



Historie

Amiodaron byl objeven v roce 1962, tentýž rok jako verapamil. Do značné míry vděčí za svoji existenci systematickému výzkumu benzofuranových struktur, který byl po léta prováděn v laboratořích firmy Labaz v Belgii. (Fejfar at al. 1980, Tardos at al. 1979)

Užíván zprvu od roku 1967 jako lék antianginozní, u případů angíny pectoris (Tardos at al. 1979), stal se antiarytmikem v roce 1969, (Fejfar at al. 1980, Medicamenta Nova 1983, Mutschler 1991, Schlant at al. 1992) a od roku 1970 existují zprávy o jeho užití v prevenci paroxysmů supraventrikulárních tachykardií (Fejfar at al. 1980, Medicamenta Nova 1983). Jeho krátká životní dráha jako léku proti angíně pectoris nesmí být v žádném případě podceňována.

Experimentální důkazy o příznivém vlivu amiodaronu na ischemický myokard jsou dodnes velmi stimulujícím a pravděpodobně i slibným rysem jeho farmakologického profilu. Protektivní vliv na myokard byl popsán v roce 1979 Takátsem I., a spol. (Tardos at al. 1979) a kvantifikován metodou indexování změn metabolických indikátorů, tak jak byla vyvinuta a popsána Fedelesovou M. a spol v roce 1976. (Tardos at al. 1979)

Na počátku své existence by amiodaron používán zejména ve Francii, jihoamerických státech a ve Skandinávii (Fejfar at al. 1980), jak v léčbě tak v prevenci supraventrikulárních i komorových arytmií. (Fejfar at al. 1980, Medicamenta Nova 1983) Nehledě na svou „bizarní“ farmakokinetiku a bohaté portfolio nežádoucích účinků se amiodaron stal lékem vítaným v odborné veřejnosti a označovaným jako „ideální antiarytmikum“.

Co do dávkování, rozeznávaly se zprvu určité dvě školy, „rychlá americká“ doporučující počáteční denní dávku 1 200 mg per os., a „pomalejší britská“ s doporučením začít zprvu dávkou 800 mg per os. Oba tyto přístupy vycházely z pojetí „impregnace myokardu“ amiodaronem, a do jisté míry připomínají někdejší „saturační“ dávkování digitálistových preparátů. Pojem impregnace obrážel fakt, že amiodaron se kumuluje v myokardu, kde jeho koncentrace přesahuje až 50ti násobek plasmatických hladin (nemluvě o tukové tkáni, kde koncentrace amiodaronu dosahují až 500- násobku plasmatických hladin téhož pacienta). Intravenosní podávání amiodaronu se stalo počátkem osmdesátých let v Evropě běžným a v polovině osmdesátých let nebylo výjimečné ani v regionálních nemocnicích v bývalém východním bloku (Petr 1986).

Pro poměrně časté a v některých ohledech nebezpečné vedlejší účinky byl amiodaron částečně „detronizován“ ze svého původně slibného a nadějného postavení. Kupř. v polovině devadesátých let byl klasifikován jako „rezervní antiarytmikum“ a doporučován k užití tam, kde se objevila rezistence k již podávaným antiarytmikům (Mutschler 1991). Amiodaron klasifikovaný ve schématu Vaughan-Williamsově jako třída III, a detailněji pojednaný v přístupu dle konceptu Sicilský gambit, (Marek at al. 1998) nepřestal nikdy provokovat a stimulovat výzkumníky i svými dalšími, nežli čistě elektrofysiologickými vlastnostmi a schopnostmi. Byl studován co do vlivu na hemodynamiku srdeční, zejména na diastolické plnění levé komory – LVDF (Schlant at al. 1992, Kaye at al. 1999).

Koncem devadesátých let, a zejména v novém tisíciletí, si amiodaron vede extrémně dobře, a získává zpět své někdejší postavení, se kterým vstupoval do praktického užívání před 40ti lety (Bytešník 2000, Kaye at al. 1999, Špinar at al. 2001, What is What 1997, Caron at al. 2001, Dorian at al. 2002, Pleskot at al. 2000).

Ve středoevropském odborném kontextu pozorujeme 20 let trvající „dlouhý pochod“ amiodaronu ze Zlína, kde bylo jeho postavení široce a s velkým zájmem diskutováno v roce 1980 (Fejfar at al. 1980), do Zlína v roce 1999, kde současné postavení tohoto „enfant terrible“ antiarytmické scény vynikajícím, koncisejším způsobem definovali Widimský J. (Widimský 1999, Widimský 2000) z hlediska bezpečného užívání, a Bytešník J., (Bytešník 1999, Bytešník 2000) co do indikací a účinnosti.

Amiodaron strategicky získává. Dosahuje stoupajícího podílu na spotřebě antiarytmik a kupř. v České republice je dnes dodáván 6 výrobcí pod 7 registrovanými jmény.



Elektrofyzologie

Elektrofyzilogické účinky amiodaronu jsou dnes studovány na monocelulárních a subcelulárních strukturálních modelech. Amiodaron v nich vykazuje blokuující účinky na draslíkové, sodíkové a vápníkové kanály, má účinek potlačující aktivitu sinusového uzlu, snižuje/zpomaluje rychlost vedení v uzlu atrioventrikulárním a rozšiřuje/prodlužuje trvání refraktorní fáze/akčního potenciálu. (Mutschler 1991) Co se týče síly a stupně těchto účinků jsou charakterizovány jako „středně silné“ na sodíkových a vápníkových kanálech a jako „silné“ na kanálech draslíkových. (Marek at al. 1998) Alfa-sympatolytický a beta-sympatolytický účinek amiodaronu je charakterizován jako „středně silný“. (Marek at al. 1998) Znalost těchto vlastností a povědomí o jejich existenci by měly sloužit lékařům jako vodítko pro přijetí konkrétních rozhodnutí při léčbě a při výběru příslušného správného antiarytmika, ve smyslu konceptu „Sicilského gambitu“ (Marek at al. 1998).

Elektrofyzilogické vlastnosti amiodaronu však mají i stimuluující, podnětný vliv na další výzkum antiarytmik, a to zejména ve směru

- vytipování pacientů, kteří odpovědí příznivě na léčbu („respondentů“)
- vytipování pacientů, u kterých se objeví nežádoucí účinky léčby
- hledání možných následovníků či nástupců amiodaronu.

Malik M. a spol. (Malik at al. 2003, Špinar at al. 2001, What is What 1997) referovali v roce 2000 o možnosti identifikovat pacienty po infarktu myokardu, kterým by amiodaron mohl výrazně prospět při profylaktickém podávání. Jejich práce je vlastně substudií projektu EMIAT (Špinar at al. 2001, What is What 1997) a prokazují v ní, že podskupina osob se sníženou variabilitou srdeční frekvence má zřejmě na amiodaronu více vyjádřený pokles mortality. To by tedy byla právě ta část pacientů, kterým by profylaktické podávání amiodaronu s velkou pravděpodobností velmi prospělo.

Brembilla-Perrot B. a spol. (Brembilla – Perrot at al. 2002) prokázali v roce 2002, že pacienti s kratším trváním komplexu QRS při programované stimulaci mají lepší vyhlídky, že u nich bude amiodaron účinný jako antiarytmikum. Amiodaron u nich prodlužuje trvání komplexu QRS více, nežli u těch kteří již mají QRS široké i bez amiodaronu, takže nepřítomnost indukovatelných změn v trvání komplexu QRS identifikovala v této práci podskupinu pacientů neodpovídající na amiodaron jako na antiarytmikum.

Matsuyama T., a spol. (Matsuyama at al. 2001) se pokusili v roce 2001 předpovědět, kteří pacienti budou mít nežádoucí kardiální účinky na amiodaronu a shledali, že alternující výše vlny T, (T-wave alternans –microvolt T wave alternans TWA) je prediktorem jak exacerbace tachyarytmií, tak vysokého defibrilačního prahu.

Hledání možných nástupců a následovníků amiodaronu je založeno například na zjištění, že prodloužení trvání akčního potenciálu je jevem, který má nepřímo úměrnou závislost na srdeční frekvenci, jak dokumentovali Weirich J. a spol. v roce 2000. (Weirich at al. 2000) Prodloužení trvání akčního potenciálu po amiodaronu je minimalizováno ve vysokých frekvencích. Na druhé straně, při bradykardii je prodloužení akčního potenciálu více vyjádřeno, což je nepříznivé, vzhledem k možnosti vyvolání tzv. získaného QT syndromu, s arytmii typu „torsades de pointes“. Toto zjištění vedlo ke zvýšenému zájmu o látky, které by byly antiarytmiky třídy III a přitom by inhibovaly jen pomalu se aktivující složku draslíkových kanálů. Cílem je nalézt látku, která by vykazovala přímo úměrnou závislost mezi srdeční frekvencí a stupněm prodloužení/rozšíření akčního potenciálu, nebo která by byla alespoň na frekvenci nezávislá.

