

Άμιωδαρόνη και όφθαλμός. Στὸ μίτο τῆς Ἀριάδνης.

Κωνσταντῖνος Θ. Κυρατζόγλου

Χειρουργός Ὀφθαλμίατρος, Royal Eye Unit, King upon Thames Hospital, United Kingdom

Θρασύβουλος Κ. Κυρατζόγλου

Καρδιολόγος, Κομοτηνή

Η άμιωδαρόνη, άνθισταμένη στη δοκιμασία του χρόνου, έξακολουθεῖ νά συνιστᾶ τὸ άντιαρρυθμικὸ έξκλογῆς, ἰδίως σὲ άπειλητικές γιὰ τὴ ζωὴ κοιλιακὲς άρρυθμίες. Ὅμως, οἱ άνεπιθύμητες έξδηλώσεις της άπὸ τοὺς όφθαλμοὺς άνησυχοῦν τὸν πάσχοντα καὶ προβληματίζουν τὸν θεράποντα. Οἱ έναποθέσεις στὸν κερρατοειδῆ συνιστοῦν τὸ πιὸ συχνὸ συνοδὸ εὔρημα - κατὰ έπίφαση κακό, ποὺ άδικαιολόγητα διεγείρει φόβο καὶ άνακόπτει τὴν άγωγή. Ὡστόσο, μιὰ κλινικὴ βινιέτα έρχεται νά έξτυλίξει τὸ κουβάρι γιὰ νά άποκαλύψει τὴν έλλοχεύουσα ὄντως άπειλή, ποὺ ένδεχομένως παρορᾶται.

Παρουσίαση περιστατικοῦ

Ἄνδρας ἡλικίας 70 έτῶν παραπέμπεται άπὸ τὸν θεράποντα καρδιολόγο του γιὰ όφθαλμολογικὴ έξτίμηση, λόγω αίφνίδιας μείωσης τῆς ὄρασης.

Στὸ άτομικὸ άναμνηστικὸ περιλαμβάνονται άρτηριακὴ ὑπέρταση τρίτου σταδίου άπὸ δεκαπενταετίας, διαταραχὴ ὁμοιοστάσης τῆς γλυκόζης (γλυκόζη αίματος νηστείας σὲ έπανειλημμένες μετρήσεις >100 καὶ <126 mg/dl) άπὸ διαιτίας καὶ σοβαρὴ διαταραχὴ τοῦ καρδιακοῦ ρυθμοῦ (δύο έπεισόδια μὴ έμμένουσας κοιλιακῆς ταχυκαρδίας παρατεταμένης διάρκειας, μέχρι 30 sec τὸ καθένα) πρὸ έξαμήνου.

Ὁ άσθενῆς ὑποβάλλεται άπὸ έξαμήνου σὲ άγωγή μὲ έπροσαρτάνη 600 mg, ὕδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, νιφεδιπίνη (CR) 30 mg, νεμιποβόλη

10 mg καὶ άμιωδαρόνη 100 mg, ἡμερησίως, μετὰ τὴν άρχικὴ δόση έφόδου.

Καρδιολογικὴ έξτίμηση

Κλάση I κατὰ NYHA. Καρδιακοὶ τόνοι φυσιολογικοί. Δέν διαπιστώνονται έπιπρόσθετοι τόνοι καὶ φυσήματα. Πνεύμονες έλεύθεροι ρόγχων. Ἀρτηριακὴ πίεση 130/80 mm/Hg. Ρυθμὸς φλεβοκομβικὸς μὲ συχνότητα 65 b/min. QTc, QT διορθωμένο ὡς πρὸς τὴ συχνότητα, 450 msec, στὸ ἠλεκτροκαρδιογράφημα.

Ἐπετροφία άριστερῆς κοιλίας (πάχος μεσοκοιλιακοῦ διαφράγματος 13mm) μὲ φυσιολογικὸ κλάσμα έξωθήσεως (55-60%), στὸ ὑπερηχοκαρδιογράφημα.

Κοιλιακὲς έξτακτες συστολές, μονοεστιακές, λιγότερες άπὸ 30 άνὰ ὠρα (grade I κατὰ Lown and Wolf grading system), στὸ Holter 24ώρου.

