

HISTORIEN OM AMIODARON ("MEN ROCAMBOLE VAR IKKE DØD")

*Eivind S. Platou og Knut Gjesdal, Pacemaker- og ICD-senteret,
Oslo universitetssykehus Ullevål*

Amiodaron ble utviklet i Belgia og i 1961 lansert som et middel mot angina pectoris (det har kalsiumblokkerende og antiadrenerg effekt). Bramah Singh tok sin doktorgrad i Oxford hos farmakologen Vaughan Williams og påviste en antiarytmisk effekt forskjellig fra den man kjente fra før, i det aksjonspotensialet ble forlenget (1). Noe senere lanserte Vaughan Williams sin klassifikasjon for antiarytmiske effekter, der amiodaron ble plassert i klasse III (2). Senere har man erkjent at amiodaron har multiple effekter: Na⁺-kanalhemning bremser ledningshastigheten (klasse I-effekt), non-kompetitiv α - og β -reseptorblokade gir klasse II-effekt, hemning av K⁺-kanaler forlenger aksjonspotensialet (klasse III) og en mild Ca⁺⁺-kanalhemning gir klasse IV-effekt (3). I

Argentina forsøkte Mauricio Rosenbaum amiodaron på arytmi-pasienter og skrev en begeistret rapport (4) som startet en utstrakt klinisk bruk.

Amiodaron ble raskt populært fordi medisinen er virksom mot nesten alle arytmier. Men bivirkningene dukket snart opp: pigmentnedslag i cornea (som vi nå bryr oss lite om), overfølsomhet for UV-stråling, både A og B (maksimal solfaktorbeskyttelse), blålig misfarging av huden, thyreoideaproblem på grunn av jodinnholdet (minst årlig kontroll), og den sjeldne, men fryktede fibroserende alveolitt (utredning ved lungeproblemer). Videre er fordelingsvolumet for amiodaron mer enn 1000 liter fordi det lagres i fettvev og cellemembraner, og det gir eliminasjonstid på flere måneder. Med referanse til den kalde krigens "better red than dead" sa man "better blue than dead". På 1980-tallet

overtok derfor klasse I-antiarytmika mye av arytmi-markedet, inntil deres evne til å utløse livstruende proarytmier ble avdekket (4,5). På 90-tallet kom så amiodaron tilbake fordi alvorlige proarytmier forekom i langt mindre grad enn med andre antiarytmika. På denne tiden var ICD-implantasjon et stort inngrep, og apparatene ga ofte uberettigede sjokk og hadde kort levetid. Man skulle som regel ha overlevd to hjertestans før ICD var aktuelt. Fra årtusensskiftet av har imidlertid ICD blitt et utmerket behandlingstilbud som gir vesentlig bedret overlevelse, og amiodaron ble trengt tilbake til å være adjuvant behandling hos ICD-pasienter som har hyppige arytmier.

Det viktigste indikationsområdet som står igjen for amiodaron i dag, er sekundærprevensjon av atrieflimmer med doser på 200 mg/dag eller mindre, ofte for en begrenset periode. Behandlingen er nyttig i ventetiden før kateterablasjon og i de første månedene etter, og noen flimmerpasienter kan gå i årevis med riktig lave doser uten besvær. Dronedaron kom nylig som en etterlengtet slektning av amiodaron med færre bivirkninger og rask eliminering, men mindre effekt. Dessuten bidrar forskrivningsbegrensninger og sikkerhetsproblemer i form av noen tilfeller av levernekrose til at amiodaron fortsatt forsvaret sin plass på terapirepertoaret.

Pasientene må imidlertid følges nøye opp hos spesialist og hos en velinformert fastlege. Både Felleskatalogens tekst og pakningsvedlegget blir kompliserte. Vi laget sammen med Otto Orning og Knut Rasmussen et lite sett informasjonsbrosjyrer for ca. 15 år siden, og disse ble utgitt av



Sanofi-Aventis. Firmaet har ikke lenger lov til å distribuere disse fordi de ikke oppfyller kravene for legemiddelinformasjon. Vi har derfor valgt å trykke opp en lett oppdatert versjon av disse brosjyrene i regi av Pace-maker- og ICD-senteret på OUS Ullevål. Faksimile er tatt med her, og pdf-versjon er lagt ut på www.hjerte.no (www.hjerte.no/id/170810.0). Vi mener disse brosjyrene gir en praktisk, hensiktsmessig og mindre skremmende informasjon om medikamentet. Vår konklusjon er at ved riktig bruk er amiodaron som behandlingsform ennå ikke død (6).