Opincaru M. a spol. (Opincariu at al. 2002) prokázali v roce 2002, že přípravek GYKI 16638 vykazuje na srdeční svalovinu vliv podobný elektrofyziologickým projevům chronického podávání amiodaronu. Demonstrovali tak téměř čtvrt století trvajícím (od roku 1979) zájem jejich pracoviště a výzkumného týmu vedeného Pappem G. o tyto otázky (Opincariu at al. 2002, Tardos at al. 1979).

Jedinečná vlastnost amiodaronu, totiž prodlužovat trvání akčního potenciálu a přitom současně inhibovat účinky tyroxinu v myokardu vede k obnovení zájmu o benzofurany, což je původní intelektuální milieu ve kterém amiodaron vznikl (Fejfar at al. 1980, Tardos at al. 1979). Carlson a spol. referují v roce 2002 (Carlson at al. 2002) o nové sérii carboxymethylbenzoylových a benzylových benzofuranových derivátů, které vykazují ty



nejslibnější charakteristiky in vitro. Výzkum je veden ve směru nalézt látku méně toxickou nežli je amiodaron, při zachování jeho elektrofyziologických a lokálně antithyreoidálních vlastností.

Farmakokinetika a farmakodynamika

Amiodaron, jodizovaný benzofuranový derivát, je ve vodě špatně rozpustný. Obsah Jodu v amiodaronu je vysoký, v každé 200 mg tabletě je 75 mg Jodu (Marek at al. 1998). Po perorálním podání lze očekávat c-Max v čase t-Max = 7 hodin, optimální terapeutické koncentrace leží mezi 0,5-1,5 ug/ml (Lüllmann at al. 2002).

Zdánlivý (aparentní) distribuční objem amiodaronu je $dV = 66$ l/ kg váhy, plasmatický poločas je $t_{1/2} = 30-50$ dnů pro benzofuranovou strukturu, (Lüllmann at al. 2002) avšak pro Jod v amiodaronu obsažený je $t_{1/2}$ podstatně kratší, = 18-22 dnů (Mutschler 1991). Jedinečná farmakokinetika amiodaronu umožňuje dosahovat značně stabilní plasmatické hladiny a vyvážený a stabilní vliv na myokard (Bytešník 2000).

Verner M. (osobní sdělení) opakovaně prokazuje, že 63 % stanovení vykazuje při terapeutickém monitorování v rutinní praxi jeho oddělení hodnoty v rozmezí 0,5 – 1,5 ug/ml, a pokud rozmezí určíme se 17ti % rezervou na přesnost a správnost (Jun at al. 2001) je v optimálním rozmezí dokonce 76 % stanovených hodnot. Tkáňové koncentrace amiodaronu v srdeční svalovině jsou přibližně 50x vyšší nežli v plasmě, a v tukové tkáni dokonce 500x vyšší (Lüllmann at al. 2002).

Amiodaron se dnes stanovuje metodou HPLC (high performance liquid chromatography) a současné možnosti metody shrnuje Jun A.S. a spol (Jun at al. 2001) v roce 2001. Lze očekávat že kvantifikační limit, tedy nejnižší měřitelná koncentrace, může být přinejmenším 0,035 ug/ml. Přesnost a správnost je pod 17 %, a to v rozmezí 0,035 – 5 ug/ml. Pro spolupráci kliniků s klinickým farmakologem a obecně pro terapeutické monitorování léků a farmakokinetické studie tedy platí, že pokud obdržíme z laboratoře stanovenou hladinu amiodaronu kupř. 1,5 ug/ml, může být, a to s naprosto stejnou pravděpodobností, skutečná hladina kterékoli číslo v intervalu 1,245 – 1,755 (ug/ml).

Biologická dostupnost amiodaronu je překvapivě silně ovlivňována příjmem potravy. Meng X. a spol. (Ha at al. 2001) prokazují v roce 2001, že pokud je amiodaron podáván současně se standardní snídaní bohatou na tuky, je c-Max 3,8 x vyšší, a AUC (area under the curve-plocha pod křivkou koncentrací, tedy časový integrál vstřebaného kvanta léku) 2,4 x vyšší, nežli nalačno. Přitom t-Max měřený do dosažení c-Max se zkracuje z obvyklých 7,1 hodin shledávaných nalačno, na 4,5 hodiny. Můžeme tedy uzavřít, že potrava signifikantně zvyšuje jak rychlost průběhu absorpce, tak její rozsah/stupeň. Biologická dostupnost amiodaronu je tedy vyšší, pokud je podáván současně s jídlem. Lze tedy doporučit, aby amiodaron byl zásadně podáván současně s jídly.

Amiodaron je in vivo i in vitro biotransformován na desethylamiodaron (mono-N-desethylamiodaron- MDEA). Nedávno bylo zjištěno, jak vyplývá z prací Ha H.R. a spol.z roku 2001 (Meng at al. 2001), že MDEA je dále hydroxylová na N-3-hydroxybutyl-MDEA. Toto zjištění může mít velké důsledky při převádění poznatků farmakokinetických studií provedených na zvířatech do klinické medicíny. Mezi druhové rozdíly hydroxylasové aktivity jsou u savců značné, a toto zjištění je zřejmě podkladem pro vysvětlení mezidruhových odlišností biotransformace amiodaronu.

Farmakodynamické efekty amiodaronu na aktivitu sympatického nervového systému, zejména při současně přítomném srdečním selhání, studuje systematicky Kaye D.M. a spol. (Kaye at al. 1999). Vyhodnocují vliv amiodaronu na neurochemické parametry nervové aktivity sympatiku a dovozují, že amiodaron má skutečný sympatikolytický efekt. Docházejí k závěru, že amiodaron má příznivé prospěšné účinky na selhávající myokard skrze svůj sympatolytický účinek, a že tento účinek je relativně kardioselektivní (Kaye at al. 1999).



Fibrilace síní

Amiodaron byl od prvopočátku pokládán za lék vhodný jak pro ukončení fibrilace síní a dalších supraventrikulárních arytmí, tak pro jejich profylaxi (Fejfar at al. 1980, Medicamenta Nova 1983). Intravenosní podání 150 – 300 mg amiodaronu buďto přímo v injekci, nebo v krátkodobé infuzi pro ukončení fibrilace síní, a dávka většinou 200 mg per os denně pro její profylaxi, ve smyslu předcházení návratných rekurentních paroxysmů (Marek at al. 1998).

Nejnověji shrnuje roli amiodaronu v terapii fibrilace síní Levy S. (Levy 2001). Role amiodaronu, jak pro ukončení fibrilace síní, tak pro předcházení fibrilaci síní, je vysoce hodnocena. Amiodaron je též tím pravým lékem k předcházení návratu fibrilace síní po úspěšné kardioverzi.

K návratu sinusového rytmu je při paroxysmu fibrilace síní popsáno i úspěšné podávání amiodaronu per os, nejen injekčně. Galperin J. a spol. (Galperin at al. 2001) referují o úspěšné sérii takovýchto intervencí, provedených formou prospektivní, randomizované, dvojité slepé studie. K podobným závěrům došli v roce 2001 i Brilakis E.S. a spol. (Brilakis at al. 2001).

Pozoruhodný posun od antiarytmik třídy I ke třídě III při terapii fibrilace síní je v poslední době patrný všude ve světě. Ze všech experimentálně testovaných antiarytmik třídy III (sotalol, amiodaron a dofetilid) se ukazuje amiodaron jako nejúčinnější (Tsikouris at al. 2001).

Nehledě na fakt, že pro ukončení fibrilace síní je možno využít i perorálního podání, (Galperin at al. 2001) zůstává v této indikaci hlavní cestou podání parenterální tj. intravenosní aplikace. Za čerstvou fibrilaci síní se v těchto souvislostech považuje fibrilace, která je přítomna méně nežli 7 dní včetně. Hilleman D.E. a spol. (Hilleman at al. 2002) provedli rozsáhlou metaanalýzu randomisovaných kontrolovaných klinických studií na toto téma, se závěrem, že amiodaron je v tomto uspořádání jak vysoce účinný, tak dostatečně bezpečný. Tyto nálezy a závěry potvrzuje též Kontoyannis D.A. a spol. (Kontoyannis at al. 2001).

Soustředěné experimentální úsilí je věnováno též osvětlení role amiodaronu u persistující chronické fibrilace síní, jak dokumentuje kupř. práce skupiny Noble S.L. a spol. (Noble at al. 1999). Nízkodávkovaný amiodaron se též dobře osvědčil v prevenci paroxysmální fibrilace síní, jak prokazují Kerin N.Z. a spol. (Kerin at al. 2000).

