

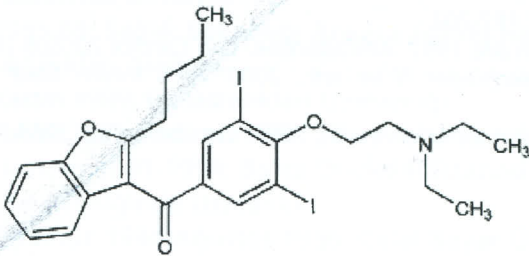
AMİODARONE

Amiodarone (AMD) aslında iyi tanıdığımız bir molekül. Hepimiz onu anti-aritmik ajan olarak biliyoruz. Özellikle kalp rahatsızlığı geçiren hastaların tedavilerindeki vazgeçilmez ilaç... Suda az çözünen fakat yağda önemli bir çözünürlüğe sahip olan bir molekül... Son yıllarda bilim adamlarının büyük ilgisini çeken fakat benzerini henüz keşfedemedikleri bir molekül; Amiodarone

Dergimizin bu sayısında günümüzde aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir molekülü inceledik. Bu yazıyı hazırlarken çok sayıda orijinal makaleden faydalandık ve bu molekülün tedavi edici özelliklerini ve yan etkilerini ön plana çıkaracak şekilde bir yazı kaleme aldık. Bu yazımızın eczacılara, tüm sağlık sektörü çalışanlarına ve değerli halkımıza yararlı olmasını temenni ediyoruz. Sağlıklı bir yaşam dileklerimizle...

AMD'nin Kimyasal Özellikleri:

Amiodarone (AMD) 1967'de Avrupa'da anti-anjinal bir ilaç olarak üretilmiştir (1). AMD {2-butyl-3-(3';5'diiodo-4'-diethyl-amino-ethoxy-benzoyl)-benzofuran} çok yönlü bir iyon (Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺) kanal blokörü ilaçtır. Karıncıklara (ventriküler) ve karıncıkların üst kısmına (supraventriküler) bağlı olarak gelişen kalp atışlarındaki düzensizlik (tachyarrhythmias, genelde yetişkinlerde 100 vuruştan daha fazla olduğunda ortaya çıkar) lerin pek çoğunun etkili bir şekilde tedavi edilmesinde kullanılan anti-aritmik ve anti-anjinal bir ajandır (2). AMD membranlar ile ilişki kurmaya uygun geniş lipofilik (yağda çözünebilir) bir grup içerdiği için katyonik amphifilik ilaçların bir sınıfına dahil edilmiştir (3) ve her bir molekülü iki iyot atomu içermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. AMD'nin kimyasal yapısı

AMD karaciğer, akciğerler, deri ve yağ dokuyu içine alan bölgelerde yoğunlaşan ve ileri düzeyde lipofilik bir ilaç olup mevcut kimyasal yapısı ile kompleks farmakolojik ve farmakokinetik özelliklere göstermektedir (4). AMD ilk olarak Vaughn-Williams sınıflandırma sisteminde sınıf III ajanı olarak belirtilmiş olmakla beraber gerçekte o, bu sınıflandırma sistemi içerisinde yer alan dört grubun elektrofizyolojik özelliğini de sergilemektedir (5). Akut olarak uygulandığında öncelikli etkiler olarak anti-sempatik ve kalsiyum kanallarının bloke edilmesi özellikleri işe karşır ve aksiyon potansiyelinin sürdürülüp sürdürülmeyeceği konusu ise tartışmalıdır. Kronik AMD uygulamasının en dikkat çekici etkisi aksiyon potansiyelinin sürekliliğini sağlayan sınıf III etkisidir (6). AMD büyük oranda proteince bağlanır. AMD sitokrom p450 izoenzimi olan CYP3A4 tarafından kendisine benzeyen farmakolojik özelliklere sahip olan majör metabolit desetilamiodarona (DEAMD) metabolize edilir (4). Uzun süreli kullanıldığında önemli yan etkilere sahiptir fakat kısa süreli damar içi uygulandığında genellikle iyi tolere edilir (7).

AMD'nin Klinik Kullanımı:

AMD'nin ilk keşfedilen özelliği onun anti-anjinal özelliğidir. Diğer yandan aksiyon potansiyeli (uyarılma sonucu kas veya sinir hücrelerinde meydana gelen elektriksel değişiklik) süresini klinik açıdan önemli oranda artırdığı belirlenmiş (8) bunu takibinde ventriküler ve supraventriküler aritmileri iyileştirerek yaşam kalitesini yükselten sınıf III-antiaritmik bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (9). AMD'nin hem miyokardial enfarktüs (kalbi besleyen damarların tıkanması sonucu ortaya çıkan doku ölümü) hem de kongestif kalp yetmezliği sonrası meydana gelen

aritmilerden kaynaklanan acı ve ağrılardan muzdarip olan hastalarda kullanım için güvenli olduğu tespit edilmiştir (10). Yakın zamanlarda da bypass ameliyatı (kalbe besleyici arter aşılama operasyonu) geçiren hastalarda atrial fibrilasyonu (kulakçık kasının düzensiz ve hızlı kasılması) engellemek için kullanılmaya başlanmıştır (11).

Kalbe yerleştirilen cardioverter (elektrik şoku ile kalbi normal ritmine döndüren ve elektrik depolayabilen alet) ve defibrilatör (kulakçıklarda meydana gelen fibrilasyonu engellemek için elektroşok uygulamak üzere kalbe veya göğüse yerleştirilen alet) ile beta blokerli veya beta bloklersiz verilen AMD, sol kulakçık fonksiyon yetmezliğini de içine alan organik kalp hastalığı olan hastalarda ani aritmik ölümleri engellemek için majör tedavi ediciler arasında önerilmiştir (12). Zira kalp yetmezliğinden kaynaklanan ölümlerin % 40'ından daha fazlası doğadaki ani ve potansiyel aritmilerden meydana gelir. Anti-aritmik ilaçların rolü, özellikle de AMD, kalp yetmezliği vakalarının kontrol edilmesi için çok sayıda kontrollü klinik vakalarda test edilmiştir (13).