Ὀφθαλμολογικὴ έξτίμηση

Ὁ άσθενῆς άναφέρει αίφνίδια έξασθένηση τῆς ὄρασης άπὸ 24ώρου, ἡ ὁποία έγινε άντιληπτὴ κατὰ τὴν πρωινὴ έγερση. Ἡ ὀπτικὴ ὀξύτητα εἶναι 1/10 στὸν δεξιὸ όφθαλμὸ καὶ 10/10 στὸν άριστερό. Ἡ ένδοφθάλμια πίεση εἶναι έντός τῶν φυσιολογικῶν ὀρίων. Κατὰ τὴ βιομικροσκοπηση τοῦ δεξιοῦ όφθαλμοῦ προκύπτουν κερρατοειδικὲς έναποθέσεις, διαταραχὴ τοῦ κεντρομόλου σκέλους τοῦ κορικοῦ άντανακλαστικοῦ (θετικὸ RAPD) καὶ έξοίδηση τῆς ὀπτικῆς θηλῆς. Ἡ έξέταση τῶν

ὀπτικῶν πεδίων ἀναδεικνύει κατώτερο ἔλλειμμα. Καὶ ἡ ἐξέταση μὲ τοὺς ψευδοἰσοχρωματικούς πίνακες τοῦ Ishihara ἀποβαίνει παθολογική γιὰ τὸν διαχωρισμὸ ἐρυθροῦ-πράσινου χρώματος.

Ἀπὸ τὸν ἀριστερὸ ὀφθαλμὸ δὲν προκύπτουν παθολογικὰ εὐρήματα πέραν τῶν κερατοειδικῶν ἐναποθέσεων.

Συζήτηση

Ἡ ταυτοποίηση σύμπλοκης κοιλιακῆς ἀρρυθμίας (grade IVb κατὰ Lown and Wolf grading system) πρὸ ἐξαμήνου, παρὰ τὴ λήψη τῆς μέγιστης δόσης νεμιποβολόλης, ἐνὸς β-ἀδρενεργικοῦ ἀποκλειστῆ τρίτης γενιᾶς, ἐπέβαλε ἐνίσχυση τῆς ἀντιαρρυθμικῆς ἀγωγῆς, μὲ προσθήκη ἀμιωδαρόνης. Ἀντιαρρυθμικὸ τῆς κατηγορίας III (κατὰ Vaughan Williams' classification), ἡ ἀμιωδαρόνη παρατείνει τὸ καρδιακὸ δυναμικὸ ἐνέργειας καὶ καταστέλλει σὲ μεγάλο ποσοστὸ τόσο κοιλιακὰ ὅσο καὶ ὑπερκοιλιακὰ ἀρρυθμίες. Σύμφωνα μὲ τὰ ἰσχύοντα guidelines, ἡ ἐπιλογή τῆς χορήγησης ἀμιωδαρόνης στὴ συγκεκριμένη περίπτωση ἔχει ἔνδειξη κατηγορίας I.^{1,2,3}

Ἐξάλλου, ἡ χαμηλὴ δόση συντηρήσεως τῶν 100 mg φαίνεται νὰ διατηρεῖ τὴ συγκέντρωση τοῦ φαρμάκου σὲ ἐπίπεδο ἱκανοποιητικὸ γιὰ τὸν ἔλεγχο τῆς ἀρρυθμίας. Σὲ αὐτὸ συνάδει καὶ τὸ πόρισμα τῆς 24ωρης ἠλεκτροκαρδιογραφικῆς καταγραφῆς, δύο καὶ ἕξι μῆνες μετὰ τὴν ἀποκάλυψη τῆς ἀρρυθμίας.

Ὡστόσο, ἡ λήψη τῆς ἀμιωδαρόνης συνοδεύεται ἀπὸ μία πλειάδα ἀνεπιθύμητων ἐνεργειῶν, καρδιακῶν καὶ μὴ, ὀρισμένες ἀπὸ τὶς ὁποῖες ὀδηγοῦν στὴ διακοπὴ τῆς χορήγησής της σὲ ποσοστὸ μὲχρι καὶ 18% μετὰ ἀπὸ ἓνα ἔτος.^{2,3,4}

Ἡ παράταση τοῦ QT εἶναι συνήθης. Ὅμως, πολὺ σπάνια (<0,5%), ἐπάγει πολύμορφη κοιλιακὴ ταχυκαρδία (torsades de pointes). Πάντως, QTc >550 msec ἐπιβάλλει διακοπὴ τῆς χορήγησης τοῦ φαρμάκου.

Διαταραχὴ τῆς λειτουργίας τοῦ θυρεοειδῆ παρατηρεῖται, ἐπίσης, συχνά. Περισσότερο ὑποθυρεοειδισμὸς (4-22%) καὶ λιγότερο ὑπερθυρεοειδισμὸς (2-12%).