Speciální otázkou a speciálním úkolem pro výzkum zůstává role amiodaronu v prevenci časně reiniciace fibrilace síní po úspěšné vnitřní či zevní elektrické kardioverzi. Touto otázkou se zabývali zejména Reithman C. a spol. v roce 2001, (Reithman at al. 2001) a v témže roce Veloso H.H. a spol. (Veloso 2001). Tato tzv. ERAF (early re-initiation of atrial fibrillation) znehodnocuje jak výsledek kardioverze, tak zajišťovací amiodaronové léčby. Pokud ji dostane pacient přesto, že je léčen amiodaronem, doporučuje se podávat atropin.

Z elektrofyzilogického hlediska je zajímavé zjištění, že PP interval bezprostředně předcházející iniciaci fibrilace síní je u pacientů na amiodaronu prodloužen. Další úspěšnou rolí amiodaronu je prevence fibrilace síní po srdečních operacích.

Současná zjištění vedou k závěru, že rutinní profylaxe s použitím amiodaronu vykazuje velmi příznivý poměr náklady/efekt (Reddy at al. 2002), a že intravenosní podání amiodaronu je v této indikaci účinnější nežli profylaxe kombinací digoxinu s metoprololem. Ve skupině léčené amiodaronem se fibrilace objevila v 8,3 % případů, ve skupině léčené digoxinem s metoprololem v 16,8 % případů (Tokmakoglu at al. 2002). Dalším možným terapeutickým postupem je v této indikaci podání diltiazemu s betablokátory (Kim at al. 2002). Haan C. a spol. provedli zcela recentně, v květnu 2002, rozsáhlou metaanalýzu (Haan at al. 2002) studií provedených v těchto souvislostech, a uzavírají že existuje silný důkaz pro fakt, že perioperační podávání amiodaronu vede k minimalizaci výskytu fibrilace síní, přičemž nežádoucí účinky jsou minimální. Metaanalýza klinických studií srovnávajících sotalol a amiodaron v prevenci paroxysmů fibrilace/flutter síní prokazuje, že oba postupy jsou ekvipotentní (Wurderman at al. 2002). Stále většího významu nabývá tzv. hybridní terapie, kdy je současně užito radiofrekvenční katetrizační ablace a medikace amiodaronem. Tyto postupy široce diskutuje Neužil a spol. v roce 2001 (Neužil at al. 2000).



Komorové arytmie

Role amiodaronu v léčbě komorových arytmií byla záhy rozpoznána a vysoce hodnocena (Fejfar at al. 1980, Marek at al. 1998, Medicamenta Nova 1983). V prevenci návratných komorových arytmií se již zpočátku doporučovala dávka 400 mg per os, případně 200 – 400 mg per os, buďto v jedné dávce nebo rozděleně, ve dvou dílčích dávkách (Marek at al. 1998).

Podstatným přínosem pro zhodnocení pozice amiodaronu v těchto souvislostech přinesly v roce 1997 výsledky studií CAMIAT a EMIAT, přehledně sumarizované jak v anglických, tak českojazyčných pramenech (Špinar at al. 2001, What is What 1997). Amiodaron snižuje incidenci nebezpečných komorových arytmií. Snižuje incidenci fibrilace komor a snižuje arytmiickou mortalitu, a to jak u ischemické choroby srdeční, tak u případů neischemických kardiomyopatií (Špinar at al. 2001). Singh S.N. a spol. (Špinar at al. 2001), prokázali v letech 1992, 1995 a 1996, že amiodaron snižuje incidenci komorových arytmií a přitom u neischemických kardiomyopatií zvyšuje ejekční frakci. V jejich souborech byli pacienti léčeni zpočátku 800 mg amiodaronu per os a udržovací dávka byla 400 mg per os denně, po dobu 50ti týdnů.

V říjnu roku 2001 byla amiodaronu přisouzena následující pozice v léčbě komorových arytmií, a sice v nových doporučeních AHA- American Heart Association (Caron at al. 2001). Amiodaron je klasifikován jako léčebná intervence II b, tj. přijatelný, bezpečný a užitečný lék se slušným až dobrým stupněm průkaznosti, podporující jeho užívání. Toto platí zejména u stavů fibrilace komor, a „bezpulzové“ komorové tachykardie (Stewart 2001). (Pozn. překl.: v evropské kardiologické tradici byly tyto stavy současně shrnovány pod pojem – komorová dysdynamie v tachykardické formě dle Holzmann)

Amiodaron byl v těchto souvislostech porovnáván s lidocainem (Dorian at al. 2002), zejména u fibrilace komor resistantní k elektroverzi, a se sotalolem (Kovoor at al. 1999) při snahách předcházet spontánním setrvalým komorovým tachykardiím. Ve vztahu k lidocainu se amiodaron ukázal jako účinnější. Sotalol se zdá být ve zmíněné indikaci účinnější než amiodaron.

Zvláštním okruhem výzkumu, který je rezervován pro specializovaná kardiocentra, je kritické vyhodnocování současného užití antiarytmik a implantovatelných kardioverterů/ defibrilátorů. (Implantable Cardioverters/Defibrillators- ICD)

Pleskot M. a spol. (Pleskot at al. 2000, Pleskot at al. 1999) vyhodnocují současný stav znalostí v této problematice a vycházejí přitom ze svých vlastních experimentálních dat. Hodnotí i roli programované komorové kardiostimulace. (Programmed Ventricular Cardio Stimulation - PVCS) Uvádějí, (Pleskot at al. 2000) že Amiodaron vede k podstatnému snížení (-29%) mortality formou náhlé srdeční smrti, a ke snížení celkové mortality (-13%). U svých pacientů pokračovali v podávání amiodaronu i tehdy, když PCVS experimentálně nepotvrdila účinnost amiodaronu jako antiarytmika. Ve své druhé práci, zaměřené zejména na roli revaskularisace myokardu na jeho elektrickou stabilitu (Pleskot at al. 1999) uvádějí, že amiodaron je účinný u 17,7% PVCS testovaných případů. Dnešní názory na současné použití implantovatelných defibrilátorů/kardioverterů a antiarytmik v praxi diskutují dále Dubin A.M. a spol., (Dubin at al. 2001) Manolis A.G., (Manolis at al. 2002) a Schapfer J. a spol. (Schlapfer at al. 2002).

Syndrom preexcitace a reentry tachykardie

Výhodný, prospěšný účinek amiodaronu u těchto stavů je znám od počátku. U pacientů s akcesorními drahami, preexcitací a reentry tachykardiemi byl užíván záhy poté, co nabyl statut antiarytmika (Fejfar at al. 1980, Medicamenta Nova 1983). Amiodaron byl a stále je doporučován jako „lék první volby“ u WPW a LGL syndromu a jako hlavní, ne-li jediný účinný lék u atrioventrikulárních nodálních reentry tachykardií a u reentry tachykardií obecně. (Fejfar at al. 1980, Lüllmann at al. 2002, Marek at al. 1998, Medicamenta Nova 1983, Mutschler 1991).

V časných devadesátých letech, v době kdy se od širokého používání amiodaronu ustupovalo, se tyto situace považovaly za vlastní a jediné pole působnosti amiodaronu (Mutschler 1991).



Nyní se role amiodaronu u reentry tachykardií znovu široce diskutuje, zejména též ve vztahu k radiofrekvenční ablacii pomalých atrioventrikulárních drah a současnému použití antiarytmik (Levy at al. 1997, Starmer 1997).

Srdeční selhání

Role amiodaronu u srdečního selhání si vyžaduje samostatnou zvláštní zmínku. Původní zprávy o prospěšnosti amiodaronu u srdečního selhání (Tardos at al. 1979) a o jeho příznivém vlivu na zlepšení metabolických (Tardos at al. 1979) a hemodynamických (Schlant at al. 1992) parametrů byly vynikajícím a přesvědčivým způsobem potvrzeny v době zcela nedávné.

Počínaje výsledky studie GESICA (Špinar at al. 2001, What is What 1997) publikované Dovalcem H.C. a spol., v Lancetu v roce 1994 se hromadí důkazy o tom (zejména ze studií EMIAT, CAMIAT a podstudie CHF-STAT), že amiodaron snižuje u pacientů se srdečním selháním jak arytmiickou mortalitu, tak celkovou morbiditu, a že jeho proarytmický účinek je přitom nízký (Špinar at al. 2001, What is What 1997).

Kaye D.M. a spol. (Kaye at al. 1999) studovali neurochemické a hemodynamické parametry u pacientů se srdečním selháním a shledali, že co se týče neurochemických parametrů, vykazují pacienti na amiodaronu podstatně lepší výsledky nežli skupina bez amiodaronu. Zlepšení (tj. snížení koncentrací) dosahuje 42% pro norepinefrin, 74% pro dopamin, 44% pro dihydroxyfenylglykol (intraneuronální metabolit norepinefrinu) a 51% pro 3H- dihydroxypropylenglykol (intraneuronální metabolit 3H- norepinefrinu).

