



Toxicitatea pulmonară indusă de amiodaronă

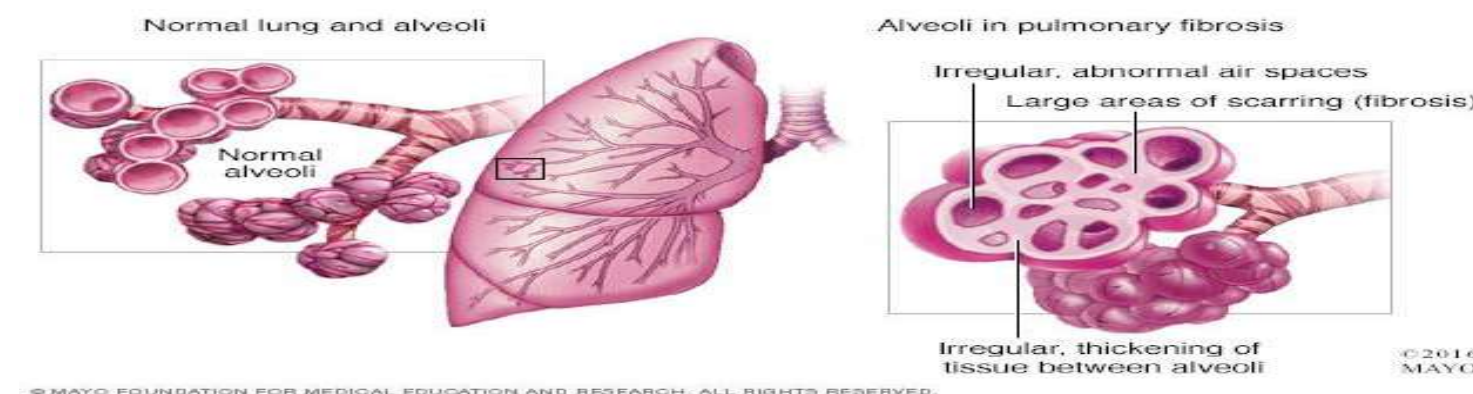
Tatiana Chiriac, Marin Chianu, Maria Mihalachi-Anghel

Introducere

Amiodarona este un medicament antiaritmie eficient, cu proprietăți tipice, din clasa III (Vaughan-Williams), care este utilizat pentru a suprima ritmurile cardiace anormale. S-a raportat că amiodarona cauzează toxicitate frecventă și potențial gravă. S-a estimat că prevalența reacțiilor adverse a fost de 15% în primul an și a crescut la 50% în terapia de lungă durată.

Cele mai frecvente și bine studiate reacții adverse ale amiodaronei includ afecțiunile tiroidiene, pulmonare, hepatice, oftalmologice și neurologice. Majoritatea efectelor adverse ale medicamentului sunt legate de doza și durata de administrare. Prin urmare, eficacitatea amiodaronei în tratamentul pe termen lung la pacienții cu aritmii cardiace este limitată datorită dezvoltării reacțiilor adverse.

Toxicitatea pulmonară indusă de amiodaronă variază între 4-17% și e determinată de doza cumulativă, vârsta pacientului, bolile pulmonare preexistente, anestezia generală, administrarea de oxigen, procedurile invazive sau chirurgicale. S-a constatat că se poate manifesta prin pneumonită alveolară/interstițială, fibroză interstițială, detresă respiratorie.



