,85 µkat/l)	0,44	59,30	60,15	26,8	9,71	4,41
GMT (0,1–0,92 µkat/l)	0,96	1,23	1,64	1,77	1,79	1,47
Bilirubin celkový (3,1–21,0 µmol/l)	10,7	12,9	10,8	12,1	-	-
Bilirubin konjugovaný (0,0–4,0 µmol/l)	-	-	4,4	5,0	-	-
Amoniak (18–72 µmol/l)	-	165	161	-	220	174
Urea (2,9–7,5 µmol/l)	11,2	19,4	30,4	27,1	27,2	27,0
Kreatinin (64–104 µmol/l)	107	199	216	179	158	171
eGFR-CKD-EPI 1,00–2,35 ml/s	1,03	0,48	0,44	0,55	0,64	0,58
CRP 0–10 mg/l	220	342	247	155	111	70
PCT 0,00–0,50 µg/l	0,74	0,79	0,60	-	0,47	0,59
Quick (70–130 %)	65,0	57,7	50,5	46,0	57,6	61,5
Quick INR	1,22	1,37	1,49	1,55	1,33	1,27
APTT (24,7–37,1 s)	39,3	45,1	39,9	41,9	35,6	36,0

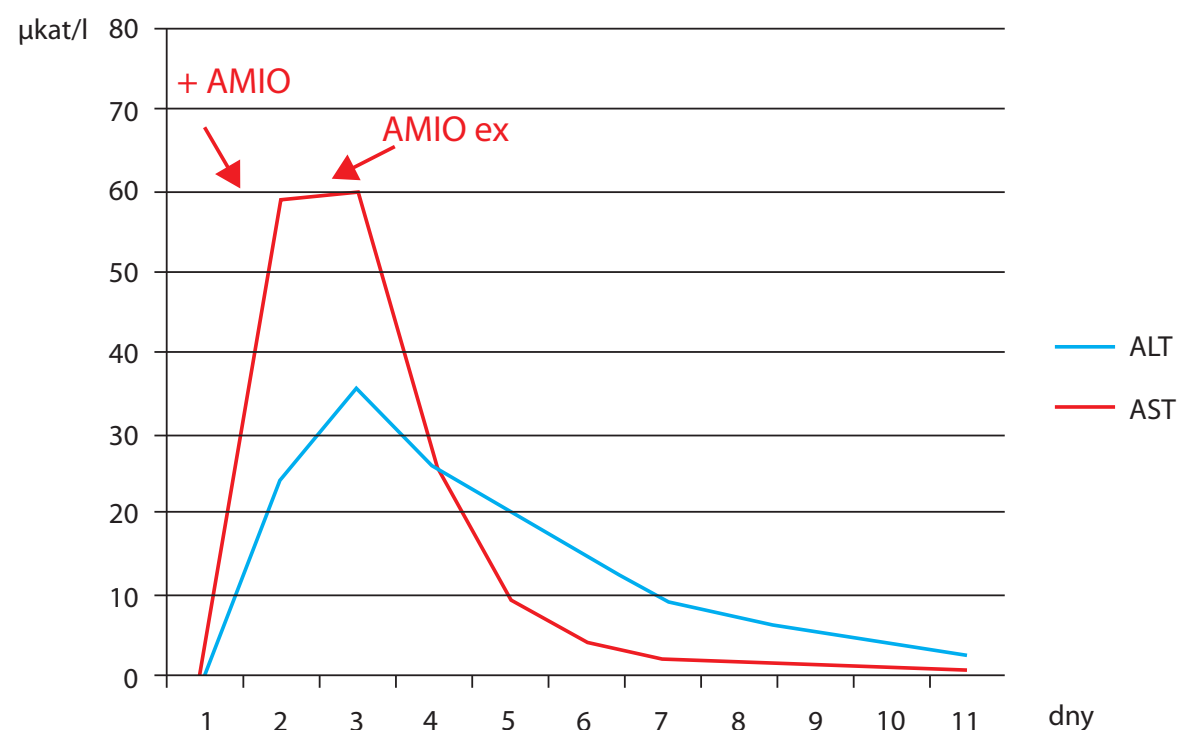
+ – nasazení, ex – vysazení, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GMT – gamaglutamyltransferáza, CRP – C-reaktivní protein, PCT – prokalcitonin, APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test



prevenci užíval kyselinu acetylsalicylovou. V anamnéze byl dále uveden stav po operaci břišní kýly a operaci bérce levé dolní končetiny pro úraz, před 4 lety byla u pacienta provedena koronarografie s normálním nálezem.