Co se týče hemodynamických parametrů, pacienti na amiodaronu vykazují vyšší srdeční výdej a snížený tlak v plicnici v zaklínění, nežli pacienti bez amiodaronu (Kaye at al. 1999). Tímto způsobem doznala vynikajícího a zaslouženého potvrzení originální původní sdělení, která podávali v roce 1979 Tardos L. a spol. (Tardos at al. 1979), za použití metodiky skupiny Fedelesová M. a spol. z roku 1976 (Tardos at al. 1979), a Fananzir L. a spol. (Schlant at al. 1992) v roce 1991.

Indikace

Protože situace, za kterých se antiarytmika obecně a amiodaron zvláště, podávají, jsou extrémně různorodé, může jít o intravenósní podání pacientovi „bez tlaku bez pulsu“ při výjezdu RZP, ale též o rozhovor dvou distingovaných gentlemanů sedících v pohodlných lenoškách, mohl by být pokus o všeobecná doporučení považován za čiré rouhání. Nicméně, dnes máme po ruce jak sadu všeobecných doporučení a charakteristik, tak speciální návody pro užití amiodaronu ve velmi výlučných indikacích.

Ve standardní publikaci Remedia-Kompendium (Suchopár at al. 1997) v České republice, která je jakýmsi protějškem „Žluté knihy- Yellow Book“ ve Velké Británii je amiodaron charakterizován následovně:

Širokospektré antiarytmikum, s výlučnou pozicí. Je úspěšně užíván v léčbě a profylaxi život ohrožujících arytmií. Při profylaxi recidiv tachyarytmií je užíván i tam, kde elektrofyziologické vyšetření neodhalilo přesněji mechanismus arytmiie.

Toto kladné hodnocení obráží nepochybně tendenci nalézt a užívat antiarytmikum, které by působilo jaksi „na horním toku“ dějů vedoucích k iniciaci arytmiie. Je to přirozená snaha postihnout pokud možno hluboké metabolické, elektrofyziologické a hemodynamické podklady objevení se arytmiie (Bytešník 2000, Caron at al. 2001, Dorian at al. 2002, Japanese circulation journal 1998, Kaye at al. 1999, Pleskot at al. 2000, Schlant at al. 1992, Špinar at al. 2001, Tardos at al. 1979, What is What 1997). Navíc toto doporučení, N.B. podané v příručce sloužící lékařům denně konfrontovaným s nejširším spektrem terapeutických problémů a úskalí, obráží a skutečnost, že praktická použitelnost těch i nejdůvtipnějších a nejlepších klasifikací antiarytmik je jak omezené povahy, tak omezeného stupně. Například tzv. Sicilský gambit je charakterizován v práci autorů Lau W. a spol., (Lau at al. 2000) jako...vyžadující tak hluboké znalosti týkající se buněčných a podbuněčných struktur a cílů (targets) pro antiarytmika, že se tím stává spíše „postrachem“, či prostě řečeno stává se nepraktickým z klinického hlediska.



Tento postoj je podkladem pro snahu vytvořit doporučení, která by mohla být skutečným vodítkem pro praxi, tato snaha je přitom doprovázena soustředěným úsilím najít možnost predikce příznivého účinku amiodaronu, tedy předem vytipovat ty, kteří z něho budou mít skutečně prospěch, a to zejména u stavů po infarktu myokardu (Wichterle 2000).

Bytešník J. (Bytešník 2000) podává současný názor na „State of the art“ v indikacích amiodaronu. Je to širokospektré antiarytmikum s přijatelnou úrovní proarytmického rizika. Jeho farmakokinetika umožňuje vysoce vyvážený a stabilní vliv na myokard, nehledě na měnlivou biologickou dostupnost. Jeho farmakodynamika (presynaptický sympatikolytický efekt) si zasluhuje dalšího osvětlení. Jeho kardiální nežádoucí účinky nejsou (všeobecně řečeno) závažné. Nekardiální nežádoucí účinky jsou časté, ale ne předvídatelné.

Amiodaron je (spolu s některými betablokátory) jediným antiarytmikem, které nezvyšuje celkovou mortalitu u srdečního selhání. U fibrilace síní může být amiodaron doporučen u pacientů se zvýšeným rizikem rekurentních komorových tachykarytmií, tj. u případů po infarktu myokardu, nebo u srdečního selhání.

U pacientů se závažnými komorovými tachyarytmiemi by měl být amiodaron používán přednostně, a u případů myokardiálního infarktu by měl být považován za lék první volby. Intravenosní podání amiodaronu je vhodné u frekventních paroxysmů setrvalé, hemodynamicky závažné komorové tachykardie u „elektrických bouří“ u pacientů s implantovanými kardiovertery/defibrilátory a u komorových tachyarytmií resistantních k elektrokonverzi.

Speciální otázkou zůstává užití amiodaronu u perioperačních tachyarytmií. S vysokou znalostí věci a koncizním přehledným způsobem referuje o této problematice David I. (David 2002) v roce 2002. Otázkou ICD se dále zabývá Herold M. (Herold 2002) a znovuoživení zájmu o intravenosní podávání amiodaronu dokumentuje James P.R. (James at al. 2001) v roce 2001.

Interakce

Vědomost a znalost o vysokém potenciálu amiodaronu vyvolávat lékové interakce je nejlépe dokumentována pro interakci s warfarinem (Marek at al. 1998, Suchopár at al. 1997), jejímž důsledkem je zvýšení účinku warfarinu. Podstaty a podkladů této interakce se dotýkají zásadním způsobem práce skupiny Mičuda S., Martínková J. a spol. (Mičuda at al. 2001) Dokladují, že amiodaron inhibuje v experimentálním uspořádání aktivitu cytochromu CYP3A.

Další dobře známou interakcí je vzájemné působení amiodaronu a digoxinu, které vede ke zvýšení jak plasmatických hladin digoxinu (Marek at al. 1998, Suchopár at al. 1997), tak jeho biologické dostupnosti (Marek at al. 1998). Současné podávání amiodaronu s antiarytmiky třídy Ia a Ic, podobně jako s fenothiaziny, tricyklickými antidepresivy a saluretiky může vést ke zvýšení proarytmických účinků amiodaronu (Suchopár at al. 1997).

Interakce s betablokátory a blokátory vápníkových kanálů, která může vyústit do bradykardie, hypotense a dokonce i srdeční zástavy (Suchopár at al. 1997), zasluhuje podrobnější diskusi. V žádném případě nesmí být interpretována jako podnět k vysazení betablokátorů. Naopak, jak dokládají Routite F. a spol. (Routite at al. 1999) v roce 1999, riziko celkové mortality, arytmiické smrti a resuscitované srdeční zástavy je nižší u pacientů, kteří užívají betablokátory a amiodaron současně, nežli u pacientů kteří betablokátory neužívají, ať již jsou na amiodaroinu či nikoliv.

Další podklady pro fakt, že interakce amiodaronu jsou způsobeny zejména mechanismem enzymové inhibice a to vlivem na aktivitu cytochromu P450 přinášejí Sanoski C.A. a spol. (Sanoski at al. 2002) v roce 2002. Analyzují ve své práci data od skupiny pacientů na amiodaronu, současně warfarinovaných s hodnotami INR (international normalised ratio) 2-3. Interakce amiodaronu s warfarinem vrcholí za 7 týdnů od počátku současného podávání a vede k nutnosti snížit dávku warfarinu průměrně o 44%.

Z uvedeného vyplývá že tyto interakce musí mít předepisující lékaři neustále na paměti, a že dávku warfarinu je nutno u pacientů na amiodaronu trvale kontrolovat a „titrovat“.



Nežádoucí účinky

Amiodaron je od počátku znám jako lék, který může mít časté, a to i závažné, nežádoucí účinky (Marek at al. 1998, Mutschler 1991). Tento nepříjemný fakt je podstatně zmírněn tím, že jde o účinky převážně extrakardiální a nikoliv nepředvídatelné (Bytešník 1999, Bytešník 2000).

Widimský J. shrnuje současné znalosti a vědomosti o riziku spojeném s podáváním amiodaronu, jednak v koncisejším přehledu (Widimský 1999), nověji extensně publikovaném v roce 2000 (Widimsky 2000). Tuto práci nutno považovat za „state of the art“ stanovisko, co se týče nežádoucích účinků amiodaronu. Lze vřele doporučit všem, kdož amiodaron podávají, aby se s touto prací dopodrobna seznámili.