AMD için önerilen tedavi edici doz yaklaşık olarak 1.5-2.5 mg/L'lık bir aralık olarak önerilmiştir (19,20). Ventriküler aritmi için oral AMD dozu günlük yaklaşık 800-1200 mg (2-3 bölüm halinde) 2-3 hafta süreyle uygulanabilir. Bu uygulamayı bir yıl boyunca günlük yaklaşık 400 mg'lık (1 veya 2 bölüm halinde) dozlamaya izleyebilir. Dozlamaya hesaplanırken ağırlık ve cinsiyet gibi faktörlerde dikkate alınmalıdır (20).

AMD'nin hayati öneme sahip özelliklerinin yanı sıra tedavi sonrası akciğer iltihabı (pneumonitis), deri reaksiyonları, karaciğer fonksiyon anormallikleri, tiroit bozuklukları, sinir sistemi ve gözün korneası üzerine olumsuz etkileri başta olmak üzere çok sayıda yan etkiler rapor edilmiştir (14,15). Bu toksik etkilerin AMD uygulanmasının total dozu ile ilişkilendirilmiştir. AMD ile tedavi esnasında meydana gelen tiroit hormonlarının metabolizmasındaki değişiklikler yıllar boyunca rapor edilmiştir. AMD yapısal olarak tiroit hormonları ile ilişkilidir ve tiroksinin triiodotreonine dönüşümünü azaltabilir. AMD'nin her bir molekülü iki iyot atomu içerir. Bu yüksek iyot içeriğinden dolayı AMD tiroit hormonlarının sentezlenmesini ve salgılanmasını azaltabilir. Bunun tam tersine, özellikle iyotün besinlerle birlikte düşük oranda alındığı bölgelerde (çok sayıda Avrupa ülkelerinde olduğu gibi) AMD'nin yüksek iyot içeriği aşırı tiroit hormonu sentezlenmesine ve bunu takibinde hipertiroidizme yol açabilir (16). İlacın uzun süreli uygulanması, hücrel fosfolipidozise ve sekonder olarak fosfolipazların (yağları sindiren bir grup enzim) azalmasına (17), serbest radikallerin oluşmasına ve hücrel fonksiyon değişikliği veya immünolojik hasara (18) yol açarak fosfolipit metabolizması üzerine olumsuz etki eder.

SONUÇ: Yukarıda anlatılan özellikleri ile AMD'nin çok önemli bir molekül olduğu fakat uzun süreli kullanım sonrası pek çok yan etkilerinin olabileceği anlaşılmaktadır. AMD'nin olumlu etkilerine ışık tutmak amacıyla bizim ekibimizin yapmış olduğu çalışmalar şu an itibarı ile ciddi düzeydeki farmakoloji dergilerinde yayınlanmak üzeredir. Ekibimizin bulgularına göre AMD anti-enflamatuvar ve anti-ülserojenik özelliklere de sahiptir ve bu özellikleri antioksidant sistemi uyararak başarmaktadır. Araştırmalarımız yayınlandığında AMD'nin etki mekanizmasına yönelik olumlu katkılar sağlayacağını ümidediyoruz. Burada verilen bilgilerin yararlı olmasını temenni ediyor sağlık ve mutluluklar diliyoruz.

KAYNAKLAR:

1. Lucchesi BR, 1990. *Antiarrhythmic drugs*. Antoaccio MJ (ed.). Raven: New York: 369-483.
2. Mason JW, 1987. Amiodarone. *New Eng J Med* 316, 455-466.
3. Paillous N, Ferry-Forgues S, (1994). *Biochem Pharmacol* 48, 851-857.
4. Hardman JG ve ark., 2001. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York.
5. Pollak PT, 1998. Oral amiodarone. *Pharmacotherapy* 18: 121-126.
6. Naccarelli GV, Jalal S, 1995. Intravenous amiodarone. *Circulation* 92: 3154-5.
7. Taylor SE, 2002. Amiodarone. *Emergency Medicine* 14: 422-429.
8. Nattel S, Talajic M, 1988. *Drugs* 36: 121-131.
9. Naccarelli GV ve ark., 2000. Amiodarone. *Clin Cardiol* 23: 73-82.
10. Naccarelli GV ve ark., 2000. Amiodarone: clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 15: 64-72.
11. Kerstein J ve ark., 2004. The GAP study. *Chest* 126: 716-724.
12. Klein H ve ark., 1999. SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 83: 91-97.
13. Singh SN, Fletcher RD, 1999. Class III drugs. *Am J Cardiol* 84:103R-108R.
14. Vorperian VR ve ark., 1997. *J Am Coll Cardiol* 30: 791-798.
15. Harris L ve ark., 1983. *Am Heart J* 106, 916-923.
16. Klein I, Ojamaa K, 2001. *N Engl J Med* 344: 501-509.
17. Adams PC ve ark., 1985. *Circulation* 72: 1064-1075.
18. Pichler ve ark., 1988. Anti-amiodarone antibodies. *Am J Med* 85: 197-202.
19. Singh BN, 1997. Amiodarone. *Clin Cardiol* 20: 608-18.
20. Goldschlager N ve ark., 2000. *Arch Intern Med* 160: 1741-8.
21. Scheinman MM ve ark., 1995. *Circulation* 92: 3264-72.

Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU