

Śródmiąższowe zapalenie płuc indukowane amiodaronem – opis przypadku

Amiodarone-induced pulmonary toxicity – case report

Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

Streszczenie

Wstęp. Amiodaron jest lekiem antyarytmicznym używanym w leczeniu nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca. Najczęściej stosowany jest u chorych z migotaniem przedsionków i współistniejącą niewydolnością serca. Amiodaron jest lekiem bardzo skutecznym, wywołuje jednak wiele działań niepożądanych. Jednym z najpoważniejszych jest poamiodaronowe śródmiąższowe zapalenie płuc (APT). Do objawów budzących niepokój rozwijającego się śródmiąższowego zapalenia płuc po zastosowaniu amiodaronu należą kaszel, narastająca duszność, złe samopoczucie, czasem gorączka pojawiające się zwykle po podaniu wysokich dawek tego preparatu w okresie kilkunastu miesięcy lub kilku lat. Zdarzają się też przypadki wystąpienia APT po kilku dniach lub tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Postawienie właściwego rozpoznania może stwarzać trudności, ponieważ problem dotyczy najczęściej chorych z niewydolnością serca i objawy APT mogą być mylnie interpretowane jako jej zaostrzenie. **Opis przypadku.** W artykule przedstawiono przypadek 81-letniej pacjentki przyjętej do szpitala na oddział geriatryczny z objawami nasilającej się duszności i kaszlu. Chora z wywiadem przewlekłej niewydolności serca i napadowego migotania przedsionków od 3 lat leczona była amiodaronem. Na podstawie stwierdzonych w płucach rozlanych, śródmiąższowych nacieków zapalnych (nieobecnych na rtg klatki piersiowej przed włączeniem do leczenia amiodaronu) wysunięto podejrzenie śródmiąższowe zapalenie płuc. Po odstawieniu amiodaronu i zastosowaniu sterydoterapii stan chorej wyraźnie poprawił się. *Geriatrics 2017; 11: 142-149.*

Słowa kluczowe: amiodaron, działania niepożądane, śródmiąższowe zapalenie płuc

Abstract

Background. Amiodarone is an anti-arrhythmic drug used in treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias. Most often it is used in patients with atrial fibrillation and coexisting heart failure. Amiodarone is undoubtedly an effective drug, but causes many side effects. One of the most serious is the amiodarone pulmonary toxicity. Symptoms such as cough, malaise, dyspnoea and sometimes fever usually occur in case of high doses of drug accumulated over several months or years. There are also reported cases of APT after a few days or weeks after starting the treatment. Making the correct diagnosis causes difficulties, because the problem is most common in patients with heart failure symptoms and APT may be faultily considered as its exacerbations. **Case report.** The article discusses the case of 81-year old woman who was admitted to the hospital's geriatric ward because of worsening shortness of breath and coughing. The patient with history of chronic heart failure and paroxysmal atrial fibrillation had been treated for three years amiodarone. On the basis of the chest X-ray with diffuse interstitial infiltrates (not noticeable on the chest X-ray before starting the treatment of amiodarone) the APT was suspected. After discontinuation of amiodarone and introducing steroids, the clinical status of the patient definitely got better. *Geriatrics 2017; 11: 142-149.*

Keywords: amiodarone, side effects, pulmonary toxicity

Wstęp

Amiodaron jest najskuteczniejszym lekiem arytmicznym stosowanym w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków, podstawowym u chorych z niewydolnością serca. Zalecany jest też w zagrażających życiu arytmiami komorowych u pacjentów z chorobą strukturalną serca i/lub niewydolnością serca, również tych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem [1]. Działania niepożądane dotyczą nawet 50% pacjentów leczonych przewlekle amiodaronem (u co czwartego ich nasilenie zmusza do odstawienia leku) [1]. Należą do nich zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność lub nadczynność), przewodzenia pokarmowego (nudności, zaparcia, zaburzenia funkcji wątroby), neurologiczne (drżenia, parestezje, zaburzenia równowagi, snu i pamięci), skórne (nadwrażliwość na światło słoneczne), zaburzenia widzenia i płucne.