Scopul lucrării

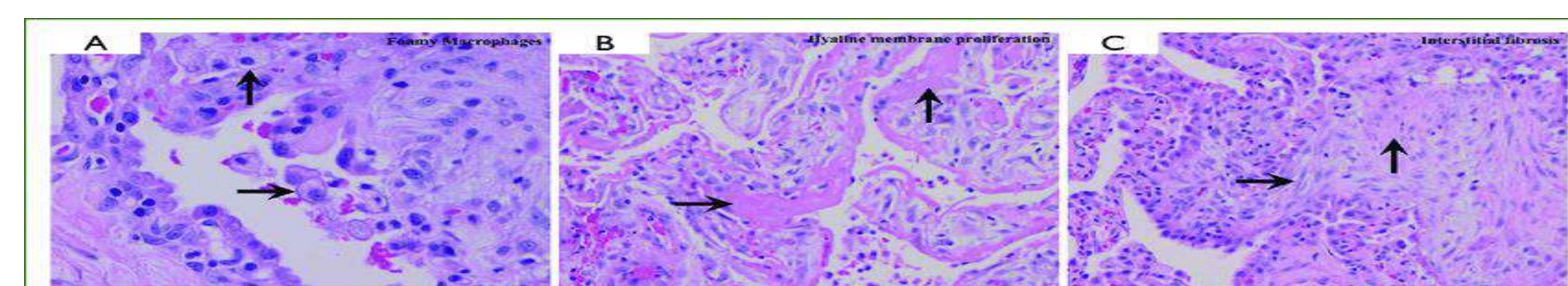
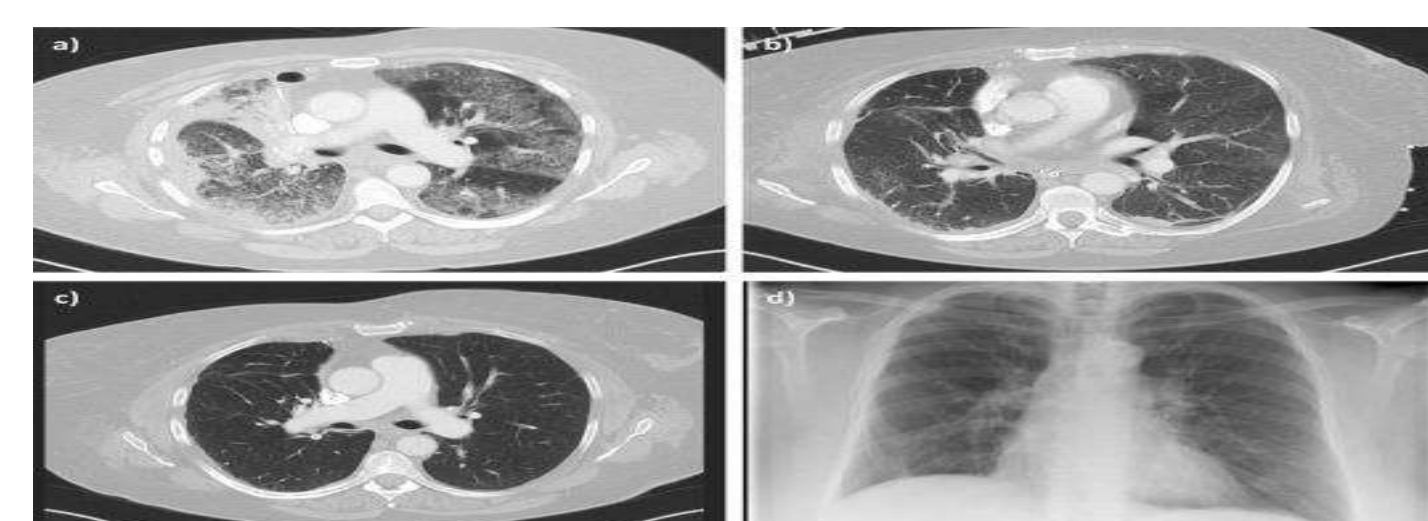
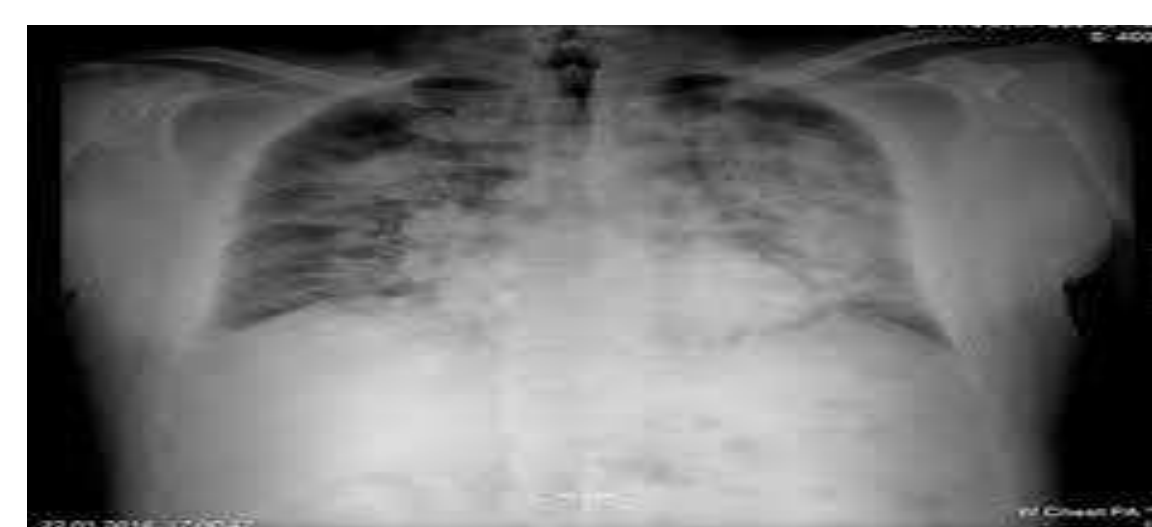
Analiza și sistematizarea mecanismelor patogenetice ale toxicității pulmonare indusă de amiodaronă.