Thyreoidální dysfunkce

Účinky amiodaronu na štítnou žlázu a na thyreoidální status pacientů patří k těm nejkomplicovanějším a klinicky nejvíce matoucím (Marek at al. 1998). Amiodaron přivádí do lidského těla s každou 200 mg tabletou plných 75 mg jodu, což převyšuje denní potřebu jodu zhruba 500 krát (Marek at al. 1998). Nejzávažnější případy iatrogenního hyperthyreoidismu jsou právě ty, vyvolané amiodaronem (Marek at al. 1998). Na druhé straně amiodaron vyvolává i klinicky relevantní iatrogenní hypothyreoidismus. Inhibiční vliv amiodaronu se objevuje při nižších koncentracích jodu, než když je jod přiváděn do organismu ve formě NaI.

Pitsiaves V. a spol. (Pitsiavas at al. 1999) dovozují, že je to způsobeno účastí TSH. Amiodaronem indukované stavy hyperthyreoidismu se klinicky vyskytují ve dvou formách a sice jako amiodaronem indukovaná thyreotoxikosa typu I, a typu II, zkráceně označované jako I AIT a II AIT. Typ II AIT je spojen se závažnějšími strukturálními změnami, jde o amiodaronem indukovanou destruktivní thyreotoxikosu, která může být příznivě ovlivněna prednisolonem nebo jinými glukokortikoidy, jak prokazují Nakajima K. a spol. (Nakajima at al. 2001) ve svých studiích cytotoxického vlivu amiodaronu na thyreoidální folikly. Typ I AIT je důsledkem jodem indukované nadměrné syntézy thyreoidních hormonů. Odpovídá dobře na thionamidy a perchlorát draselný. (Pozn. překl.: u nás dostupné jako thiocarbamid Carbimazol 5 mg tabl., Slovakofarma, a Tabuleta kalií perchlorici 200 mg, C.S.C. spol. s r.o., Praha, ČR). Bohužel se objevují i formy smíšené, které je nejlépe léčit současným podáváním thionamidu, perchlorátu a glukokortikoidů (Nakajima at al. 2001).

Amiodaronem indukovaný hypothyreoidismus (AIH) je vhodné léčit malými dávkami levothyroxinu, při ponechání amiodaronové léčby. Alternativním postupem je vysadit amiodaron, je-li to možné z důvodů kardiologických/antiarytmických, a návrat k euthyreoidnímu stavu urychlit malými dávkami perchlorátu draselného (Nakajima at al. 2001). Vanbiesen J. a spol. (Vanbesien at al. 2001) popsali dva případy fetálního hypothyreoidismu indukovaného amiodaronem. Nešlo však o následky podání amiodaronu těhotné matce, ale o nežádoucí účinky amiodaronu podaného přímo plodu fetálně, z důvodu fetální tachykardie resistantní na jinou léčbu. Chopra I. J. a spol. popisují zajímavý léčebný přístup k II AIT, a sice perorálním podáním cholecystografické kontrastní látky Orografin (iopodát sodný) a Telepaque (iopodát sodný). K tomu současně podávali thionamid nebo methimazol (Carbimazol Slovakofarma, Favistan Asta Medica, pozn. překl.). Tato kombinovaná léčba se jim osvědčila jak co do účinnosti, tak bezpečnosti.

Zajímavý případ amiodaronem indukované thyreoiditis popisují Ybarra J. a spol. (Ybarra at al. 2002) v roce 2002. Eaton S.E.M. a spol. (Eaton at al. 2002) se zabývají užitečností dvou metod, a sice stanovení interleukinu 6 (IL-6) a barevnou dopplerovskou sonografií (colour-flow Doppler sonography CFDS) při snahách odlišit od sebe I AIT a II AIT. Uzavírají, že CFDS může odlišit tyto dva typy amiodaronem indukované thyreotoxikosy, avšak stanovení IL-6 zde pomoc nepřinese. Klinickým významem obou typů amiodaronem indukované thyreotoxikosy- AIT, který je od počátku zdůrazňován (Marek at al. 1998), se nověji zabývají Bartalena L. a spol. v roce 2002, (Bartalena at al. 2002) a Leung P.M. a spol. v témže roce (Leung at al. 2002). Velká část autorů se kloní k názoru, že pro klinickou praxi není usilovná snaha o odlišení I AIT a II AIT zcela nezbytná. Spíše vzácnějším léčebným přístupem k amiodaronem indukované thyreotoxikose je léčení chirurgické, o kterém referují Gough I.R. a spol. v roce 2002 (Gough at al. 2002).



Z praktického hlediska je důležité shrnutí současných názorů na otázku, zda amiodaron vysazovat či nikoliv při thyreoideálních nežádoucích účincích. Osman F. a spol. (Osman at al. 2002) uzavírají, že pokračování léčby amiodaronem nemá žádný nepříznivý vliv na odpověď k léčbě amiodaronem indukované thyreotoxikosisy.

Oftalmologické nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky na oko jsou známy od objevení amiodaronu. Dodnes provokují výzkumníky k trvalému odbornému zájmu. Korneální deposita jsou pravděpodobně nejznámějším a nejdéle popsaným nežádoucím účinkem amiodaronu. Vyskytují se u 100 % exponovaných osob. Poměrně velmi časté jsou i opacity v čočce, a xeroftalmie.

V dnešní době vystupuje do popředí závažnost očních nežádoucích účinků amiodaronu též proto, že značné množství dnes velmi populárních léků má též důležité oční nežádoucí účinky, takže může dojít jak k jejich potenciaci, tak záměně v diagnóze vyvolávajícího agens. Moorthy R.S. a spol. (Moorthy at al. 1999) podávají přehled údajů o nežádoucích účincích léků na oči, v souvislosti se systémovou farmakoterapií. Shledali, že dnes je v širokém užívání 9 látek, které všechny mají poměrně časté oční nežádoucí účinky. Jsou to amiodaron, cidofovir, chloroquin, hydroxychloroquin, lovastatin, sildenafil, simvastatin, tamoxifen, a vigabatrin. Polak B.C. a spol. (Polak at al. 2001) přidávají ještě údaje o ethambutolu a isoniazidu. Jde tedy celkem o 11 látek, poměrně široce užívaných. Až na lovastatin/simvastatin a vigabatrin jsou důkazy o kausálním vztahu mezi podáním léku a postižením oka tak silné, že odpovídají i nejpřísnějším toxikologickým metodologickým požadavkům (Moorthy at al. 1999).

Méně známá, ale velmi důležitá je amiodaronem indukovaná neuropatie nervus opticus, se svými unikátními klinickými rysy, jak o ní referuje kupř. Macaluso D.C. a spol. (Macaluso at al. 1999). Tato neuropatie má pomalou progresi, vede k symetrickému bilaterálnímu snížení visu, výraznému nálezu na papile, a má tendenci se stabilizovat během několika měsíců po vysazení léčby.

Novější příspěvek ke znalostem o toxickém vlivu amiodaronu na oko přináší Ikaheimo K. a spol. (Ikaheimo at al. 2002). Referují o zajímavém nálezu lehkých poruch vidění modrého světla, u pacientů na amiodaronu, majících jinak zcela normální oční nález. Tyto nálezy jsou zřejmě projevem počínajícího poškození nervus opticus. Dále provedli frekvenční vyjádření nežádoucích očních účinků amiodaronu u svých pacientů a našli korneální deposita ve 100 %, deposita v čočce ve 22,2 %, a xeroftalmii v 9,1 % případů. Tyto nálezy odpovídající všeobecným názorům, potvrzují dále i Grupcheva C.N. a spol. (Grupcheva at al. 2002) v roce 2002.

Plicní nežádoucí účinky

Amiodaron je látka kationticky-amfifilní, která se živě a rychle akumuluje v lysosomech, v jejich vnitřním prostředí o pH 4-5. Uvnitř lymfocytů a makrofágů pak velmi rychle vznikají lamelární deposita (Lüllmann at al. 2002). V plicní tkáni jsou alveoly vyplněny makrofágy, dochází ke stimulaci produkce vaziva, a objevuje se plicní fibrosa (Lüllmann at al. 2002). RTG vyšetření vykazuje nálezy, které mohou napodobit rtg obraz srdečního selhání, (Sangha at al. 2002) maligní lymfangiopathie, plicních tumorů a dalších patologických stavů, u kterých je „rtg nález na plicích“ (Chouri at al. 2002).

Autoři mohou podat osobní svědectví o zvláštním případě, který se přihodil na jaře roku 1996. Zatímco náš hostitel, významný profesor oboru „Family Medicine“ z Duke University v USA řídil auto a vezl nás domů, postěžoval si, že toto je zřejmě naše poslední setkání. Jeho ošetřující lékař jej totiž informoval, že má maligní postižení plic, zatím neznámého původu a nejasné povahy. Případ jsme společně prodiskutovali okamžitě, na místě tj. v autě za jízdy. Nebylo zapotřebí ani zastavit auto, ani udělat cokoliv jiného, nežli vzít od našeho přítele podrobnou lékovou anamnézu. Amiodaron byl rychle označen za možného viníka. Za 3 měsíce po vysazení léčby rtg nález na plicích zcela vymizel.