Opis przypadku

81-letnia pacjentka (S. N.) przyjęta została do szpitala na oddział geriatryczny 13 maja 2016 roku z powodu nasilającej się od ponad 2 tygodni duszności wysiłkowej i uczucia kołatania serca. Zgłaszała również małą tolerancję wysiłku oraz męczący kaszel. Kaszel pojawiał się podczas wysiłku (po przejściu kilku kroków) oraz okresowo w spoczynku, nasilał się w godzinach wieczornych i nocnych. Z wywiadu wiadomo, iż chora leczy się z powodu niewydolności serca z napadowym migotaniem przedsionków, niedoczynności tarczycy oraz na chorobę refluksową przełyku. W listopadzie 2014 roku przeszła zabieg trepanacji czaszki z powodu stwierdzonych w tomografii komputerowej głowy przewlekłych krwawiaków podtwardówkowych. Od ponad 3 lat (38 miesięcy) zażywa amiodaron w dawce 200 mg/dobę (5 dni w tygodniu). Stosuje również karwedilol w dawce 12,5 mg/dobę, rivaroksaban w dawce 15 mg/dobę, lewotyroksynę w dawce 25 µg/dobę i pantoprazol w dawce 20 mg/dobę.

Chora w stanie ogólnym średnim, w dobrym kontakcie logiczno-słownym. W badaniu MMSE uzyskała 24 pkt (łagodne zaburzenia poznawcze). W badaniu fizykalnym stwierdzono ciśnienie tętnicze 120/70 mmHg, akcja serca niemiaraowa ok. 100/min, nad polami płucnymi liczne furczenia, niewielkie obrzęki podudzi. Diureza dobową w trakcie hospitalizacji na poziomie 1600-2500 ml moczu.

W badaniach zleconych w dniu przyjęcia stwierdzono prawidłową morfologię, poziom białko całkowitego, albumin i proteinogram. Wyniki badania

TnI i poziom D-dimer były również prawidłowe. Nie odnotowano nieprawidłowości w badaniach funkcji wątroby (ASAT, ALAT, GGTP, bilirubina) i funkcji tarczycy (TSH, fT4). Bez zaburzeń elektrolitowych (Na, K, Ca i P). Występowały natomiast wysokie parametry zapalne OB 89 mm, CRP 65 mg/l, fibrynogen 10,16 g/l (prokalcytonina w normie), wysoki poziom NT-proBNP 14500 pg/ml, nieprawidłowe wyniki badania funkcji nerek (kreatynina 147 µmol/l, GFR 31,5 ml/min, mocznik 14,06 mmol/l) i gazometrii (hipoksemia: pO₂ 60,2 mmHg, pCO₂ 30,8 mmHg, O₂sat 92,2%).

Badanie rtg klatki piersiowej wykazało obecność rozszanych zagęszczeń miąższowych nad obydwoimi polami płucnymi. Zmiany nasilone były bardziej w płucu prawym, szczególnie w polu górnym tego płuca na obszarze o wymiarach 55 x 40mm. Przepona i kąty przeponowo-żebrowe były prawidłowe, bez płynu. Sylweta serca poszerzona, konfiguracji lewokomorowej, łuk aorty wydłużony (zdjęcie 2). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczono wypełniony w całości złożami pęcherzyk żółciowy, bez powiększonych węzłów chłonnych, bez płynu w jamie otrzewnowej. Tarczycza w badaniu ultrasonograficznym była prawidłowa, nie występowały zmiany ogniskowe.

Obecne na rtg klatki piersiowej zmiany w płucach nasuwały podejrzenie aktywnej postaci gruźlicy lub nacieku nowotworowego w górnym polu płuca prawego. Nie zdecydowano się na wykonanie badania tomografii komputerowej klatki piersiowej z powodu zbyt dużego ryzyka wywołania nefropatii pokontrastowej (niski klirens kreatyniny).

Poziom markerów nowotworowych CEA i Ca 19-9 był prawidłowy, natomiast Ca 125 nieznacznie podwyższone 55 U/ml (norma: 35 U/ml). Wykonano w związku z tym badanie ultrasonograficzne piersi i badanie ginekologiczne. Nie wykazały one nieprawidłowości. Badania mikroskopowe płwociny (3-krotne) na obecność prątków gruźlicy (BK, bakterioskopia bezpośrednia) było ujemne.