Materiale și metode

S-au selectat și analizat articolele din baza de date PubMed după cuvintele-cheie „ amiodaronă”, „pulmonary toxicity”, „idiopathic fibrosis”.

Rezultate

Printre manifestările clinice s-au constatat bronhospasm, exacerbarea astmului bronșic, pneumonie interstițială, eozinofilică sau lupoidă, hemoragie alveolară difuză, noduli pulmonari, detresă respiratorie acută.

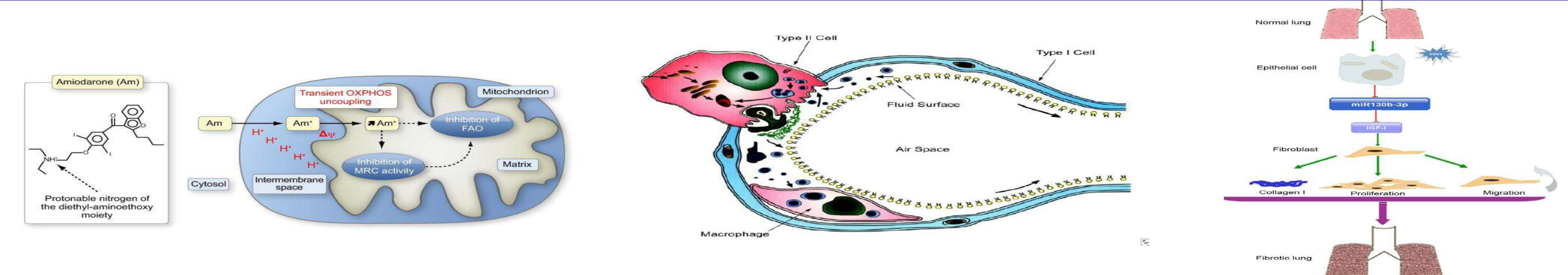


Pathologic manifestations associated with Amiodarone induced pulmonary toxicity.
A. black arrow demonstrates representative lipid laden macrophage; B. black arrow demonstrates hyaline membrane proliferation; C. black arrow demonstrates interstitial fibrosis.

