

Ruolo dell'amiodarone in popolazioni particolari (età pediatrica, anziani, gravidanza, nefropatici, epatopatici)

Marcello Disertori, Massimiliano Marini

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 43S-46S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Disertori

Divisione di Cardiologia
Ospedale S. Chiara
Largo Medaglie d'Oro
38100 Trento
E-mail: Disertori@tm.
aziendasanitaria.trentino.it

Età pediatrica

I progressi dell'aritmologia moderna, con lo sviluppo delle tecniche ablativistiche, hanno notevolmente modificato le indicazioni all'impiego dei farmaci antiaritmici in età pediatrica. Le aritmie sopraventricolari da rientro nel nodo atrioventricolare e quelle da via anomala possono essere trattate con ablazione transcateretere, come pure alcune aritmie atriali e ventricolari. In età pediatrica l'indicazione all'impiego dei farmaci antiaritmici resta quindi limitata alle aritmie nel contesto di cardiopatie congenite, di neoplasie del cuore, di aritmie non ablative o per le quali si preferisca attendere un aumento dell'età e del peso corporeo prima di procedere all'ablazione.

Tra i farmaci antiaritmici l'amiodarone in età pediatrica presenta la stessa efficacia che nell'adulto, ed è impiegabile con una certa sicurezza presentando effetti proaritmici scarsi ed effetti collaterali percentualmente inferiori, e meno gravi, rispetto a quelli osservati nell'adulto¹⁻⁵. La fotosensibilizzazione cutanea è il più frequente effetto collaterale extracardiaco osservato nei bambini, mentre più rare sono le alterazioni della funzionalità epatica e di quella tiroidea, quasi mai con quadro clinico di distiroidismo. La patologia polmonare, che è la più grave complicanza nell'adulto, non viene segnalata nei bambini. Rara, nella maggior parte degli studi, è anche la comparsa di depositi corneali. Oltre alla differenza nel tipo di effetti collaterali anche il momento della loro comparsa è diverso nei bambini rispetto agli adulti, in quanto nei bambini non vi è un aumento dell'incidenza degli effetti collaterali con il prolungarsi del trattamento³. Un altro dato da segnalare

è come le complicanze siano tanto meno frequenti quanto più giovane è il bambino; nello studio di Guccione et al.³, a fronte di una percentuale di effetti collaterali del 29% nell'intera casistica, nei bambini di età < 10 anni la percentuale di effetti collaterali era solo del 4% contro il 44% di quelli di età superiore.

L'amiodarone è metabolizzato più rapidamente nel bambino rispetto all'adulto ed il suo effetto inizia generalmente dopo solo pochi giorni di trattamento (con la somministrazione *per os*), come pure termina prima dopo la sospensione (alcune settimane rispetto ai mesi spesso necessari nell'adulto per la fine dell'effetto)³. Se somministrato nei bambini di età < 2 anni va ricordato come la posologia debba essere calcolata per superficie corporea e non in base al peso⁶.

Il primo ampio studio sull'uso dell'amiodarone *per os* nei bambini è quello di Coumel e Fidelle¹ che riportano i risultati del trattamento di 135 pazienti di età media 10.2 anni, seguiti in un follow-up medio di 4.1 mesi. Il farmaco risultò estremamente efficace e gravato da scarsi effetti collaterali (8%), tutti regrediti con la sospensione della terapia. Dati simili sono stati riportati successivamente nello studio di Guccione et al.³ in 95 giovani pazienti (di età media 12.4 anni, minima 3 settimane e massima 31 anni), seguiti durante il trattamento con amiodarone in un follow-up medio di 2.3 anni. Non furono osservate modificazioni della crescita e l'incidenza totale di effetti collaterali risultò del 29%, inferiore a quella generalmente osservabile negli adulti. In nessun caso fu osservata patologia polmonare. In 6 casi fu osservata un'alterazione dei test di funzionalità tiroidea, ma in nes-

sun caso segni clinici di distiroidismo. Gli effetti collaterali più frequenti furono quelli cutanei (11 pazienti). Tutti gli effetti collaterali regredirono con la sospensione o con la riduzione della posologia del farmaco.

Negli ultimi anni l'amiodarone è stato impiegato spesso nei bambini anche per via venosa, in particolare nel trattamento di aritmie gravi dopo cardiocirurgia. Anche impiegato per via venosa il farmaco è risultato efficace e ben tollerato nei bambini. Nello studio di Figa et al.⁴ 30 bambini di età media 14 mesi (minima 1 giorno, massima 14 anni) furono trattati con amiodarone in vena, in 18 per aritmie sopraventricolari e in 12 per aritmie ventricolari (in 18 bambini l'aritmia era insorta dopo un intervento cardiocirurgico). In nessun caso comparvero effetti collaterali maggiori tali da richiedere la sospensione del trattamento; effetti collaterali minori cardiaci ed extracardiaci (quali ipotensione, bradicardia, disturbi della conduzione atrioventricolare, allungamento del QT, aumento delle transaminasi) comparvero nel 58% dei casi.