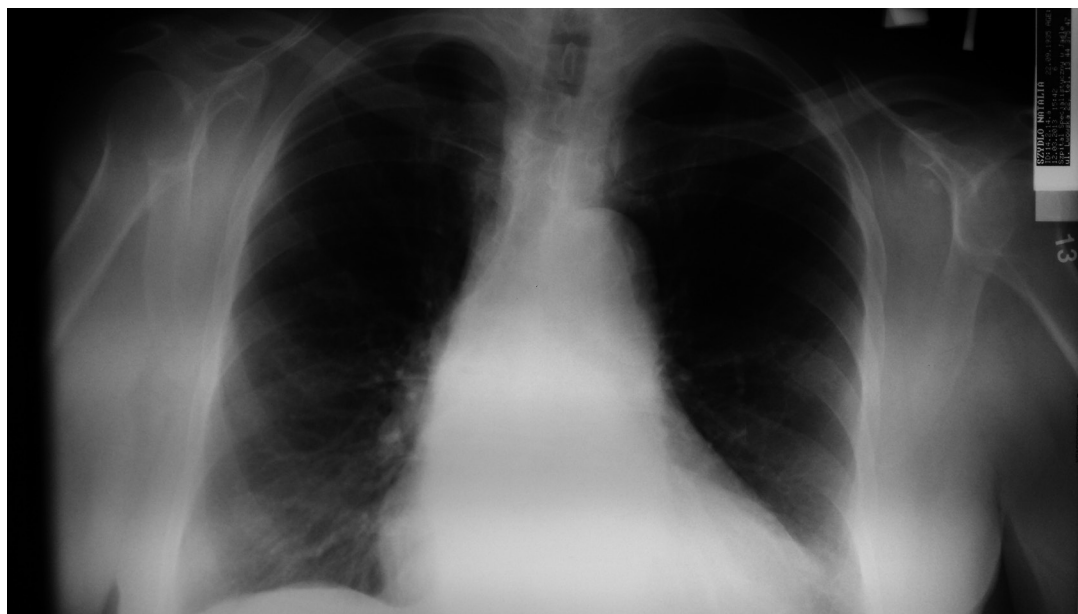
W badaniu echokardiograficznym serca stwierdzono obecność tętniaka aorty wstępującej szerokości 54 mm, poszerzenie lewego przedsionka 49 mm (norma: 18-40 mm) i lewej komory 57 mm (norma: 33-56 mm). Pod zastawką mitralną występowała dwustrumieniowa umiarkowana fala zwrotna (efektywna powierzchnia ujścia fali zwrotnej ERO 0,3 cm², objętość fali zwrotnej 56 ml). Obecna była również umiarkowana fala zwrotna pod zastawką aortalną (czas

połowicznego zaniku gradientu ciśnienia między aortą a lewą komorą PHT 410 ms, prędkość maksymalna fali zwrotne V_{max} 2,5 m/s) i pod zastawką trójdzielną (prędkość maksymalna fali zwrotnej V_{max} 3,8 m/s, maksymalny gradient fali zwrotnej PG 57 mmHg, talia fali zwrotnej VC 6 mm). Nie występowały odcinkowe zaburzenia kurczliwości. Frakcja wyrzutowa była obniżona do 40%. W worku osierdziowym obecna była 6 mm warstwy płynu.

Stwierdzone na rtg klatki piersiowej zagęszczenia miąższowe dominujące w prawym płucu nie występowały na rtg klatki piersiowej wykonanym przed włączeniem do leczenia amiodaronu w marcu 2013 roku (zdjęcie 1). W związku z wynikami badań, które nie potwierdziły choroby nowotworowej ani gruźlicy płuc, podejrzewano śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane przez amiodaron (APT). Amiodaron został odstawiony. Do leczenia włączono prednison w dawce 30 mg/dobę. W trakcie pobytu na oddziale nie uzyskano powrotu rytmu zatokowego. Stan ogólny chorej wyraźnie jednak poprawił się. Pacjentka wypisana została do domu po 2 tygodniach hospitalizacji

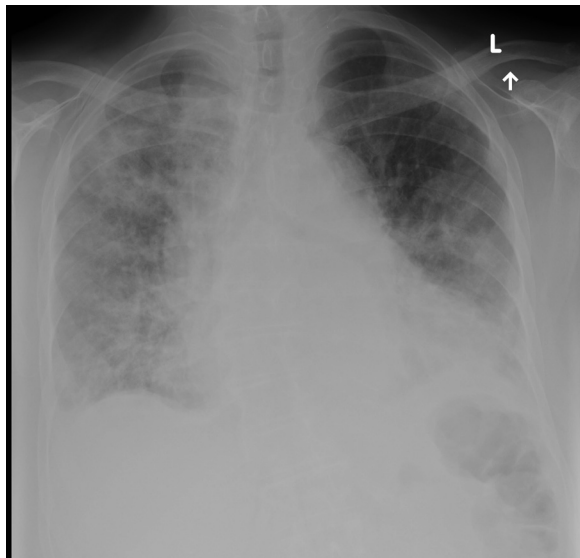
w stanie stabilnym z dusznością występującą przy niewielkim wysiłku, okresowo w spoczynku. Zalecono stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej (0,4 ml nodraparny/dobę), pętlowego leku moczopędnego (furosemid 40 mg/dobę), beta-blokeru (carvedilol 12,5 mg/dobę) oraz prednisonu (encorton 30 mg/dobę). Nie zdecydowano się na profilaktykę przeciwzakrzepową antagonistami witaminy K (VKA) z powodu braku możliwości skutecznej kontroli wskaźnika INR w warunkach domowych, ani też na nowe doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) z powodu zbyt niskich wartości klirensu kreatyniny (GFR 31,8 ml/min). Leczenie uzupełniono o suplementację wapnia i witaminy D (przewidywano konieczność co najmniej kilkumiesięcznej terapii prednisonem) oraz inhibitor pompy protonowej. W domu został przygotowany dla pacjentki aparat do domowej tlenoterapii (koncentrator tlenu).

