

Työssä | lääkeinfo

BIRGITTA SALMELA

LKT, kardiologiaan erikoistuva lääkäri, sisätautien erikoislääkäri

JUSSI NIIRANEN

LL, kardiologian erikoislääkäri

MATTI VIITASALO

professori, kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri

HUS, Meilahden sairaala, Sydän- ja keuhkokeskus

Tunnistatko amiodaronin haittavaikutukset?

Amiodaroni on erittäin tehokas, mutta potentiaalisesti toksinen rytmihäiriölääke. Jokaisen potilaita hoitavan lääkärin tulee osata epäillä sen haittavaikutuksia. Niiden hoito ja amiodaronilääkityksen jatkaminen arvioidaan erikoissairaanhoidossa.

Amiodaroni on tehokkain rytmihäiriölääke vaikeiden kammio- ja eteisperäisten takyarytmioiden hoitoon, kun muu rytmihäiriölääkitys ei riitä tai ei sovellu käytettäväksi. Sen tärkein käyttöaihe on kammiotakykardian tai -värinän uusiutumisen estäminen sekä oireisen eteisvärinän estohoito sydänsairaudesta riippumatta.

Suuren riskin potilailla amiodaroni vähentää sydänperäisiä äkkikuolemia 10–19 % (1). Hoito aloitetaan erikoissairaanhoidossa, mutta myöhemmin hoidon seuranta voidaan ohjeistettuna siirtää myös perusterveydenhuoltoon. Amioda-

roni plasmassa saavutetaan sen sijaan vasta noin kahden kuukauden kuluttua.

Amiodaronin eliminaation puoliintumisaika on vastaavasti pitkä (25–100 päivää) pitkäaikaisen käytön jälkeen. Niinpä lääkkeiden yhteisvaikutusta tai amiodaronin haittavaikutusten voimistumista voi ilmetä vielä kuukausia hoidon lopettamisesta. Munuaisten vajaatoiminnassa amiodaronia voidaan käyttää normaaliannoksilla, mutta maksan vajaatoiminnassa lääke on vasta-aiheinen.

Hyvä potilasohjaus on tärkeää, jotta potilas osaa ongelmien ilmaantuessa ottaa ajoissa yhteyttä hoidosta vastaavaan yksikköön. Esitiedot ovat keskeisiä haittavaikutusta epäiltäessä. Poikkeava väsymys (hypotyreoosi, bradykardia, AV-johtumisen häiriö), tykytys (hypertyreoosi, rytmihäiriö), yskä tai hengenahdistus (keuhkotoksisuus), näköoire (silmät), painonlasku (hypertyreoosi), iho-oireet (aurinkoherkkyys, sinisyys, rakkulointi) ja tuntohäiriöt tai lihassheikkous (perifeerinen neuropatia) voivat olla amiodaronin haittavaikutuksia (2–6) (taulukko 1). Turvakoikeiden seurannalla pyritään toteamaan mahdolliset haittavaikutukset jo varhaisvaiheessa (taulukko 2).

Ekg ja rytmihäiriöt

Koska amiodaroni vaikuttaa sinus- ja eteis-kammiosolmukkeisiin, eteisiin, kammioihin ja johtoratoihin, sitä voidaan käyttää lähes kaikkien eteis- ja kammiooperäisten rytmihäiriöiden hoitoon (2). Se pidentää PQ-aikaa ja QT-aikaa (voi liittyä U-aaltoja). QT-ajan pidentyminen lähtötasoon verrattuna 10–20 % ei merkitse toksisuutta vaan kuvastaa lääkkeen farmakologista vaikutusta.

Lääkeaine estää myös kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa käynnistymästä. Siksi tällaista kammiotakykardiaa esiintyy vain harvoin (< 1 %, lähinnä suonensisäisessä käytössä), ellei

Älä keskeytä kammioarytmian hoitoon määrättyä amiodaronilääkitystä konsultoimatta kardiologia.

ronia käytti vuonna 2017 Suomessa noin 4 200 potilasta (www.kela.fi/kelasto).