Anche nello studio di Perry et al.⁵ l'amiodarone in vena risultò efficace e sicuro in giovani pazienti con gravi aritmie sopraventricolari e ventricolari, insorte prevalentemente dopo interventi di cardiocirurgia. Nei 40 casi trattati (di età media 5.4 anni, con 24 casi di età < 2 anni) solo 4 ebbero ipotensione durante l'infusione e 1 presentò una bradicardia sinusale tale da richiedere una stimolazione temporanea.

Anziani

La popolazione anziana (definita come > 65 anni) è probabilmente quella con il maggior numero di indicazioni all'impiego dell'amiodarone. La prevalenza della fibrillazione atriale aumenta con l'età, passando dallo 0.5% nella fascia di età 50-59 anni, all'8.8% nella fascia 80-89 anni⁷. Nel trattamento della fibrillazione atriale l'amiodarone è attualmente il farmaco più efficace⁸. Nel recente studio randomizzato di Roy et al.⁹ in 403 pazienti, l'amiodarone risultava più efficace sia del propafenone che del sotalolo nel profilassare le recidive di fibrillazione atriale ($p < 0.001$), con una percentuale di mantenimento del ritmo sinusale del 69% ad 1 anno. La casistica comprendeva pazienti di varia età, ma il numero degli anziani era elevato (età media 65 ± 11 anni). Di notevole interesse è l'analisi delle posologie impiegate. Per l'amiodarone, impiegato a posologie usuali per il trattamento delle aritmie sopraventricolari (10 mg/kg/die per 14 giorni, seguiti da 300 mg/die per 4 settimane, seguiti da 200 mg/die come trattamento cronico), non era prevista alcuna riduzione della posologia per i pazienti di età > 70 anni; sia per il propafenone che per il sotalolo erano previste invece riduzioni della posologia per i soggetti più anziani. Il 18% dei pazienti trattati con amiodarone sospesero il farmaco per effetti collaterali (prevalentemente disturbi gastrointestinali). Nel 2% dei pazienti il farmaco fu

sospeso per sospetta tossicità polmonare e nell'1.5% per distiroidismo.

Più specificamente dedicato agli anziani è un altro studio recente, quello di Giri et al.¹⁰ sull'impiego dell'amiodarone nel prevenire episodi di fibrillazione atriale dopo cardiocirurgia. Nello studio erano inseriti solo pazienti di età > 60 anni. Il farmaco risultò altamente efficace e gravato solo da minimi effetti collaterali gastrointestinali (trattamento di breve durata).

Nell'anziano il farmaco può quindi essere usato efficacemente e senza significative riduzioni della posologia nel trattamento delle aritmie sopraventricolari. Gli effetti collaterali sono quelli già segnalati per la popolazione generale, spesso importanti e tali da non consigliare il farmaco come prima scelta, nonostante la sua maggior efficacia rispetto agli altri antiaritmici.

Nel paziente anziano devono essere tuttavia ricordate alcune precauzioni generali legate alla presenza di copatologie o di altri trattamenti farmacologici. Una metanalisi degli studi randomizzati indica nell'1% il rischio di sviluppare una tossicità polmonare per i pazienti in trattamento con amiodarone (in alcuni casi ad esito infausto)¹¹. In particolare sono più esposti a tale complicanza i pazienti con iniziale patologia polmonare di tipo diffusivo, frequente negli anziani, che deve quindi essere sempre ricercata prima dell'inizio del trattamento¹². La stessa attenzione nella selezione dei pazienti anziani deve essere posta nei riguardi di un'iniziale patologia epatica o tiroidea, che debbono essere sempre preventivamente valutate¹³. Non esistono invece controindicazioni all'impiego del farmaco anche in presenza di insufficienza renale.

Molto spesso l'anziano assume anche altri farmaci oltre all'antiaritmico. In ogni paziente, iniziando un trattamento con amiodarone, devono essere attentamente valutate le possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci che spesso richiedono pronti aggiustamenti terapeutici; le interazioni più importanti e frequenti sono quelle con la digitale, con il warfarin, con i calcioantagonisti e con i betabloccanti (Tab. I)¹³. Per ulteriori informazioni in merito si rimanda allo specifico capitolo di questo supplemento.

Nel soggetto anziano spesso la fibrillazione atriale si accompagna anche a disturbi dell'eccitocoduzione.