W celu uzupełnienia badań diagnostycznych i weryfikacji dotychczasowego leczenia pacjentka przyjęta została ponownie do szpitala po 4 tygodniach.



Zdjęcie 1. RTG kl. piersiowej wykonane w momencie włączenia do leczenia amiodaronu (03.2013): drobne, pasmowate zrosty w szczycie płuca prawego, pozostałe odcinki płuc prawidłowe, przepona i kąty wolne; sylwetka serca poszerzona, konfiguracji lewokomorowej, łuk aorty miażdżycowy

Photo 1. The chest X-ray made at the start of treatment with amiodaron (03.2013): small, tight band adhesions at the top of the right lung, other sections without changes, smooth diaphragmatic outline, angles free, the enlarged, left-ventricular configuration heart and atherosclerosis aortic arch



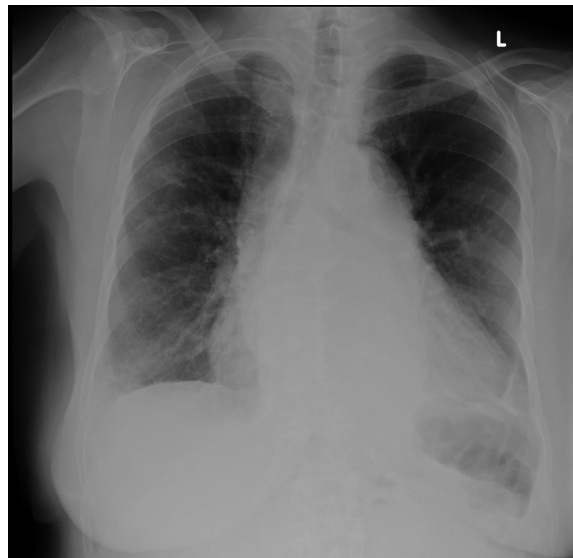
Zdjęcie 2. RTG kl. piersiowej wykonane w czasie pierwszej hospitalizacji (05.2016): rozsiane, częściowo zlewające się zagęszczenia miąższowe z przewagą po stronie prawej.

Photo 2. The chest X-ray made during the first hospitalization (05.2016) shows diffuse, partially confluent interstitial densities with predominance on the right side

Chora w stanie ogólnym dość dobrym, duszność wysiłkowa pojawiała się po przejściu ponad 40 m. Duszność spoczynkowa i nocna nie występowała. Utrzymywało się wciąż migotanie przedsionków z akcją komór ok. 100-110/min (dobrze przez pacjentkę tolerowane), ciśnienie tętnicze wynosiło 110/60 mmHg, nad polami płucnymi występowały obustronnie nieliczne furczenia. Obrzęki podudzi były niewielkie.

Badania laboratoryjne nie odbiegały istotnie od wykonanych w czasie wcześniejszej hospitalizacji. Morfologia, białko całkowite, glukoza, TSH, D-Dimer, próby wątrobowe (ASAT, ALAT) i elektrolity (Na i K) były prawidłowe. Utrzymywał się wysoki poziom NT-proBNP 7800 pg/ml, nieprawidłowe wyniki funkcji nerek (kreatynina 145 μ mol/l, GFR 32,0 ml/min, mocznik 12,04 mmol/l) i gazometrii (hipoksemia: pO_2 62,6 mmHg, pCO_2 35,3 mmHg, O_2 sat 91,8%). Zmniejszyły się natomiast wskaźniki stanu zapalnego (CRP 24 mg/l, OB 49 mm).