Käyttöä rajoittavat amiodaronin vaikutuksen hidaskäynnin alkaminen ja vaikutusten poikkeuksellisen hidaskäynnin häviäminen (pitkäaikaisen käytön jälkeen 1–3 kk). Lisäksi amiodaronilla on merkittäviä haittavaikutuksia (2–4,6), jotka riippuvat annoksesta. Siksi hoidossa käytetäänkin pienintä tehokasta ylläpitoannosta (yleensä 100–200 mg päivässä; pienemmät annokset eteis- kuin kammiooperäisissä rytmihäiriöissä).

Amiodaroni sisältää runsaasti jodia ja aiheuttaa jodin kertymistä kudoksiin. Sen vakavimpia, potentiaalisesti letaaleja sivuvaikutuksia ovat rytmihäiriöt, keuhkofibroosi ja hepatiitti. Erityisen tärkeää on todeta keuhkokomplikaatiot, ennen kuin kehittyvät keuhkovaurioita.

Lääke imeytyy hitaasti, ja sen kudoshakuisuus on suuri erityisesti rasvakudokseen. Terapeuttinen vaikutus saavutetaan muutamassa päivässä – kahdessa viikossa. Pitoisuuden vakaa

TAULUKKO 1.

Amiodaronin keskeiset sivuvaikutukset, niiden oireet ja yleisiä hoitolinjoja (3,4).

Jokaisen potilaista hoitavan lääkärin tulisi tunnistaa mahdollinen haittavaikutus ja ohjata potilas erikoissairaanhoidon, joka vastaa sivuvaikutusten arviosta ja hoidosta sekä amiodaronihoidon jatkamisesta. Amiodaronilääkityksen lopetuksesta tulee aina konsultoida kardiologia, erityisesti jos käyttöaiheena on ollut kammioarytmioiden esto.

Kohde-elin	Haitta ja yleisyys	Oireet	Löydös	Hoito
Iho	Aurinkoherkkyys (25–75 %) Pigmentaatio (< 10 %) (palautuva)	Ihon punoitus, palaminen Sinertävä/ harmahtava ihonväri	Punoitus Nenä ja poskipää	Aurinkosuojaus Lääkitys voi jatkua oireettomalla
Kilpirauhanen	Hypotyreoosi (4–22 %) Hypertyreoosi (2–12 %) (tyreotoksikoosi)	Bradykardia, kylmänsieto ja aktiivisuus ↓, paino ↑ Rytmihäiriöt, angina pectoris, sydämen vajaatoiminta, paino ↓	TSH ↑ T ₄ v, T ₃ v ↓ TSH ↓ T ₄ v, T ₃ v ↑ (TPOAb, TSHRAb)	Amiodaronilääkityksen lopetus tai L-tyroksiinihoito Amiodaronilääkityksen lopetus, glukokortikoidi, tyreostaatti (joskus kilpirauhasen poisto)
Maksa	ALAT > 2 x normaalin yläraja (15–30 %) Akuutti hepatiitti	Oireeton Maksan toimintahäiriö	ALAT, Bil, AFOS	Annoksen pienentäminen Jos ALAT > 3 x normaalin yläraja tai todetaan akuutti tai krooninen hepatiitti: amiodaronilääkityksen lopetus
Keuhkot	Krooninen hepatiitti (< 3 %) Interstitiaalinen pneumoniitti	Hepatomegalia, kellerrys Kuiva yskä, hengenahdistus, kuumeilu, pleurakipu, väsymys	Eosinofiilit + maksabiopsia Toimintakokeet Thorax, HRTT	Amiodaronilääkityksen lopetus Glukokortikoidi
Silmät	Kryptogeeninen organisoituvaa keuhkokuume Haloilmiö (< 5 %) Sarveiskalvon mikrokertymät (> 90 %) Optikusneuropatia (< 1 %)	Ks. yllä, muistuttaa bakteerin aiheuttamaa keuhkokuumetta Yleinen, erityisesti pimeällä Kirkkaassa valossa värikehiiä tai näön hämärtymistä Voi edetä sokeutumiseen	Thorax, HRTT (biopsia) Silmä lääkäriin arvio	Kuten yllä Lääkitys voi jatkua Kuten yllä Lääkityksen lopetus
Keskushermosto (3–30 %)	Ataksia, parestesia, perifeerinen polyneuropatia	Vapina, tuntohäiriö, muistihäiriö, uni-häiriö	-	Usein annosriippuvaisia, pääosin korjautuvia