Během transportu docházelo u pacienta opakovaně k poklesům saturace krve kyslíkem (SpO_2) bez oběhové deteriorace. Při příjmu na KARIM byl pacient při vědomí, v klinickém obraze dominovala tachypnoe s oxygenační poruchou (SpO_2 88 % při FiO_2 0,6). Na rentgenovém snímku byl patrný obraz městnání v malém oběhu a kardiomegalie, v laboratorních parametrech byla naměřena hodnota markeru kardiálního selhání NT-proBNP 8386,0 ng/l (referenční rozmezí 0–110,0 ng/l). Vzhledem ke stavu kombinovaného respiračního a oběhového selhávání bylo nutno prohloubit analgosedaci kombinací propofol, morfin a dexmedetomidin, navýšit ventilační podporu a následně i podporu oběhu terapií noradrenalinem a dobutaminem. Byly zopakovány mikrobiologické odběry. V průběhu druhého dne hospitalizace došlo k rozvoji sepse, po konzultaci s antibiotickým centrem byla do medikace přidána kombinace antibiotik meropenem, moxifloxacin, kotrimoxazol a antimykotikum vorikonazol. Hemodynamický stav byl komplikován rozvojem fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, proto byla zahájena terapie amiodaronem v kontinuální intravenózní infuzi nejprve v dávce 1800 mg/24 hodin, po 36 hodinách byla dávka snížena na 600 mg/24 hodin kontinuálně. Třetí den po příjmu bylo možno snižovat vazopresorickou a inotropní podporu, nadále však setrvala fibrilace síní s převodem kolem 110 tepů/minutu. Pro nález těžké plicní hypertenze dle echokardiografie (pravá komora s hraniční systolickou funkcí, lehká systolická dysfunkce levé komory) byla zahájena terapie inhalačním oxidem dusným. V laboratorním nálezu došlo k nárůstu zánětlivých parametrů a katabolitů, byl také pozorován

náhlý výrazný vzestup jaterních transamináz a amoniaku (Tab. 1). Břicho bylo nad niveuau, peristaltika byla přítomna. Dle akutní ultrasonografie (USG) břicha byla přítomna hepatomegalie, jinak nález neprokazoval další patologii. Screening virových hepatitid byl s negativním výsledkem. Etiologie hepatopatie byla nejasná, v diferenciální diagnostice byl zvažován polékový původ, případně podíl pravostranného kardiálního selhávání. Z důvodu progresu hepato-renálního selhání byl pacient 4. den hospitalizace napojen na kontinuální eliminační veno-venózní hemodialýzu (CVVHD). Ke korekci tachyarytmie byl přidán beta-blokátor esmolol, což umožnilo vysazení amiodaronu téhož dne večer. Další den byl pacient subfebrilní, nadále kontinuálně analgosedován na UPV, pokračovala CVVHD. Hemodynamicky došlo k verzi na sinusový rytmus, pacient byl na terapii esmololem a nízké dávce noradrenalinu. Břicho bylo pastózní, peristaltika neslyšitelná, v laboratoři byl zaznamenán pokles jaterních transamináz. Byly vysazeny další potenciálně hepatotoxické látky (antibiotikum moxifloxacin a antimykotikum vorikonazol) a nasazeno hepatoprotektivum (silymarin). Během následujících dnů došlo k postupné úpravě jaterních transamináz (Obr. 1). Stav pacienta však dále komplikovaly ataky oběhové nestability, horšící se respirační funkce a extrémní katabolismus i přes adekvátní nutriční podporu. Pro obraz ARDS s progresí do těžké plicní fibrózy (dle výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) byla indikovaná terapie kortikoidy. Po stabilizaci klinického stavu pacienta bylo zahájeno snižování sedace s přechodem na spontánní ventilaci a dekanylace. Spontánní ventilace však byla hraniční s neschopností expektorace, následně došlo k rozvoji bronchopneumonie s nutností rekanylace. Opakovaně byla měněna antibiotická terapie dle výsledků kultivačních vyšetření, klinický stav se