W tomografii komputerowej klatki piersiowej (z powodu wciąż niskich wartości klirensu kreatyniny



Zdjęcie 3. RTG kl. piersiowej wykonane po 12 tyg. leczenia prednisonem (08.2016): wzmożenie rysunku naczyniowego płuc obustronnie w dolnych polach oraz w polu środkowym płuca prawego obwodowo (bez widocznych na zdj. nr 2 zmian śródmiąższowych), spłylenie katów przeponowo-żebrowych przez niewielką ilość płynu i/lub zrosty; sylwetka serca poszerzona

Photo 3. The chest X-ray made after 12 weeks of treatment with prednisone (08.2016) shows increased parenchymal opacities on the lower sections both lungs and on the middle section the right lung peripherally (without the interstitial densities noticeable on the X-ray nr 2), shallowing diaphragmatic-costal angles by a small amount of fluid and/or adhesions; the enlarged heart outline

nie podano kontrastu) stwierdzono obecność zmian o charakterze śródmiąższowego włóknienia płuc: siateczkowatego i liniowego kształtu wzmożenie rysunku zrębu płuc w płacie górnym, środkowym i dolnym płuca prawego z towarzyszącymi obszarami „matowej szyby” i dyskretnymi rozstrzeniami oskrzeli, zmiany o podobnym charakterze, lecz mniejszym nasileniu widoczne były również w płucu lewym zwłaszcza nad-

przeponowo. Powiększonych węzłów chłonnych śródpiersiowych ani oskrzelowo-płucnych nie stwierdzono. Serce było w całości powiększone, aorta wstępująca tętniakowato poszerzona do 56 x 57 mm.

Pacjentka w stanie ogólnym dobrym, z rozpoznaniem śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego amiodaronem wypisana została do domu.

Chora ponownie przyjęta została do szpitala 8 tygodni później z powodu pogłębiającego się od kilku dni osłabienia, kołatania serca, oligurii. Przy przyjęciu w stanie ogólnym dość ciężkim, z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego 90/50 mmHg, szybkim migotaniem przedsionków ok. 120-130/min, cechami niewielkiego zastoju płucnego (przypodstawne trzeszczenia). W wykonanych badaniach laboratoryjnych morfologia, RKZ, próby wątrobowe i profil glikemii były prawidłowe. Wskaźniki zapalne niskie (OB 28 mm, CRP 12 mg/l, PCT<0,05 ng/ml). Utrzymywał się wysoki poziom NT-proBNP 13600 pg/ml i wysokie parametry nerkowe (kreatynina 154 µmol/l, GFR 29,9 ml/min, mocznik 18,23 mmol/l). W badaniu ogólnym moczu występowały liczne bakterie. W rtg klatki piersiowej stwierdzono wzmożenie rysunku naczyniowego obustronnie w dolnych polach płuc oraz w polu środkowym płuca prawego obwodowo (bez obecnych w czasie pierwszej hospitalizacji zmian śródmiąższowych), spłycenie kątów przeponowo-żebrowych przez niewielką ilość płynu i zrosty (zdjęcie 3). Badanie usg jamy brzusznej wykazało poszerzenie pól centralnych obu nerek, ze zwłóknieniami, bez zastoju moczu w układzie kielichowo-miedniczkowym, wypełniony złożami pęcherzyk żółciowy, poza tym bez nieprawidłowości. Wynik badania echokardiograficznego serca nie odbiegał od wyniku badania wykonanego w czasie pierwszej hospitalizacji.

Zastosowano leczenie polegające na podaniu aminopresyjnych (4% dopamina) w pompie *i.v.* kontrolowano diurezę. Z powodu stwierdzonych w badaniu ogólnym moczu licznych bakterii, wykonano jego posiew i zastosowano empiryczną antybiotykoterapię. Do leczenia włączono ciprofloksacynę w dawce 200 mg co 12 godz. *i.v.* Po kilku dniach uzyskano wynik posiewu moczu: *E coli* 10¹⁰ CFU/ml wrażliwa min. na ciprofloksacynę i cefuroksym. Stopniowo stan pacjentki poprawiał się, diureza wynosiła 1400-2000 ml moczu/dobę, ciśnienie tętnicze 125/85 mmHg. Utrzymywało się migotanie przedsionków z akcją komór ok. 90/min. Kreatynina 100 µmol/l, GFR 49,2 ml/min, mocznik 12,77 mmol/l. W 6 dobie hospitalizacji pojawiła się

biegunka. Ciprofloksacynę odstawiono, włączono cefuroksym w dawce 750 mg co 8 godz. *i.v.* z dobrym efektem w postaci ustąpienia biegunki i poprawa stanu ogólnego. Pacjentka wypisana została do domu. Zredukowano dawkę encortonu do 20 mg/dobę, zwiększono dawkę karwedilolu do 18,75 mg/dobę. Ponieważ utrzymywały się niskie wartości klirensu kreatyniny, zalecono dalsze stosowanie profilaktycznych dawek HDCz (nodraparyna 0,4 ml/dobę).