TSH = tyreotropiini; T₄v = vapaa tyroksiini; T₃v = vapaa trijodityroniini; TPOAb = tyreoidaaperoksidaasi, vasta-aineet; TSHRAb = TSH-reseptori, vasta-aineet; HRTT = keuhkojen ohutleikketietokonetomografia

KIRJALLISUUTTA

- 1 Sim I, McDonald KM, Lavori PW ym. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997;96:2823–9.
- 2 Toivonen L, Viitasalo M. Amiodaroni: tehokkain ja ongelmallinen rytmihäiriölääke. *Duodecim* 1990;106:1352–61.
- 3 Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JJ Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med* 2016;129:468–75.
- 4 Roberts M. Clinical utility and adverse effects of amiodarone therapy. *AACN Adv Crit Care* 2010;21:333–8.

taustalla ole muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai vaikeaa elektrolyyttihäiriötä (2–4).

Sinusrytmiä amiodaroni hidastaa aina. Tällöin beetasalpaajan annos puolitetaan tai tarvittaessa sen käyttö lopetetaan. Amiodaroni voi myös aiheuttaa toisen tai kolmannen asteen AV-katkoksen. Tällöin sen käyttö lopetetaan tai potilaalle asennetaan tahdistin hidasyöntisyyden hoitoon. Amiodaronilääkityksen aikana voi joskus esiintyä uusia rytmihäiriöitä tai rytmihäiriöt saattavat vaikeutua. Silloin on arvioitava, onko kyseessä lääkkeen tehottomuus vai lääkkeen proarytmisen vaikutus.

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat amiodaronin yleisimpiä haittavaikutuksia, joita todetaan

n. 15–20 %:lla potilaista. Vajaatoiminta on yleisempää kuin liikatoiminta (taulukko 1) (3,5).

Hoidon alussa tyreotropiinin (TSH) ja vapaan tyroksiinin (T₄v) pitoisuudet voivat ohimenevästi suurentua ja vapaan trijodityroniinin (T₃v) pitoisuus pienentyä, mutta uusi tasapaino saavutetaan kolmen kuukauden kuluessa. Amiodaroni estää tyroksiinin muuttumista T₃v:ksi, ja siksi T₄v-pitoisuus pyrkii suurenemaan kolmella potilaalla neljästä. Potilas on yleensä eutyreoottinen, vaikka T₄v olisikin lievästi koholla. Kliininen hypotyreoosi hoidetaan tyroksiinilla, ja amiodaronilääkitystä voidaan tarvittaessa jatkaa.

Amiodaronin aiheuttama tyreotoksikoosi voi olla destruktiivinen tyreoidiitti (yleisempi; kilpirauhashormoneita vapautuu muuten normaalisti toimivasta rauhasesta) tai jodikuorman

TAULUKKO 2.

Suosittelut seurantakokeet amiodaronihoidon aikana.

Verikokeiden seuranta puolivuositain ensimmäisen vuoden jälkeen, jos hoito on toteutunut ongelmitta. Verenkuva kannattaa tarkistaa potilailta, joilla on antikoagulaatiohoito. Lievästi poikkeavat kilpirauhasarvot on syytä kontrolloida esimerkiksi 1–3 kk:n kuluttua ja 3 kk hoidon lopettamisesta.

Mukailtu kirjasta Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J ym. toim. Kardiologia. 3., uudistettu painos 2016. Kustannus Oy Duodecim.