Litteratur

1. Singh BN, Vaughan Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal

drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1970;39:657-679

2. Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B*, 1975;1:115-38
3. van Erven L, Schallig MJ. Amiodarone an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart* 2010;96:1593-600
4. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976;38:934-44
5. Platou ES, Orning OM, Amlie JP. Arytmier utløst av antiarytmika - torsades de pointes. *Tidsskr Nor Lægefor* 1987;107:1899-1901
6. Gjesdal K. Amiodaron (Cordarone): fortsatt en nyttig hjertemedisin. *Tidsskr nor Lægefor* 2008;128:1532-3

Interessekonflikt: KG har mottatt konsulent-, forelesnings- eller prosjekthonorar fra Astra-Zeneca, Meda, MSD, Nycomed, Pfizer, Sanofi-Aventis. ■



Oslo universitetssykehus HF

Ullevål sykehus

0424 Oslo

Sentrallbord: 02770

Hjertemedisinsk avdeling

Pacemaker- og ICD-senteret

Til deg som bruker CORDARONE

Du får nå Cordarone for å beskytte hjertet mot rytmeforstyrrelser. Medisinen har en del spesielle egenskaper og bivirkninger, men alt i alt er det en god medisin for dem som trenger den.

For at medisinen skal virke så effektivt og så raskt som mulig, må den gis med en høy startdose, som etter noen dager eller uker trappes ned til en lavere vedlikeholdsdose. I oppladningsfasen kan det forekomme en del bivirkninger som senere blir borte når dosen reduseres, f.eks. kvalme, uvelhet, hodepine, slapphet og svimmelhet.

Ettersom det har vært en viktig grunn til å starte med Cordarone, er det viktig at du ikke endrer dosen uten å snakke med sykehuset/forskrivende lege/fastlegen om det. Grapefruktjuice vil øke Cordaronemengden i kroppen, og bør unngås.

Under den videre bruk av medisinen kan det forekomme bivirkninger som du må være oppmerksom på:

Hud – soling

De aller fleste som bruker Cordarone, blir overfølsomme for sollys. Du må regne med å reagere lett på sollys både direkte, reflektert fra sne/vann og til og med sollys som har passert gjennom en glassrute. Huden vil på grunn av medisinen reagere både på ultrafiolett og synlig lys. Du vil ikke være tilstrekkelig beskyttet av "vanlig" solkrem, selv med faktor 15. Du bør derfor unngå unødig solesponering. Gå med lette, dekkende klær og evt. solhatt i stedet for med bar overkropp/shorts. Du bør bruke en solkrem med fysisk filter (titan- eller sinkoksyd). Ved solesponering uten beskyttelse vil du lett bli solbrent, og på lengre sikt vil det kunne oppstå gylden eller blålig misfarging av huden.

Øyne

Alle som bruker Cordarone vil få litt avleiring av medisinen på hornhinnen. Hos enkelte kan dette gi litt skimmer i motlys (blendingseffekt). Denne bivirkningen er helt ufarlig og vil ikke



skade synet. Er det plagsomt, kan evt. kunstig tårevæske (fås på apotek uten resept) lindre ved å vaske bort litt av avleiringen. Kontroll hos øyelege er bare nødvendig ved mye plager.

Stoffskifte

Medisinen inneholder jod og vil i noen tilfeller påvirke produksjonen av stoffskiftehormonet (thyroxin). Det kan utløse både høyt og lavt stoffskifte. Skulle du merke økt varmefølelse, uro, skjjelving, slapphet, eller motsatt tretthet eller frossenhet, bør du kontakte din lege. Blodprøver for stoffskiftet bør kontrolleres årlig.

Nervesystem

Cordarone kan av og til gi plager som skjjelving, hodepine og svimmelhet. En doseendring kan bedre på begge, men du må kontakte din lege først. Som nevnt kan det i startfasen av og til forekomme symptomer som kvalme, uvelhet, hodepine og svimmelhet, sjeldnere ved vedlikeholdsdose.

Lunger

Cordarone kan en sjelden gang gi lungeplager som trenger behandling. Skulle du derfor få hoste, bli tung i pusten eller få uforklart feber, er det viktig at du snarest blir undersøkt av din lege for dette. Ikke glem å si fra til legen at du bruker Cordarone. Bivirkningen kan være alvorlig, men går som regel fort over med behandling etter at du har sluttet med medisinen. En røntgenundersøkelse (CT av lungene) og en spesiell lungeundersøkelse på sykehuset kan avgjøre om plagene skyldes medisinen.