Poll L.W. a spol. (Poll at al. 2001) referovali v roce 2001 o podobném případě, kdy také tříměsíční vysazení amiodaronu vedlo ke kompletnímu vymizení nálezu pleuroparenchymální konsolidace. Plicní nežádoucí účinky amiodaronu se mohou objevit i po velmi krátkodobé expozici, jak popisují Kaushik S. a spol. (Kaushik at al. 2001) a mohou se objevit skutečně velmi často, jak uvádí kupř. Kharabesh S. a spol. (Kharabesh at al. 2002).

Experimentální podklady pro pochopení mechanismů plicní toxicity amiodaronu přinášejí ve své práci v pokuse na zvířeti Chung W.H. a spol. (Chung at al. 2001) v roce 2001.

Kožní nežádoucí účinky

Fotosensitivita je nejnámější a nejlépe popsáný nežádoucí účinek amiodaronu na kůži. Fototoxicitu a fotoalergii z pohledu dermatologa, též ve vztahu k amiodaronu, obsáhle diskutuje Jirásková M. (Jirásková 2001). Dalším častým dermatologickým nálezem při léčbě amiodaronem jsou kožní pigmentace (High at al. 2001). Bohužel, objevují se i mnohem závažnější případy, mající charakter až epidermální nekrolýsy, jak uvádějí Yung A. a spol. (Yung at al. 2002) v roce 2002. Sharf a spol. (Scharf at al. 2001) popsali v roce 2001 zajímavý případ současného postižení kůže a plic, a sice kožní vaskulitidu a obraz plicního interparenchymálního tumoru. Sheikzadeh A. a spol. (Sheikzadeh at al. 2002) popsali v roce 2002 též obraz lupus erythematoses po amiodaronu.

Na rozdíl od všeobecného pocitu, že preexistující kožní postižení by mohlo zvýšit pravděpodobnost výskytu kožních nežádoucích účinků amiodaronu, dokládají Mendez M. a spol. (Mendez at al. 1999) v roce 1999, že amiodaron lze bez zvláštního nebezpečí užívat i u případů porfyrií.

Miscellanea

Periferní neuropathie je možno považovat za standardní projev amiodaronové toxicity (Lüllmann at al. 2002). Jako vzácný a kuriózní nežádoucí účinek amiodaronu uvádíme nález, který publikovali Biran I. A spol. (Biran at al. 2002) v roce 2002 v Izraeli. Jde o coitální bolesti hlavy indukované požíváním amiodaronu.

Závěr

Amiodaron, objevený před čtyřiceti lety, byl zprvu užíván jako lék antianginosní. Brzy se stal širokospektrým antiarytmikem, s výlučným postavením. Je úspěšně užíván v léčbě a profylaxi život ohrožujících arytmií. Jeho široký záběr pokrývá situace od intravenosního podání u komorové tachykardie se zhroucením oběhu, přes perioperační tachyarytmie až k profylaktickému užití u recidivující fibrilace síní. V profylaxi tachyarytmie je amiodaron úspěšně užíván i tehdy, když elektrofysiologické vyšetření selhalo ve snaze vysvětlit podrobněji podklad arytmie. Amiodaron je jediné antiarytmikum, (spolu s některými betablokátry) které nevede ke zvýšení celkové mortality u srdečního selhání. Je to velmi pravděpodobně lék, který působí „na horním toku“ chorobných dějů podmiňujících vznik arytmií. Kombinuje v sobě vynikajícím způsobem prospěšné vlivy na srdeční elektrofyziologii, neurochemické parametry a parametry hemodynamické s jedinečným účinkem koronarodilatačním a lokálně antithyreoidálním - přímo v myokardu. Amiodaron je nutno považovat za antiarytmikum první volby u infarktu myokardu a u srdečního selhání. Jeho unikátní farmakodynamika zabezpečuje stabilní a dobře vyvážený vliv na myokard. Je to lék s častými, avšak nikoliv neočekávanými vedlejšími účinky a s přijatelně nízkou úrovní potenciálních rizik. Když se objevil, byl všeobecně pozdravován a vítán jako ideální antiarytmikum. Nyní opět získává větší a větší respekt a uznání a významnější podíl jak na indikační šíři, tak na celkové spotřebě antiarytmik. Je mu čtyřicet let, je v nejlepších letech a vede si dobře.



Zdroje:

1. Bartalena L., Bogazzi F., Martino E.: Amiodarone induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical endocrinology*, England 2002, 56 :(1), pp. 33-38. (V angličtině)
2. Biran I., Steiner I.: Coital headaches induced by amiodarone. *Neurology (United States)* Feb 1^o 2002 58: (3), pp. 501-502. (V angličtině)
3. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M., Braverman L.E.: Martino E., The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid*, USA 2001, 1:(5), pp. 511-519. (V angličtině)
4. Brembilla – Perrot B., Claudon O., Houriez P., Beurrier D.: Suty – Selton Ch.: Absence of change of signal – averaged electrocardiogram identifies patients with ventricular arrhythmias who are non – responders to amiodarone. *International Journal of Cardiology*, Ireland 2002, 83:(1), pp. 47-55. (V angličtině)
5. Brilakis E.S., Friedman P.A., Gersh B.J., Shen W.K.: Oral amiodarone and arterial fibrillation. *Lancet*, England 2001, 358, pp. 147–148, discussion pp. 148–149. (V angličtině)
6. Bytešník J., Indication for the Amiodaron medication considering new findings. VI. Congress of internal medicine for Doctors in practice with an international participation, Zlín 1999.
7. Bytešník J.: Management of arrhythmias with amiodarone in the light of new knowledge, *Cor Vasa* 2000, 42: (4), pp. 193-199. (V angličtině)
8. Carlson Bo., Singh B. N., Temciuc M., Nilsson S., Li Yi-Lin, Wellin Ch., Malm J.: Synthesis and preliminary characterisation of a novel antiarrhythmic compound KB 13 00 15. *Journal of Medical Chemistry*, USA 2002, 45:(3), pp. 623-630. (V angličtině)
9. Caron M. F., Kluger J., White C. M.: Amiodarone in the new AHA guidelines for ventricular tachyarrhythmias *Annals of Pharmacotherapy*, USA 2001, 45:(10), pp. 1248-1254. (V angličtině)
10. Chopra I., J., Baber K.: Use of oral cholecystographic agents in the treatment of amiodarone induced hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, USA 2001, 86:(10), pp. 4707-4710. (V angličtině)
11. Chouri N., Langin T., Lantuejoul S., Coulomb M., Brambilla C.: Pulmonary nodules with CT halo sign. *Respiration: international review of thoracic diseases*, Switzerland 2002 69: (1), pp.103-106. (V angličtině)
12. Chung W. H., Bennett B.M., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E.: Induction of c-jun and TGF-beta 1 Fischer 344 rats during amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, USA 2001, 281:(5), pp. 110-118. (V angličtině)
13. David I.: Perioperative tachyarrhythmias. *Časopis lékařů českých*, Praha 2002, 13, pp. 403– 410.
14. Dorian P., Cas D., Schwartz B., Cooper R., Gelaznikas R., Barr A.: Amiodarone as compared with lidocaine for shock resistant ventricular fibrillation. *New England Journal of Medicine*, USA 2002, 346:(12), pp. 884-890. (V angličtině)
15. Dubin A.M., Van Hare G.F., Collins K.K., Bernstein D., Rosenthal D.N.: Survey of current practices in use of amiodarone and implantable cardio verter Defibrillators in paediatrics patients with end-stage heart failure. *American Journal of Cardiology*, USA 2001, 88:(7), pp. 809–810. (V angličtině)