Tutkimus	Aloitus	1 kk	3 kk	6 kk	12 kk	Jatko	Oireet
EKG (bradykardia, QT, AV-katkos)	X	X	X	X	X	12 kk	X
Keuhkojen toimintakokeet	X				X	12 kk	X
Sydän-keuhkokuva	X						X
Keuhkojen tietokonetomografia							X
Kilpirauhanen (TSH, T ₄ , T ₃)	X		X	X	X	6 kk	X
Maksa (ALAT, AFOS, Bil)	X	X	X	X	X	6 kk	X
Lipidit (Kol, trigly, LDL, HDL)	X				X	12 kk	X
Elektrolyytit, kreatiniini							
(hypo- tai hyperkalemia)	X		X	X	X	6 kk	X
Silmälääkäri							X

- Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012;35:340–8.
- Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791.
- Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L ym. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug-Safety* 2010;33:539–58.
- Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009;16:43–48.

vaurioittaman kilpirauhasen hypertyreosia tai näiden sekamuoto. Oireita saattaa olla vaikea tunnistaa, koska amiodaronin beetasalpaajavaikeus vaimentaa liikatoiminnan oireita.

Varfariinin käytön yhteydessä hypertyreosissa esiintyy INR-arvojen nousua. Tyreotoksikoosi voi olla jopa henkeä uhkaava. Kun potilaalla on tyreotoksikoosi, amiodaronihoito lopetetaan ja konsultoidaan kardiologia rytmihäiriön, etenkin kammiooperaatioiden rytmihäiriöiden jatkohoidosta. Liikatoiminnan edellyttämän hoidon arvioi aina endokrinologi.

Keuhkotoksisuus

Amiodaronin vakavimpia haittavaikutuksia on sen keuhkotoksisuus. Keuhkovaurioita esiintyy arviolta 1–5 %:lla lääkkeen käyttäjistä (3,6–8). Hoitoon liittyy sekä suoria sytotoksisia että immunologisia keuhkoreaktioita. Tyypillisiä oireita ovat kuiva yskä, hengenahdistus, rasiutuksessa ilmenevä hengenahdistus ja joskus kuumeilu ilman paikallistavaa oiretta. Interstitiaalinen pneumoniitti on tavallisin melko hyväennusteinen amiodaronin aiheuttama keuhkoreaktio (taulukko 1).

Keuhkovaurion epäily varhaisessa vaiheessa, amiodaronihoidon keskeytys ja 4–12 kuukauden kortisonihoito (40–60 mg prednisonia pie-

nenevin annoksin) ovat hoidon kulmakiviä. Amiodaronilääkityksen aloittamista uudelleen ei suositella.

Keuhkovauriolla altistavat suuri kumulatiivinen annos, yli 60 vuoden ikä, mahdollisesti aiempi keuhkosairaus – erityisesti keuhkofibroosi (pienentynyt keuhkoreservi) – ja rintakehän alueen kirurgia.

Keuhkovaurio voi ilmaantua jo parin viikon kuluttua hoidon alusta, mutta tavallisesti vasta kuukausien tai jopa vuosien hoidon jälkeen. Keuhkovaurioiden kehittymistä ei voida ennustaa keuhkofunktio tutkimuksilla, eivätkä muutokset ole spesifisiä amiodaronin keuhkotoksisuudelle. Keuhkovauriota on kuitenkin epäiltävä, jos keuhkofunktio heikentyy merkittävästi.

Keuhkovaurion diagnostiikka ja hoito kuuluvat keuhkolääkärille, mutta haittaa epäiltäessä korostuu avoterveydenhuollon valppaus.

Keuhko-oireita tai keuhkokudoksen vaurioon viittaavia keuhkofunktio tutkimustuloksia selvitetessä diagnostiikka pohjaa muiden syiden, kuten infektion, reumasairauden, keuhkoembolian ja sydämen vajaatoiminnan sulkemiseen pois. Tapauskohtaisesti tutkitaan mm. valkosolujen erittelylaskenta (eosinofiilit voivat olla koholla eosinofiilisessa keuhkokuumeessa), tulehdusarvot, BNP (plasma brain natriuretic peptide) tai proBNP, keuhkokuva (uudet retikulaariset mattalasmaiset tai sekamuotoiset tiivistymät), keuhkojen ohutleike TT (HRTT) ja keuhkofunktio tutkimusten tulokset (epäspesifinen restriktio ja diffuusio-kapasiteetin pienentyminen). Bronkoalveolaarinen lavaatio (BAL) on tarpeen, jos diagnoosi on epävarma tai halutaan sulkea pois muita syitä.