Obecnie, 9 miesięcy po odstawieniu amiodaronu, stan ogólny chorej pozostaje dobry. Dawka encortonu została zredukowana do 10 mg/dobę. Ponieważ wskaźniki funkcji nerek wyraźnie poprawiły się (GFR 62 ml/min) HDCz zastąpiono stosowanym już wcześniej, przed pierwszym przyjęciem do szpitala NOAC (rivaroxaban) w dawce 15 mg/dobę.

Omówienie

Śródmiąższowe zapalenie płuc indukowane amiodaronem występuje 0,1-17% chorych (zależy to od dawki i czasu trwania leczenia) ze śmiertelnością sięgającą 5-10% przypadków [2-5]. Poza APT oraz licznymi działaniami niepożądanymi ze strony tarczycy, przewodu pokarmowego, układu nerwowego, oczu i skóry, amiodaron wywołuje też szereg interakcji z innymi lekami. Intensyfikuje działanie acenokumarolu i warfaryny (hamuje kompleks enzymów cytochromu P450) oraz w mniejszym stopniu dabigatranu i rywaroksabanu (kompetytywne blokowanie glikoproteiny P), zwiększa stężenie digoksyny oraz ryzyko rhabdmiolizy przy leczeniu razem z simwastatyną [1,6].

APT przyjmuje kilka klinicznych form określonych wspólnym mianem “płuca amiodaronowego”. Mają one charakter zmian przewlekłych (2/3 przypadków), podostrych i rzadko rozwijającej się ostrej niewydolności oddechowej ARDS. ARDS dotyczy 10% chorych (prawie wyłącznie są to pacjenci po operacjach torakochirurgicznych) ze śmiertelnością sięgającą 50% [2,7,5]. Czynnikiem ryzyka APT są płeć męska, nikotynizm, dawka dobową amiodaronu ≥ 400 mg przez ponad 2 miesiące lub ≥ 200 mg przez ponad 2 lata, dawka skumulowana ≥ 100 g, wcześniejsze choroby płuc, zabiegi torakochirurgiczne [2,7]. APT koreluje ściślej ze skumulowaną dawką całkowitą i czasem terapii, mniej natomiast ze stężeniem leku w surowicy [6]. Większość przypadków rozwija się między 12-18 miesiącem terapii [4], chociaż opisano też wystąpienie APT w ciągu kilku pierwszych dni leczenia [7], a nawet kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu

(co wynika z bardzo długiego, wynoszącego 30-60 dni okresu półtrwania leku oraz kumulacji toksycznych metabolitów leku w tkankach) [5,8,9]. Zwraca się uwagę na fakt, że amiodaron jest słabo dotychczas rozpoznaną przyczyną ostrej niewydolności oddechowej w warunkach oddziałów intensywnej terapii [10].

Amiodaron jest lekiem lipofilnym, gromadzi się w tkance tłuszczowej (APT częściej występuje u osób otyłych), mięśniowej i wielu narządach (wątroba, płuca, śledziona) [2,11]. Metabolizowany jest do dezetyloamiodaronu przez układ enzymów cytochromu P450 w wątrobie. Mechanizmami wywołującymi APT na poziomie komórkowym może być bezpośredni wpływ cytotoksyczny dezetyloamiodaronu na mitochondria (DEA penetruje do płuc 5 razy mocniej niż lek macierzysty) z uwolnieniem wolnych rodników (ROS) lub wpływ pośredni przez hamowanie fosfolipazy i w konsekwencji gromadzenie fosfolipidów w pneumocytach typu II, makrofagach i komórkach śródbłonka z wtórnym naciekaniami tkanki śródmiąższowej przez limfocyty i makrofagi. Mechanizm cytotoksyczny jest rozpatrywany szczególnie w kontekście ARDS u chorych po operacjach torakochirurgicznych leczonych tlenem w dużych stężeniach [9].

Dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentów są męczący, suchy kaszel, duszność oraz pogorszenie tolerancji wysiłku, które mogą być mylnie interpretowane jako zaostrzenie niewydolności serca. Wszystkie one występowały w przypadku opisywanej pacjentki. Zdarzają się również, nieobecne u niej, ból o charakterze opłucnowym, spadek masy ciała i stany podgorączkowe.