16. Eaton S.E.M., Euinton H.A., Newman C.M., Weetman A.P., Bennet W., M.: Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour –flow Doppler sonography. *Clinical endocrinology*, England 2002, 56 : (1), pp. 33-38. (V angličtině)
17. Fejfar, Dvořák, Pidrmann: Workshop on Cardiology, Czech Medical Society of J.E. Purkyně, Zlín 1980.
18. Galperin J., Elizari M.V., Chiale P.A., Molina R.T., Ledesma R., Scapin A.O., Vazquez Blanco M.: Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomised, controlled, double blind trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, USA 2001, 6:(4), pp. 341–350. (V angličtině)
19. Gough I.R., Gough J.: Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Medical Journal of Australia*, Australia 2002, 176 :(3), pp.128-129. (V angličtině)
20. Grupcheva C., McGhee C. N. J.: In vivo confocal microscopy of patients with amiodarone-induced keratopathy. *Cornea*, USA 2002, 21:(4), pp.430-432. (V angličtině)
21. Ha H.R., Kozlik P., Stieger B., Bigler L., Follath F.: Metabolism of amiodarone. High performance liquid chromatography assay for mono-N-desethylamiodarone hydroxylation in liver microsomes. *Journal of Chromatography, Biomedical sciences and applications*, Netherlands 2001, 757:(2), pp. 309 – 315. (V angličtině)
22. Haan C.K., Geraci S.A.: Role of amiodarone in reducing atrial fibrillation after cardiac surgery in adults. *Annals of thoracic surgery*, USA 2002, 73: (5), pp. 1665 –1669. (V angličtině)
23. Herold M.: Sudden death and implantable cardioverters-defibrillators, www.zdr.cz/ZN02924/, pp. 16 –17.
24. High W.A., Weiss S.D.: Images in clinical medicine, Pigmentation related to amiodarone, *New England Journal of Medicine*, USA 2001, 345: (20), pp. 1464. (V angličtině)
25. Hilleman D. E., Spinler S.A.: Conversion of recent- onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*, USA 2002, 22:(1): pp. 66 – 74. (V angličtině)
26. Ikaheimo K., Kettunen R., Mantyjarvi M.: Visual functions and adverse ocular effects in patients with amiodarone medication. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, Denmark 2002, 80:(1): pp. 59-63. (V angličtině)
27. James P.R., Barrera G.C.: Intravenous amiodarone in intensive care: time for a reappraisal? *Intensive care medicine*, USA 2001, 8, pp. 1433. (V angličtině)
28. Jirásková M.: Phototoxicity and photoallergy as side effects of drugs from a dermatologist's point of view. *Remedia*, 2001, 1, pp. 271-276.
29. Jun A.S., Brocks D.R.: High-performance liquid chromatography assay of amiodarone in rat plasma. *Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences computer file: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société Canadienne des sciences pharmaceutiques*, Canada 2001, 3, pp. 263–368. (V angličtině)
30. Kaushik S., Hussain A., Clarke P., Lazar H. L.: Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, USA 2001, 72:(5), pp. 1760-1761. (V angličtině)



31. Kaye D.M., Dart A.M., Jennings G.L., Esler M.D.: Antiadrenergic effect of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, USA 1999, 33:(6), pp. 1533-1539. (V angličtině)
32. Kharabseh S., Abendroth C., Kozak M.: Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *American journal of cardiology*, USA 2002, 89:(7), pp. 896-898. (V angličtině)
33. Kerin N.Z., Faitel K., Kerin I.A., Quinones L., Stomel R.J.: Efficacy of low – dose amiodarone in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation resistant to type I A antiarrhythmic drugs. *American Journal of Therapeutics*, USA 2000, 7, pp. 245 – 250. (V angličtině)
34. Kim M.H., Rachwal W., McHale C., Bruckman D., Decena B. F., Rusman P., Morady F., Eagle K.A.: Effect of amiodarone, diltiazem, beta-blocker on frequency of arterial fibrillation, length of hospitalisation and hospital costs after coronary artery bypass grafting. *American Journal of cardiology*, USA 2002, 89 : (9), pp. 1126 – 1128. (V angličtině)
35. Kontoyannis D.A., Anastasiou M.I., Kontoyannis S.A., Zaga A. K., Nanas J. N.: Intravenous amiodarone decreases the duration of atrial fibrillation associated with acute myocardial infarction. *Cardiovascular drugs and therapy/Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, USA 2001, 15, pp. 155– 60. (V angličtině)
36. Kovoov P., Eipper V., Byth K., Cooper M.J., Ross D.L.: Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease. *European Heart Journal*, England 1999, 20: (5), pp. 364–374. (V angličtině)
37. Lau W., Newman D., Dorian P.: Can antiarrhythmic agents be selected based on mechanism of action? *Drugs*, New Zealand 2000, 60: (6), pp. 1315-1328. (V angličtině)
38. Leung P.M., Quinn N.D., Belchetz P.E.: Amiodarone-induced thyrotoxicosis: not a benign condition. *International Journal of Clinical Practice*, England 2002, 56: (1), pp. 4-6. (V angličtině)
39. Levy S.: Pharmacologic management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. *American Heart Journal*, USA 2001, 141: (2 Suppl.), pp. 15-21. (V angličtině)
40. Levy S., Ricard P.: Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardia. *European Heart Journal*, England 1997, 18 Suppl, C, pp. 27-32. (V angličtině)
41. Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: *Pharmakologie a Toxikologie Avicenum*, Grada Publishing, Prague 2002, pp. 694.
42. Macaluso D.C., Shults W.T., Fraunfelder F.T.: Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *American Journal of Ophthalmology*, USA 1999, 127: (5), pp. 610-612. (V angličtině)
43. Malik M., Camm A.J., Janse M.J., Julian D.G., Frangin G.A., Schwartz P.J.: Depressed Heart Rate Variability Identifies Post infarction Patients Who Might Benefit From prophylactic Treatment With Amiodarone. A sub study of EMIAT (The European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) *J. Am. Coll. Cardiol*, 2003, 35, pp. 1263–1275. (V angličtině)
44. Manolis A. G., Katsivas A. G., Vassilopoulos C., Tsatiris C.G.: Electrical storms in an ICD-recipient with 429 delivered appropriate shocks: therapeutic management with antiarrhythmic drug combination. *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing*, USA 2002, 6:(1), pp. 91-94. (V angličtině)



45. Marek J. et al.: Pharmacotherapy of Internal Diseases, Avicenum, Grada Publishing 1998, pp. 743.
46. Matsuyama T., Tanno K., Kobayashi Y., Obara C., Ryu S., Adachi T., Ezumi H., Asano T., Miyata A., Koba S., Baba T., Katagiri T.: T wave alternant for predicting adverse effects of amiodarone in a patient with dilated cardiomyopathy Japanese Circulation Journal, Australia 2001, 65, (5), pp. 468-470. (V angličtině)
47. Medicamenta Nova, Symposium LS JEP, Praha 1983.
48. Mendez M., Parera V., Enriquez de Salamanca R., Battle A.: Amiodarone is a pharmacologically safe drug for porphyries. General pharmacology, England 1999, 32: (2), pp. 259-263. (V angličtině)
49. Meng X., Mojaverian P., Doedee M., Lin E., Weinryb I., Chiang S.T., Kowey P.R.: Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. American Journal of Cardiology, USA 2001, 2: 87: (4), pp. 432-435. (V angličtině)
50. Micuda S., Hodac M., Sispera L., Parizek P., Pleskot M., Zimova G., German J., Martinkova J., Pidrman V.: Influence of amiodarone on urinary excretion of beta-hydrocortisol in humans Physiological Research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca, Prague 2001, 50: (2), pp. 191-196. (V angličtině)
51. Moorthy R.S., Valluri S.: Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. Current opinion in ophthalmology, USA 1999, 10: (6), pp. 438-446. (V angličtině)
52. Mutschler E.: Arzneimittel – Wirkungen, Pharmakology and Toxikology textbook Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1991, (V němčině).
53. Nagele H., Schomburg R., Petersen B., Rodiger W.: Dual chamber pacing in patients with severe heart failure on beta blocker and amiodarone treatment: preliminary results of a randomised study. Heart, British Cardiac Society, England 2002, 87: (6), pp. 566-567. (V angličtině)
54. Naganuma M., Shiga T., Nishikata K., Tsuchiya T., Kasanuki H., Fujii E.: Role of desethylamiodarone in the antikoagulant effect of concurrent amiodarone and warfarin therapy. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, USA 2001, 6: (4), pp. 363-367. (V angličtině)
55. Nakajima K., Yamazaki K., Yamada E., Kanaji Y., Kosaka S., Sato K., Takano K.: Amiodarone stimulates interleukin-6 production in cultured human thyrocytes, exerting cytotoxic effects on thyroid follicles in suspension culture, USA 2001, 11: (2), pp. 101-109. (V angličtině)
56. Neužil P., Táborský M., Šedivá L., Niederle P.: Radiofrequency Ablation of Auricular Flutter in Patients with Long-term Treatment of Auricular Fibrillation with Amiodarone: Application of Hybrid Therapy, Prakt. Lékař. 81, Prague 2001, 4, pp. 208-211.
57. Noble S.L., Reploge W.H., Dickey S.R.: Amiodarone for the treatment of persistent arterial fibrillation. Journal of Family Practice, USA 1999, 48, pp. 334-335. (V angličtině)
58. Opincariu M., Varro A., Iost N., Virag L., Hala O., Szolnoki J., Szecsi J., Bogats G., Szenohradzky P., Matyus P., Papp J. Gy.: The cellular electro physiologic effect of GYKI 16638, a new antiarrhythmic compound. Current medical Chemistry, Netherlands 2002, 9: (1), pp. 41-46. (V angličtině)
59. Osman F., Franklyn J.A., Sheppard M.C., Gammage M.D.: Succesfull treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. Circulation, USA 2002, 105:(11), pp. 1275-1277. (V angličtině)
60. Petr P.: Final Report on Clinical Testing of Cordarone (amiodarone) Krka inj. in patients ith AMI, Clinical Research Report Series, Novo Město, Yugoslavia, 1986.
61. Pitsiavas V., Smerdely P., Boyages S.C.: Amiodarone compared with iodine exhibits a potent and persistent inhibitory effect on TSH-stimulated CAMP production in vitro: a possible mechanism to explain amiodarone-induced hypothyroidism. European Journal of endocrinology, England 1999, 140: (3), pp. 241-249. (V angličtině)