Muut vaikutukset

Amiodaronihoitoon liittyy maksan sekä akuutin (jopa harvinaisen fataalin toimintavajauksen) että kroonisen toimintahäiriön riski alle 3 %:lla (3,4) (taulukko 1). Hoidon alussa maksa-arvot suurenevat lievästi ja ohimenevästi melko usein. Maksan toimintahäiriön merkit ovat monesti lieviä ja palautuvat yleensä, kun amiodaronilääkitys on lopetettu.

Pitkäaikaisessa käytössä pieniannoksisen amiodaronin maksatoksisuus ja gastrointestinaaliset sivuvaikutukset ovat verrattavissa lumentäyttöön (3,6). Osalla potilaista lääkitys suu-

TAULUKKO 3.

Amiodaronin keskeisimmät muiden lääkkeiden metaboliaan kohdistuvat estovaikutukset, joiden takia toisen lääkkeen vaste tehostuu.

Metaboliareitti	Lääkeaine	Seuraus	Toimenpide
CYP 2C9	Varfariini	Varfariinin teho voimistuu, verenvuotoriski	Varfariinin annoksen pienentäminen (annoksen suurentaminen amiodaronilääkityksen loputtua) → tehostettu INR-seuranta!
	Fenytoiini	Fenytoiinin yliannostusriski, neurologiset oireet	Fenytoiinin annoslasku (pitoisuus) tarvittaessa
CYP 3A4	Siklosporiini	Siklosporiinipitoisuus suurenee	Siklosporiinin annoksen pienentäminen
	Statiinit	Simva-, atorva- ja lovastatiinin pitoisuus, lihastoksisuus +	Annoksen pienentäminen / ei CYP 3A4:n kautta metaboloituva statiini (pravastatiini)
P-glykoproteiinin substraatit	Digoksiini	Digitalispitoisuus ↑, bradykardia, AV-johtumishäiriö	Annoksen pienentäminen / digitalislääkityksen lopettaminen
	Dabigatraani	Dabigatraanipitoisuus ↑, vuotoriski	Annoksen pienentäminen / vaihto toiseen antikoagulanttiin

rentaa myös seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia sekä kreatiniiniarvoa.

Keskeiset yhteisvaikutukset

Amiodaronilla on useita merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Se voi estää toisen lääkeaineen metaboliaa, jolloin toisen lääkeaineen vaste voimistuu (taulukko 3). Erityisesti varfariinin annostarve vähenee n. 25 %, kun hoito amiodaronilla aloitetaan. Amiodaronilla hoidettavien potilaiden tulee lisäksi välttää mm. fluorokinoloneja. Amiodaronilääkitystä aloitettaessa ja lopetettaessa on tihennettävä varfariinin annosvasteen seuranta INR-mittauksin annostarpeen muuttuessa.

Toisaalta amiodaronin oma aineenvaihdunta voi estyä. Tällöin amiodaronin vaste voimistuu ja sivuvaikutusten riski suurenee merkittävästi, jos potilas käyttää esimerkiksi CYP 3A4:n (greippimehu, HIV-proteaaasin estäjät, makrolidit, konatsoliryhmän sienilääkkeet) ja CYP 2C8:n (trimetopriimi, gemfibrotsiili) estäjiä.

Rytmihäiriöriskin vuoksi myös kaliumpitoisuus on pidettävänä normaalina hypokalemialle

altistavia lääkkeitä käytettäessä (diureetit, systeemiset kortikosteroidit ja mineralokortikoidit) (2–4).

Lopuksi

Amiodaronin käyttö edellyttää säännöllistä seuranta hoidon turvallisuuden varmistamiseksi. Myös yleislääkärin tulee tarkistaa yhteisvaikutukset ja osata epäillä amiodaronin mahdollista haittavaikutusta. Tällöin on konsultoitava erikoislääkärinä ja herkästi ohjattava potilas erikoissairaanhoidon. Erityisesti kammioarytmian hoitoon määrättyä amiodaronilääkitystä ei tule keskeyttää konsultoimatta kardiologia. Potilaat on ohjeistettava hyvin amiodaronin haittavaikutuksista. Turvallisen lääkehoidon varmistamiseksi heille on nimettävä hoidosta vastaava taho. ●