Niestety, nie ma złotego standardu rozpoznania APT [2]. Badanie rtg klatki piersiowej wykazuje obecność rozproszonych, śródmiąższowych nacieków zapalnych z obszarami obwodowej konsolidacji oraz guzków, z dominacją w górnych płatach płuc, częściej po stronie prawej (zdjęcie 2). Wskazywano, że guzki lokalizujące się najczęściej w przyleganiu do opłucnej są wynikiem miejscowego gromadzenia leku w miejscach wcześniejszych stanów zapalnych. Miejsca te zwiększają wychwyty fluorodeoksyglukozy w badaniu PET, sugerując fałszywie nowotwór płuc [10]. Zmiany widoczne w HRCT to zazwyczaj obustronne, obwodowe, asymetryczne zagęszczenia z niejednorodnymi obszarami zacienień o charakterze "matowej szyby" współistniejące z siateczkowo-guzkowymi zmianami śródmiąższowymi [12]. Badanie spirometryczne wykazuje restrykcyjny wzór zaburzeń wentylacji.

Zmniejszona o co najmniej 15-20% zdolność dyfuzji płuc dla tlenu węgla (DLCO) jest typowa, ale niespecyficzna dla APT [10].

Pod względem histopatologicznym, zmiany obserwowane w tkance płucnej mają charakter najczęściej przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc (*NSIP: nonspecific interstitial pneumonia*), organizującego się zapalenia płuc (*OP: organising pneumonia*) lub rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych u pacjentów z ARDS (*DAD: diffuse alveolar damage*). Nietypową manifestacją APT jest krwotok do pęcherzyków płucnych z towarzyszącym krwiopluciem, o czym należy pamiętać w diagnostyce krwioplucia u pacjentów leczonych amiodaronem [10]. Oczywiście biopsja otwarta płuca wykonywana jest bardzo rzadko. Mniej obciążające dla chorego jest płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (*BAL*) i biopsja przezskórna płuca (*TLB*). Wynik badania w postaci obecności komórek piankowatych (makrofagi obciążone fosfolipidami) świadczy tylko o ekspozycji na amiodaron, a nie o jego toksyczności [9]. Jednak przy ich braku, rozpoznanie APT staje się mało prawdopodobne.

APT należy podejrzewać u każdego pacjenta leczonego amiodaronem, u którego występują nowe lub nasilają się wcześniejsza duszność, kaszel, stany podgorączkowe czy ból opłucnowy, dochodzi do pogorszenia tolerancji wysiłku i pojawiają się nowe nacieki w badaniu rtg klatki piersiowej. Wszystkie wymienione objawy z wyjątkiem stanów podgorączkowych i bólu opłucnowego występowały w przypadku omawianej pacjentki. Pojawiły się też zagęszczenia miąższowe w rtg klatki piersiowej nad obydwoma polami płucnymi nie obecne na rtg przed włączeniem do leczenia amiodaronu. Rozpoznanie może być poparte badaniem tomografii komputerowej klatki piersiowej (podobnie jak w opisywanym przypadku), czy innymi omówionymi wyżej badaniami diagnostycznymi (DLCO, BAL, TLB) [10].

Postępowanie w sytuacji uzasadnionego podejrzenia APT, polega przede wszystkim na odstawieniu amiodaronu. Włóknienie płuc, które powstaje przy dalszym stosowaniu leku jest nieodwracalne. W sytuacji występowania nasilonych objawów płucnych, szczególnie ARDS, konieczna jest co najmniej 12-miesięczna terapia glikokortykosteroidami, ze stopniową redukcją dawki sterydów w celu uniknięcia nawrotu choroby (duża objętość dystrybucji oraz długi okres półtrwania amiodaronu). Początkowa dawka prednisonu wynosi 40-60 mg/ dobę [10]. Zwykle postępowanie

takie powoduje ustąpienie APT. Zastosowano je też z dobrym efektem (odstawienie amiodaronu, włączenie sterydoterapii) u naszej pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii amiodaronem pacjenci powinni zostać poinformowani o działaniach niepożądanych leku (APT, zaburzenia funkcji tarczycy i wątroby, nadwrażliwość na światło słoneczne UV-A) oraz niepokojących objawach ze strony układu oddechowego. Powinni mieć również wykonane wstępne badanie rtg klatki piersiowej, opcjonalnie badanie spirometryczne czy DLCO.