Obr. 1. Pokles sérových hladin ALT a AST

AMIO – amiodaron, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, ex – vysazení, + – nasazení

však nadále horšil s následným rozvojem bilaterální bronchopneumonie v terénu plicní fibrózy. Postupně došlo k progresi orgánových dysfunkcí do obrazu syndromu multiorgánového selhání s vyústěním do zástavy oběhu a smrti pacienta za 2 měsíce od přijetí.

Diskuze

Antiarytmikum amiodaron patří mezi lipofilní látky, kumuluje se v orgánech bohatých na tuk, jako jsou například játra. Jeho chronické užívání bývá často spojeno s převážně asymptomatickým poškozením jater, v ojedinělých případech však může dojít k závažnějším projevům hepatotoxicity. Za

předpokládaný mechanismus vzniku je považována inhibice lysozomální fosfolipázy, uvolnění proteolytických enzymů z abnormálních fosfolipidů, inhibice mitochondriální beta-oxidace mastných kyselin či přímé poškození mitochondrií hepatocytů (3). Histopatologický obraz může zahrnovat fosfolipidózu, Malloryho tělíska, mikro- a makrovesikulární steatózu, zánět, jaterní fibrózu a cirhózu (9).

Hepatotoxicita vzniklá po akutním intravenózním podání amiodaronu má však zcela odlišný charakter. K poškození jater dochází často již během 1. dne (většinou den 1.–3.) po zahájení terapie, kdy je patrný rychlý a výrazný (více než 10násobek referenční hodnoty) vzestup jaterních transamináz (4–6). V menší míře byl popsán také vzestup bilirubinu, alkalické fosfatázy, prodloužení protrombinového času a renální selhání (6–7). Ve většině případů dochází k úpravě jaterních enzymů do fyziologických hodnot během týdne, některé případy však skončily i fatálně (4, 8). Po vyloučení virového původu, při nevýznamném USG nálezu jater (hepatomegalie, pravidelná struktura, bez ložiskových změn, porta i jaterní žíly průchodné) a nepřítomnosti pravostranného srdečního selhávání (jen hraniční dysfunkce pravé komory se zlepšením po terapii oxidem dusnatým) byl u našeho pacienta zvažován polékový původ akutního jaterního poškození. Vzhledem k časové souslednosti podávaných léků se nejvíce pravděpodobnou příčinou hepatorenálního syndromu jevil intravenózně podávaný amiodaron. V den jeho nasazení byl ranní odběr jaterních enzymů bez patologie, elevace sérových transamináz byla zaznamenána hned druhý den ráno s progresí 3. den po nasazení. Třetí den večer byl amiodaron vysazen a již následující den ráno byl v laboratoři patrný pokles hladiny aminotransferáz s úpravou do fyziologických hodnot během několika následujících dnů. Další potenciální hepatotoxické



látky, jako moxifloxacin, kotrimoxazol a vorikonazol byly vysazeny až 4. den, tj. v den, kdy již dle laboratoře docházelo k poklesu sérových hladin jaterních enzymů. Pro kotrimoxazol je typický spíše cholestatický nebo smíšený typ hepatotoxicity, který má vlastnosti lékové alergie nebo hypersenzitivity (10). Hepatotoxicita po azitromycinu je také typicky cholestatická, navíc byl azitromycin podáván již v úvodu hospitalizace v zahraničí (10). Podíl moxifloxacinu a vorikonazolu nelze zcela vyloučit, avšak časová souslednost jejich pravděpodobnost snižuje. Jako poslední možnost, na kterou je třeba pomýšlet, je ciprofloxacin, který byl vysazen v den příjmu. U tohoto chinolonu byl popisován vznik hepatotoxicity i několik dnů po vysazení (10), této příčině však nenasvědčuje rychlá úprava hladin jaterních enzymů během krátké doby.