Andre medisiner

Cordarone kan påvirke effekten av andre medisiner, slik at legen din må få beskjed om alle medisiner du bruker. Det gjelder særlig blodfortynnende medisin (Marevan) og blodtrykks/angina medisin som betablokkere og noen kalsiumblokkere og lipidsenkende medisiner.

Dette kan høres mye ut, men bortsett fra overfølsomheten for sollys, vil de færreste få bivirkninger av medisinen. Alt i alt er ikke bivirkningene hyppigere enn for andre medikamenter mot hjerterytmeforstyrrelser. Men fordi medisinen forblir lengre i kroppen og man ofte på grunn av hjertesykdommen ikke bør slutte med den, er det viktig at man er oppmerksom på bivirkningene.

Cordarone (amiodaron) - en orientering til behandlende primærlege

Cordarone (amiodaron) er det mest potente antiarytmiske medikament vi har. Virkningsprofilen er kompleks, men behandlingsresultatet er som regel at tachykardier vil bremses eller ikke lenger forekomme. Medisinen har imidlertid bivirkninger som gjør at den gjerne brukes som en siste utvei.

Amiodaron virker hemmende på natriumkanalene, som de klassiske antiarytmika (kinidin, lidokain: klasse I effekt i Vaughan-Williams' system). Dette bremser cellenes ledningshastighet og øker deres refraktærperiode. Amiodaron bremser også det sympatiske nervesystem (klasse II effekt), påvirker kaliumkanalene (forlenger aksjonspotensialet, klasse III-effekt) og endelig bremses kalsiumkanalavhengige prosesser (klasse IV-effekt).

Bivirkninger:

Hudproblemer

Fotodermatitt er vanligste plage. Pasientene blir lett solbrente, også av lys som har passert et glassvindu, og de må bruke solfaktor > 20 med både UV-A og UV-B filter (helst krem med fysisk solfilter, dvs. titan- eller sinkoksyd) samt unngå unødvendig solesponering.





Lungeproblemer

Fibroserende alveolitt er den alvorligste bivirkningen, som kan være dødelig. Ved dyspnoe og/eller uforklart feber må HR-CT av thorax kontrolleres, evt. alveolær gassdiffusjon. Ved mistanke om alveolitt må amiodaron seponeres og steroider evt. gis. Pasienten må utredes ved sykehus.

Thyreoideproblemer

Molekylet inneholder mye jod som akkumuleres i thyreoidea og kan utløse så vel hyper- som hypothyreose. TSH må kontrolleres under behandlingen; T₄ vil som regel stige litt fordi omdannelsen til det mer aktive T₃ bremses.

Proarytmi

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

Andre bivirkninger

Ikke sjelden sees økning av leverenzymaktivitet (ca. 2 x øvre normalområde kan aksepteres), eller pasientene kan få gastrointestinale eller nevrologiske bivirkninger (som tremor, hodepine, polynevit og muskelsvakhet). I øynene kan cornea-nedslag gi fargeringer rundt lyskilder. Dette er harmløst og reversibelt, og kan avhjelpes med kunstig tårevæske.

Interaksjoner

Det er interaksjoner med andre medikamenter som warfarin (økt antikoagulasjon) eller betablokkere og kalsiumblokkere (forsterket blokade), statiner, digoksin (økt digitalisvirkning), samt legemidler som metaboliseres via CYP 3A4. Grapefruktjuice vil øke amiodaronspeilet. Under oppstart av amiodaron må INR kontrolleres hyppigere, og som regel må Marevan-dosen reduseres. Ved avslutning av amiodaron vil Marevan-behovet stige langsomt.

Pasientene må ha fast oppfølging hos primærlege, samt én – to årlige kontroller hos spesialist. Vi anbefaler lab-kontroll etter 1 måneds behandling, og senere

- TSH måling årlig
- ASAT og GT årlig
- EKG årlig
- Rtg. thorax årlig

Dosering

Oppladningsdose for Cordarone er ved ventrikkelarytmi 800 – 1600 mg daglig i én til tre uker. Oppladningsdosen kan med fordel deles opp på flere doser, tatt sammen med mat. Bivirkninger fra fordøyelsen er det pasienten merker mest under oppladningen.

Ved adekvat rytmekontroll kan dosen reduseres til 600 – 800 mg daglig for én måned før nedtrapping til 400 mg daglig. Ved ventrikkelarytmier har doser under 400 mg daglig usikker effekt, mens man ved for eksempel atrieflimmer kan ha effekt med doser ned mot 50 – 100 mg daglig.