Ἡ πνευμονικὴ ἴνωση δὲν εἶναι συνήθης (2%), ἀλλὰ συνιστᾷ ἰδιαίτερα σοβαρὴ ἐπιπλοκή. Ἔτσι, καὶ ἐπὶ ὑποψίας, ἀκόμη, πνευμονικῆς προσβολῆς

ἐπιβάλλεται διακοπὴ τοῦ φαρμάκου.³

Συνήθεις ἐπιπλοκὲς ἀποτελοῦν οἱ νευρολογικὲς (3-30%) καὶ περιλαμβάνουν ἀταξία, τρόμο, περιφερικὴ νευροπάθεια, ἀϋπνία καὶ διαταραχὴ τῆς μνήμης.

Στὶς ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες τοῦ φαρμάκου περιλαμβάνονται καὶ ἐκείνες ἀπὸ τὸν ὀφθαλμὸ.

Οἱ κερατοειδικὲς ἐναποθέσεις ἐμφανίζονται στὸ 90% τῶν ἀσθενῶν ποὺ λαμβάνουν ἀμιωδαρόνη, συνήθως μετὰ τὴν πάροδο 6-12 μηνῶν καὶ εἰκάζεται ὅτι εἶναι χρόνο-δοσο-εξαρτώμενες. Δὲν ἐπιφέρουν μείωση τῆς ὀπτικῆς ὁξύτητας, ἂν καὶ σὲ μικρὸ ποσοστὸ (<5%) συνοδεύονται ἀπὸ ἀντίληψη ἐγχρώμων ὑάλων (halo vision) γύρω ἀπὸ φωτεινὲς πηγές. Πάντως, δὲν συνιστοῦν ἀπὸ μόνες τοὺς ἔνδειξη γιὰ διακοπὴ τῆς ἀμιωδαρόνης.^{5,6}

Ἐπιπροσθέτως, ἡ ἀμιωδαρόνη, σὲ ποσοστὸ 2% τῶν ἀσθενῶν εὐθύνεται γιὰ πρόκληση εἰδικῆς μορφῆς ὀπτικῆς νευροπάθειας, λόγω τῆς τοξικῆς τῆς δράσης στὶς νευρικὲς ἴνες, ἡ ὁποία καὶ ἐπιβάλλει τὴ διακοπὴ της. Χαρακτηρίζεται ἀπὸ βαθμιαία μείωση τῆς ὄρασης, ἀπότοκῆς ἐξοίδησης τοῦ ὀπτικοῦ δίσκου, συνήθως - στὰ 2/3 τῶν περιπτώσεων - ἀμφοτερόπλευρης. Τὰ χαρακτηριστικὰ αὐτὰ τὴν διαχωρίζουν ἀπὸ τὴν πρόσθια ἰσχαμικὴ ὀπτικὴ νευροπάθεια, ὅπου ἡ ἐλάττωση τῆς ὄρασης εἶναι ὀξεία καὶ ἡ ἐξοίδηση τοῦ ὀπτικοῦ δίσκου ἑτερόπλευρη. Παράλληλα, λόγω τῆς μεγάλης ἡμιπεριόδου ζωῆς τῆς ἀμιωδαρόνης (35 -110 ἡμέρες), ἡ ὑποχώρηση τοῦ οἰδήματος καί, κατ' ἐπέκταση, ἡ ἐπανάκτηση τῆς ὄρασης, ἀπαιτεῖ περισσότερο χρόνο ἀπ' ὅτι στὴν ἰσχαμικὴ ὀπτικὴ νευροπάθεια (3 μῆνες ἔναντι 2-3 ἑβδομάδες, ἀντίστοιχα).^{7,8,9}