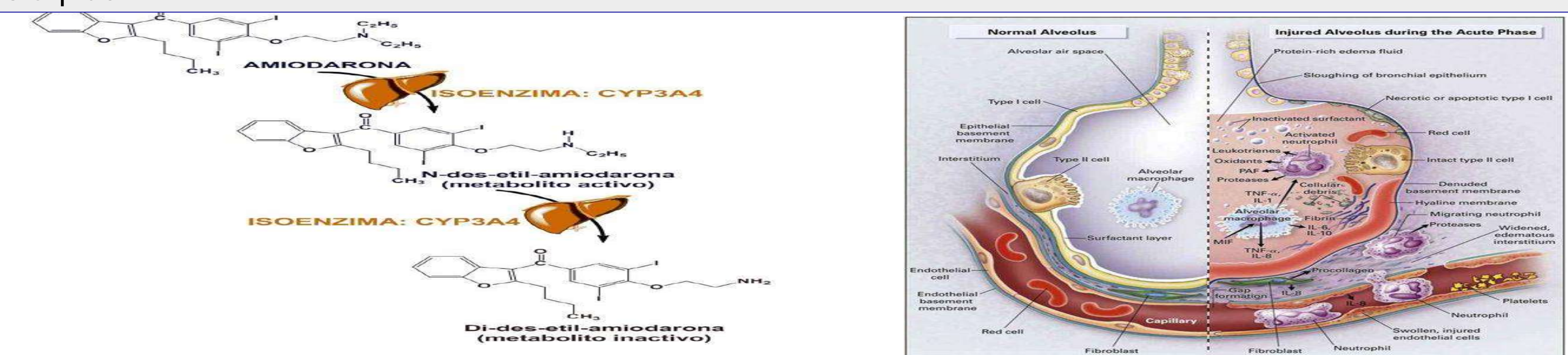
Discuții

Mecanismul toxicității pulmonare induse de amiodaronă este multifactorial. Amiodarona și metabolitul său (desetilamiodaronă) pot deteriora țesutul pulmonar direct printr-un proces citotoxic sau indirect prin reacții imunologice (infiltrarea cu celule polimorfonucleare, limfocite și macrofage spumoase, vacuolizarea citoplasmei, hiperplazia pneumocitelor de tip II, îngroșarea septului alveolar și fibroză interstițială).

Toxicitatea pulmonară poate fi cauzată și de activarea peroxidării lipidelor cu afectarea membranei celulare și bazale ale vaselor, diminuarea sintezei surfactantului și intensificarea producerii de collagen.



Amiodarona este o moleculă amfifilă care conține atât un sistem inelar aromatic foarte apolar, cât și un lanț lateral polar cu un atom de azot încărcat pozitiv. Medicamentele amfifile produc o tulburare de stocare a fosfolipidelor în plămâni. Actualmente se crede că mecanismul constă în inhibarea fosfolipazelor lizozomale. Se consideră că inflamația și fibroza reprezintă o consecință tardivă care rezultă din inflamații nespecifice în urma descompunerii macrofagelor încărcate de fosfolipide.



La administrarea orală, amiodarona se absoarbe lent și incomplet, biodisponibilitatea poate crește dacă este administrată cu alimentele. O proprietate importantă a amiodaronei este liposolubilitatea, ce determină acumularea în țesutul adipos și organele intens perfuzate, cum ar fi ficatul, pulmonii și splina. Volumul mare de distribuție determină o repartizare largă în organism cu capacitatea de acumulare, inclusiv în pulmonii. Amiodarona este metabolizată în desetilamiodaronă prin sistemul enzimic citocromului P450 CYP3A4 în principal în ficat și și eliminată prin bilă. În urină se găsesc doar cantități foarte mici de amiodaronă și desetilamiodaronă. Eliminarea deplină este lentă datorită perioadei de înjumătățire mari (până la șase luni).

Concluzii

Amiodarona și desetilamiodarona s-a demonstrat a fi responsabile de toxicitatea pulmonară datorită lipofilității înalte, depozitării în țesutul pulmonar, perioadei de înjumătățire mare și dozei cumulative.

Majoritatea efectelor adverse ale medicamentului sunt legate de doză și durata de administrare. Prin urmare, tratamentul pe termen lung cu amiodaronă la pacienții cu aritmii cardiace este limitat datorită dezvoltării reacțiilor adverse și necesită o monitorizare minuțioasă.