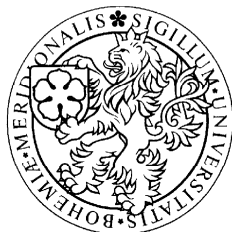
62. Pleskot M., Pařízek P., Hodač M., Haman L., Šťástek J., Červinka P., Tauchman M.: Ventricular Fibrillation in Chronic Heart Disease, *Internal medicine*, 46, Prague 2000, 2, pp. 80 – 86.
63. Pleskot M., Pařízek P., Hodač M., Haman L., Šťástek J., Červinka P., Tauchman M.: Revascularisation of the Myocardium and Electrical Instability of the Ventricles. *Internal medicine*, 45, Prague 1999, 2, pp. 75 – 80.
64. Polak B.C., Tutein N.P.A., Rietveld E.: Visual impairment due to optic neuropathy in 2 patients on amiodarone or ethambutol and isoniazide therapy. *Nederlandsche tijdschrift voor geneeskunde*, Netherlands 2001, 145: (19), pp. 922-926. (V holandštině)
65. Poll L.W., May P., Koch J. A., Hetzel G., Heering P., Modder U.: HRCT findings of amiodarone pulmonary toxicity: clinical and radiology regression. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. USA 2001, 6: (3), pp. 307-311. (V angličtině)
66. Reddy Prahashni, Dunn Alisha B., White C. M., Tsikouris J.P., Giri Satyendra, Kluger J.: An economic analysis of amiodarone versus placebo for the prevention of arterial fibrillation after open heart surgery, *Pharmacotherapy*, USA 2002, 22, pp. 75-80. (V angličtině)
67. Reithmann C., Dorwarth U., Gerth A., Remp T., Steinbeck G., Hoffmann E.: Early reinitiation of atrial fibrillation following an external electrical cardioversion in amiodarone- treated patients. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, USA 2001, 5, pp. 285 – 92. (V angličtině)
68. Routitie F., Boissel J.P., Conolly S.J., Camm A.J., Cairns J.A., Julian D.G., Gent M., Janse M.J., Dorian P., Frangin G.: Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Amiodarone Trial) database. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*, USA 1999, 99: (17), pp. 2268 – 2275. (V angličtině)
69. Sangha S., Uber P., Mehra M.: Difficult cases in heart failure: amiodarone lung injury: another heart failure mimic? *Congest Heart Fail*, USA 2002, 8:(2), pp. 93-96. (V angličtině)
70. Sanoski C.A., Bauman J.L.: Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationship with long-term therapy. *Chest*, USA 2002, 121:(1), pp. 19–23. (V angličtině)
71. Sheikzadeh A., Schafer U., Schnabel A.: Drug-induced lupus erythematosus by amiodarone. *Archives of internal medicine*, USA 2002, 162:(7), pp. 834-836. (V angličtině)
72. Scharf C., Oechslin E.N., Salomon F., Kiowski W.: Clinical picture: Amiodarone-induced pulmonary mass and cutaneous vasculitis. *Lancet*, England 2001, 358:(9298), pp. 2045. (V angličtině)
73. Schlant R. C., Collins jr. J. J., Engle M.A., Frye R.L., Kaplan N.M., O'fourke R.A.: *Yearbook of Cardiology*, Mosby-Year Book Inc., 1992 St. Louis, MO 63146, USA 1992. (V angličtině)
74. Schlapfer J., Rapp F., Kappenberger L., Fromer M.: Electrophysiologically guided amiodarone therapy versus the implantable cardioverter-defibrillator for sustained ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction: results of long-term follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, USA 2002, 39:(11): pp. 1813-1819. (V angličtině)
75. Starmer C. F.: The cardiac vulnerable period and re-entrant arrhythmias: targets of anti- and proarrhythmic processes. *Pacing and clinical electrophysiology*, USA 1997, 20:(22), pp. 4456-4454. (V angličtině)
76. Stewart C.E.: Amiodarone for ACLS: a critical evaluation. *Emergency medical services*, USA 2001, 30:(9), pp. 61-67. (V angličtině)



77. Suchopár J., ed. *Remedia: Compendium Panax Publ.*, Prague 1997.
78. Škop B. at al., AISLP, Automated Information system of medical preparations, Prague 2003.
79. Špinar J., Vítovec J., Kubecová L., Pařenica J.: *Clinical Trials in Cardiology Avicenum*, Grada Publishing, Prague 2001, pp. 487.
80. Tardos L., Szekeres L., Papp J.G.: *Pharmacological Control of Heart and Circulation Ed., Advances in Pharmacological Research and Practice*, Gen. Ed. J. Knoll Pergamon Press, Budapest 1979, pp. 439. (V angličtině)
81. Tokmakoglu H., Kandemir O., Gunyadin S., Catav Z., Yorgancioglu C., Zorlutuna Y.: Amiodarone versus digoxin and metoprolol combination for the prevention of postcoronary Bypass atrial fibrillation. *European Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, England 2002, 21, pp. 401–405. (V angličtině)
82. Tsikouris J. P., Cox C.D.: A review of class III antiarrhythmic agents for atrial fibrillation: maintenance of normal sinus rythm. *Pharmacotherapy*, USA 2001, (12), pp.1514–1529. (V angličtině)
83. Vanbesien J., Casteels A., Bougatef A., De Catte L., Foulon W., De Bock S., Smitz J., De Schepper J.: Transient fetal hypothyroidism due to direct fetal administration of amiodarone for drug resistant fetal tachycardia. *American Journal of Perinatology*, USA 2001, 18: (2), pp 113-116. (V angličtině)
84. Veloso 2001 H.H.: Is amiodarone the first or the last choice for the maintenance of sinus rhythm after successful conversion of arterial fibrillation? *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, Poland 2001, 7, pp. 526–527, discussion pp. 528–530. (V angličtině)
85. Weirich J., Wenzel W.: Aktuelle Einteilung antiarrhythmisch wirksamer Substanzen *Physiologisches Institut der Universität, Freiburg Zeitschrift für Kardiologie*, Germany 2000, 89 Szuppl., 3, pp. 62-67. (V němčině)
86. *What is What 1997 : a guide to acronyms for cardiovascular trials 4th edition*, Published by Astra-Hässle AB, S-431 83 Mölndal, Sweden 1997. (V angličtině)
87. Wichterle D., The rationale for amiodarone treatment after acute myocardial infarction- will we be given a unequivocal definition of target patients' population? *JACC-CZ*, Prague 2000, 2: 4, pp. 321-322.
88. Widimský J.: Amiodarone treatment safety, VI. Congress of internal medicine with an international participation for doctors in practice, Symposium fy Sanofi-Synthélabo, Zlín 1999.
89. Widimsky J.: The side effects of amiodarone. *Cor Vasa* 2000: 42 (5): pp. 235–242.
90. Wurderman R.L., Moos A.N., Mohiuddin Seyed M., Lenz T.L.: Amiodarone vs. Sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis. *Chest*, USA 2002, 121: (4), pp. 1203–1210. (V angličtině)
91. Ybarra J., Fuster D., Martin F., Lomena F., Torregrossa J.V.: Clinical picture: amiodarone-induced thyroiditis. *Lancet*, England 2002, 359: (9300), pp. 69. (V angličtině)
92. Yung A., Agnew K., Snow J., Oliver F.: Two unusual cases of toxic epidermal necrolysis. *Australasian journal of dermatology*, Australia 2002, 43: (1), pp. 35-38. (V angličtině)
93. The search for novel antiarrhythmic strategies. *Sicilian Gambit. Japanese circulation journal* 1998, Australia 1998, 62: (9), pp. 633–648. (V angličtině)



Poznámky:



UNIVERSITY OF SOUTH BOHEMIA

Faculty of Health and Social Studies

Rector:

Prof. Ing. František Střeleček, CSc.
Braníšovská 31
370 05 České Budějovice
Tel: +420 389 032 001
Email: strelec@jcu.cz

Dean:

Doc. MUDr. Vladimír Vurm, CSc.
Jírovцова 24/1347
370 04 České Budějovice
Tel: +420 387 319227
Email: vurm@zsf.jcu.cz



Vychází za podpory společnosti:

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 1
140 00 Praha 4
IČO: 14793
DIČ: 004-00147893