Přesný mechanismus vzniku hepatotoxicity po intravenózně podávaném amiodaronu není dosud znám. Předpokládá se, že za jaterní poškození není zodpovědný samotný amiodaron, ale polysorbát 80, což je pomocná látka, která slouží k rozpuštění amiodaronu v intravenózní formě. Jako emulgátor by mohl vést k destabilizaci buněčných membrán, a tím k narušení permeability hepatocytů (11). Byla mu připisována také zodpovědnost za E-ferol syndrom u kojenců, pro který je charakteristický výskyt hepatomegalie, splenomegalie, cholestatické žloutenky, renálního selhání a trombocytopenie. Tento syndrom byl spojován s používáním intravenózního přípravku vitaminu E, který obsahoval jako pomocnou látku polysorbát 80 a polysorbát 20 (12). Tuto teorii podporují publikované práce, ve kterých byli pacienti s akutním jaterním poškozením po intravenózní aplikaci amiodaronu převedeni na perorálně podávaný amiodaron s dobrou tolerancí a s odezněním hepatotoxicity (4–6). V jiných pracích vedla opětovná expozice pacientů

intravenózním amiodaronem k akutní hepatotoxicitě (13, 14). Polysorbát 80 má krátký biologický poločas, podléhá rychlé degradaci esterázami v plazmě (15). To by mohlo vysvětlit rychlý návrat laboratorních parametrů k normě po vysazení intravenózně aplikovaného amiodaronu. Polysorbát 80 působí i jako inhibitor P-glykoproteinu (Pgp) a isoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jím vyvolaná inhibice Pgp a CYP3A4 by tak dle některých autorů mohla vést ke zvýšení koncentrace amiodaronu v hepatocytech, a tím k možnosti zvýšení rizika hepatotoxicity (4). Jaiswal a kol. popisují případ akutního jaterního selhání krátce po zahájení terapie intravenózní infuzí amiodaronu s rychlou úpravou klinického stavu pacienta po jeho vysazení (16). Amiodaronový přípravek v tomto případě neobsahoval pomocnou složku polysorbát 80, autoři se tak spíše přiklání k imunologickému mechanismu nebo idiosynkratické reakci (17, 18). Morelli a kol. ve své práci zdokumentovali případ pacienta, u kterého došlo za 36 hodin po zahájení intravenózní aplikace amiodaronu pro srdeční arytmií k akutní hepatopatii. Z důvodu závažné arytmie nebylo možné amiodaron vysadit, dávka byla pouze snížena a i přes pokračující intravenózní aplikaci ve snížené dávce došlo k poklesu sérových hladin jaterních enzymů (19). Terapie amiodaronem byla u našeho pacienta zahájena v průběhu prvních 36 hodin vyšší dávkou než je maximálně doporučovaná (1800 mg/den místo 1200 mg/den). Nabízí se tedy otázka, zda na akutní hepatotoxicitě nemohla mít podíl vyšší úvodní dávka amiodaronu. Akutní hepatotoxicita po intravenózním podání amiodaronu však byla dříve popisována po aplikaci různých dávek, a to od kumulativní dávky 400 mg s průměrnou dávkou 900 mg/den (4). Podíl vyšší úvodní dávky intravenózně aplikovaného amiodaronu na rozvoj hepatotoxicity je u našeho pacienta tedy spíše nepravděpodobný.



Bohužel, sérové koncentrace amiodaronu nebyly stanoveny u pacientů v publikovaných pracích, ani u našeho pacienta.