W omawianym przypadku rozpoznanie ustalono na podstawie wywiadu, objawów klinicznych oraz badań obrazowych (rtg i tomografia komputerowa klatki piersiowej). Szczególnie ważne okazało się wykonanie przed włączeniem do leczenia amiodaronu rtg klatki piersiowej, na którym nie występowały zmiany śródmiąższowe płuc obecne na rtg wykonanym w czasie pierwszej hospitalizacji na naszym oddziale.

Potencjalnie ochronnym czynnikiem przed APT wydaje się być kwas acetylosalicylowy (ASA), natomiast czynnikiem zmniejszającym śmiertelność inhibitory konwertazy angiotensyny (IACE) [2]. Zarówno ASA jak i IACE nie były stosowane u chorej w momencie włączenia i prowadzenia leczenia amiodaronem. Nie zdecydowano się też na stosowanie ASA w okresie leczenia APT ze względu na zbyt duże ryzyko krwawienia w związku z prowadzoną profilaktyką przeciwzakrzepową migotania przedsionków najpierw HDCz, a następnie NOAC (rivaroxaban) oraz występujące u chorej w przeszłości krwiaki podtwardówkowe. Nie wprowadzono też do leczenia IACE z powodu poważnie uszkodzonej funkcji nerek.

Wnioski

1. Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych wywołanych przez amiodaron jest śródmiąższowe zapalenie płuc.
2. Przed rozpoczęciem leczenia amiodaronem pacjent powinien mieć wykonane zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.
3. Pacjenta należy poinformować o wszystkich potencjalnych działaniach niepożądanych amiodaronu

oraz niepokojących objawach ze strony układu oddechowego.

4. W przypadku uzasadnionego podejrzenia APT, amiodaron powinien zostać natychmiast odstawiony.

Skróty użyte w tekście:

APT (*amiodarone pulmonary toxicity*): poamiodaronowe śródmiąższowe zapalenie płuc
 ARDS (*acute respiratory distress syndrome*): zespół ostrej niewydolności oddechowej
 DEA: dezetyloamiodaron
 ROS (*radical oxygen species*): wolne rodniki
 HDCz: heparyna drobnocząsteczkowa
 VKA (*vitamin K antagonists*): antagoniści witaminy K
 NOAC (*non vitamin K antagonist oral anticoagulants*): doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K
 MMSE (*Mini-Mental State Examination*)
 DLCO: zdolność dyfuzji gazów w płucach
 BAL (*bronchoalveolar lavage*): płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe
 TLB (*transthoracic lung biopsy*): biopsja przezskórna płuca
 HRCT: tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
 PET: pozytonowa tomografia emisyjna
 ASA: kwas acetylosalicylowy
 IACE: inhibitor konwertazy angiotensyny

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło

☎ (+48 13) 443 77 95

✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Trusz-Gluza M. Amiodaron- skuteczniejsze i bezpieczniejsze leczenie przewlekłe. *Kardiologia Dyplom.* 2013; 12(10):19-26.
2. Mankikian J, Favelle O, Guillon A i wsp. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Resp Med.* 2014;108:638-46.
3. Grabczak EM, Zielonka TM, Wiwała J i wsp. Poamiodaronowe zmiany płucne i nadczynność tarczycy- opis przypadku. *Pol Arch Medy Wewn.* 2008;118(9):524-9.
4. Jarand J, Lee A, Leigh R. Amiodaronoma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Can Med Assoc J* 2007;176(10):1411-3.
5. Abuzaid A, Saad M, Ayan M i wsp. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity after Drug Holiday: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Cardiology* 2015.
6. Elikowski W, Małek M, Skowroński M i wsp. Hemoptosis during concomitant treatment with rivaroxaban and amiodarone in a patient with a history of pulmonary disease. *Pol Merk Lek.* 2015;39(232):227-30.
7. Fadahunsi O, Krol R. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity Following Lung Resection. *Int J Biomed Sci.* 2014; 10(3):217-20.
8. Lee W, Ryu DR, Han SS i wsp. Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean Circ J* 2013;43(10):699-701.
9. Paczek A, Szturmowicz M, Wiatr E i wsp. Śródmiąższowe zapalenie płuc u chorego leczonego amiodaronem- opis przypadku. *Pneumol Alergol Pol.* 2008;76(2):118-24.
10. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J.* 2009;16(2):43-8.
11. Hideki K, Tadashi F, Makiko K i wsp. Obesity is associated with the development of interstitial pneumonia under long-term administration of amiodarone in refractory atrial fibrillation patients. *Intern Heart J* 2016;57(1):30-4.
12. Gaillard F i wsp. Amiodarone lung. *Radiopaedia.org.*