Κατὰ συνέπεια, ὅσον ἀφορᾷ στὸ περιστατικὸ μας, τὰ εὐρήματα ἐκ τῶν ὀφθαλμῶν, πλὴν τῶν κερατοειδικῶν ἐναποθέσεων, δὲν φαίνεται νὰ συνιστοῦν ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες τῆς ἀμιωδαρόνης, ἀλλὰ θὰ πρέπει νὰ ἀποδοθοῦν σὲ πρόσθια ἰσχαμικὴ ὀπτικὴ νευροπάθεια. Ἐνα ὑποτασικὸ ἐπεισόδιο ἐνδέχεται νὰ ἐπάγει τὴν ἐν λόγω νευροπάθεια, ὑπὸ τὴν ἔννοια τῆς ὀξείας ἐλάττωσης τῆς αἱμάτωσης τοῦ ὀπτικοῦ νεύρου.¹⁰ Ὄντως, ὅπως προκύπτει ἀπὸ τὴ λήψη λεπτομερέστερου ἱστορικοῦ, ὁ ἀσθενὴς εἶχε πάρει αὐτοβούλως τὸ προηγούμενο βράδυ, πρὶν τὴν κατάκλιση, ἐπιπρόσθετη δόση 10 mg νιφεδιπίνης, ἡ ὁποία προφανῶς συνέβαλε σὲ ἓνα ἐπεισόδιο νυχτερινῆς ὑπότασης.

Ἡ συγχορήγηση ἀμιωδαρόνης καὶ διγοξίνης αὐξάνει τὴν πιθανότητα τοξικῆς βλάβης τοῦ ὀπτικοῦ νεύρου. Ἄλλωστε, ἡ δακτυλίτιδα αὐτὴ καθ' ἑαυτὴ ἐνδέχεται νὰ προκαλέσει ὀπτικὴ νευροπάθεια. Ἀπὸ τὴν ἄλλη, ἡ ἀμιωδαρόνη ἐπιφέρει μιὰ δοσοεξαρτώμενη αὐξηση τῶν ἐπιπέδων τῆς δακτυλίτιδας, πιθανὸν ἀφενὸς μέσῳ ἀναστολῆς τῆς ἔκκρισής της ἀπὸ τὰ νεφρικὰ σωληνάρια καὶ ἄρα νεφρικῆς ἀπέκκρισης καὶ ἀφετέρου μέσῳ καταστολῆς τοῦ συστήματος μεταφορᾶς τῆς Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Κατὰ συνέπεια, σὲ περιπτώσεις συγχορήγησης ἢ δόση τῆς διγοξίνης πρέπει νὰ μειώνεται στὸ ἥμισυ, νὰ παρακολουθοῦνται στενὰ τὰ ἐπίπεδά της στὸν ὄρο καὶ νὰ γίνεται πιὸ συχνὴ ὀφθαλμολογικὴ ἐκτίμηση.⁶

Ἐν κατακλείδι, τὰ ἄτομα ποὺ λαμβάνουν ἀμιωδαρόνη θὰ πρέπει νὰ βρίσκονται, σὺν τοῖς ἄλλοις, καὶ ὑπὸ περιοδικὸ ὀφθαλμολογικὸ ἔλεγχο τουλάχιστον ἐτήσιο ἢ ἄμεσο ἐπὶ ἐκδηλώσεως διαταραχῶν τῆς ὄρασης, σύμφωνα μὲ τὸ πρόσφατα ἀναθεωρημένο SPC¹¹, μὲ σκοπὸ τὴν πρόληψη τῆς προκαλούμενης ἀπὸ ἀμιωδαρόνη τοξικῆς ὀπτικῆς νευροπάθειας, ἡ ὁποία συνιστᾶ καὶ τὴ μοναδικὴ αἰτία διακοπῆς τοῦ φαρμάκου ἀπὸ ὀφθαλμολογικὴ σκοπιά.

Ἐπιμύθιο. Γνώση καὶ κριτικὴ σκέψη συνυφαίνονται τὸ στημόνι ποὺ ὀδηγεῖ στὴν ἔξοδο ἀπὸ τὸν ἀνακύπτοντα λαβύρινθο στὴν καθ' ἡμέραν ἰατρικὴ πράξη. Ἀρκεῖ νὰ ... διατίθενται.

Βιβλιογραφία

1. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000;160:1741-8.
2. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-1259.
3. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356:935-41.
4. Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1999 May;127(5):610-2
5. Purvin V, Kawasaki A, Borruat FX. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):696-701.
6. Passman RS, Bennett CL, Purpura JM et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med*. 2012;125(5): 447-453.
7. Nagra PK, Foroozan R, Savino PJ, et al. Amiodarone induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:420-422.
8. Sreih AG, Schoenfeld MH, Marieb MA. Optic neuropathy following amiodarone therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1108-1110.
9. Eryilmaz T, Atilla H, Batioglu F, Gunalp I. Amiodarone-related optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:565-568.
10. Miller NP and Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 2015;29:65-79.
11. SPC Amiodarone 200mg tablets. Last updated on eMC 17-Mar-2015.