V diferenciální diagnostice je potřebné odlišit také hypoxií indukované poškození jater, které má podobný klinický a biochemický průběh i histologický nálezn (centrilobulární nekróza), což je velice obtížné. Případy hypoxického poškození jater byly popsány u pacientů s dekompenzovaným chronickým srdečním selháním, akutním kardiálním selháním, exacerbovaným chronickým respiračním selháním a toxickým/septickým šokem (20). Polysorbátu 80 se navíc přičítá hypotenzivní účinek, který by mohl vést ke krátkodobé hypoxii se zhoršením perfuze jater s typickým hypoxickým jaterním poškozením jako nepřímý nežádoucí účinek (4). Také samotná arytmie, pro kterou byl amiodaron indikován, může vést k hemodynamické nestabilitě pacienta, a tím k hypoxickému poškození jater. V popsanych případech amiodaronem

indukované toxicity se tedy mohlo jednat o hypoxické poškození jater (21, 22), které nelze zcela vyloučit ani u námi prezentovaného případu.

Závěr

Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu má výrazně odlišný charakter od poškození jater při jeho chronickém užívání. Většina pacientů v dosud publikovaných případech tolerovala převod na perorální formu. Následná reexpozice intravenózním amiodaronem vedla u některých pacientů ke znovuoobjevení akutní hepatotoxicity, u jiných došlo naopak k regresi hepatopatie i přes pokračování v intravenózní terapii. Zda se jedná pouze o vliv samotného amiodaronu či jeho pomocné látky v intravenózní formě, o důsledek hypoxického poškození jater nebo o kombinaci obou faktorů, není zatím zcela jasné.

LITERATURA

1. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, et al. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017; 161(2): 134–143.
2. McGovern B, Garan H, Kelly E, et al. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. Br Med J (Clin Res Ed). 1983; 287(6386): 175–180.
3. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology. 1989; 9(5): 679–685.
4. Rätz Bravo AE, Drewe J, Schlienger RG, et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. Crit Care Med. 2005; 33(1): 128–134.
5. Lahbabi M, Aqodad N, Ibrahim A, et al. Acute hepatitis secondary to parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. World J Hepatol 2012; 4(6): 196–198.
6. Fonseca P, Dias A, Gonçalves H, et al. Acute hepatitis after amiodarone infusion. World J Clin Cases. 2015; 3(10): 900–903.
7. Grecian R, Ainslie M. Acute hepatic failure following intravenous amiodarone. BMJ Case Rep. 2012; 2012: 1–3.
8. Chan AL, Hsieh HJ, Hsieh YA, et al. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: a case report and literature review. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46(2): 96–101.
9. Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, et al. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. Hum Pathol. 1990; 21(1): 59–67.
10. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [Online]. [20. 2. 2018]. Dostupné z: <http://livertox.nlm.nih.gov>.
11. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? Gut. 1993; 34(4): 565–566.
12. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. Pediatrics. 1986; 78(3): 503–506.
13. Gregory SA, Webster JB, Chapman GD. Acute hepatitis induced by parenteral amiodarone. Am J Med. 2002; 113(3): 254–255.
14. Simon JP, Zannad F, Trechot P, et al. Acute hepatitis after a loading dose of intravenous amiodarone. Cardiovasc Drugs Ther. 1990; 4(6): 1467–1468.
15. van Tellingen O, Beijnen JH, Verweij J, et al. Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metaboli-



tes in mice. Clin Cancer Res. 1999; 5(10): 2918–2924.

16. Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018; 43(1): 129–133.

17. Breuer HW, Bossek W, Haferland C, et al. Amiodarone-induced severe hepatitis mediated by immunological mechanisms. Int J Clin Pharmacol Ther. 1998; 36(6): 350–352.

18. Lu J, Jones AD, Harkema JR, et al. Amiodarone exposure during modest inflammation induces idiosyncrasy-like liver injury in rats: role of tumor necrosis factor-alpha. Toxicol Sci. 2012; 125(1): 126–133.

19. Morelli S, Guido V, De Marzio P, et al. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. Cardiology. 1991; 78(3): 291–294.

20. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 2003; 82(6): 392–406.

21. Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. Isr Med Assoc J. 2011; 13(12): 748–752.

22. Guglin M. Intravenous amiodarone: offender or bystander? Crit Care Med. 2005; 33(1): 245–246.