Tabella I. Principali interazioni farmacologiche dell'amiodarone.

Farmaci	Interazioni
Digossina	Aumento della concentrazione della digossina
Warfarin	Aumento della concentrazione del warfarin e degli effetti
Chinidina	Aumento della concentrazione di chinidina, torsione di punta, tachicardia ventricolare
Diltiazem	Bradicardia e blocco atrioventricolare
o verapamil	Bradicardia e blocco atrioventricolare
Betabloccanti	Bradicardia e blocco atrioventricolare
Fenitoina	Aumento della concentrazione di fenitoina

Da Goldschlager et al.¹³, modificata.

In questi casi deve essere posta molta attenzione nel controllare gli effetti dell'amiodarone sulla frequenza sinusale e sulla conduzione atrioventricolare; in alcuni casi il trattamento può essere proseguito solo con la protezione di un pacemaker definitivo.

Un'altra indicazione all'impiego dell'amiodarone nel soggetto anziano è la presenza di aritmie ventricolari, sintomatiche o minacciose, in particolare se il paziente presenta un deficit di pompa con conseguente controindicazione all'impiego di altri farmaci antiaritmici⁸. Per le aritmie ventricolari vengono talvolta usate posologie superiori a quelle impiegate per le aritmie sopraventricolari, e ciò può comportare una maggior incidenza e gravità di alcuni effetti collaterali cardiaci ed extracardiaci. I criteri generali di prevalutazione dei pazienti e di attenta valutazione delle interazioni farmacologiche sono però sovrapponibili a quelli precedentemente esposti. Viene consigliata solo una riduzione della posologia nelle donne con basso peso corporeo¹⁴.

Gravidanza

Le donne in gravidanza e durante l'allattamento non dovrebbero assumere amiodarone. Negli animali il farmaco è risultato embriotossico e lo iodio può concentrarsi nella tiroide del feto. L'amiodarone passa attraverso la placenta ed è escreto dal latte materno¹². È sempre sconsigliabile il suo impiego in donne giovani che non prendano precauzioni per il controllo di eventuali gravidanze; infatti in caso di gravidanza imprevista il farmaco, anche se sospeso all'inizio della gravidanza, rimane nel corpo della madre per lungo tempo e può pertanto danneggiare il feto¹⁵.

L'esperienza sull'uso dell'amiodarone in gravidanza è limitata a pochi casi. La casistica più ampia è quella di Magee et al.¹⁶ che hanno raccolto 12 pazienti. Nella maggior parte dei casi (92%) il farmaco veniva somministrato per aritmie ventricolari maligne; in 7 casi (58%) la somministrazione era stata mantenuta per tutta la gravidanza. Furono osservati 2 casi di distiroidismo perinatale (uno di ipotiroidismo ed uno di ipertiroidismo), che tuttavia non determinarono una successiva compromissione dello sviluppo, a differenza di quanto segnalato in altri casi in letteratura¹⁷. In 1 caso furono osservate alterazioni neurologiche ed in 3 una bradicardia sinusale (in uno di questi casi la madre assumeva però anche un betabloccante).

La Food and Drug Administration inserisce l'amiodarone in classe D per quanto riguarda la gravidanza, segnalandone il possibile effetto teratogeno, la possibilità di distiroidismo, di ritardo della crescita, e la possibilità di parto prematuro. La classe D comprende quei farmaci per i quali è documentato un rischio di effetti avversi, ma i possibili benefici del trattamento potrebbero essere considerati, in casi specifici, superiori ai rischi (come ad esempio il controllo di aritmie ventricolari

maligne non trattabili in altro modo)¹⁸. Nell'era dei defibrillatori impiantabili tale gruppo di pazienti dovrebbe essere verosimilmente molto limitato.

Nefropatici

In letteratura non vengono segnalati effetti collaterali renali legati all'uso dell'amiodarone. L'escrezione renale del farmaco è minima. Sia il farmaco che il suo metabolita (desetilamiodarone) non sono dializzabili¹³.

Nello studio di Ujhelyi et al.¹⁹ 30 soggetti (di cui 11 controlli senza nefropatia, 9 con insufficienza renale e 10 in terapia dialitica cronica) sono stati sottoposti all'infusione di un bolo endovena di amiodarone. Non vi erano differenze significative tra i tre gruppi per quanto riguarda clearance, volume di distribuzione e tempo di eliminazione dell'amiodarone. I risultati di questo studio dimostrano come la disfunzione renale abbia solo un minimo effetto sul metabolismo dell'amiodarone e del suo principale metabolita.

Dal punto di vista pratico l'amiodarone può quindi essere impiegato nei pazienti nefropatici senza particolari necessità di riduzione della posologia.

Epatopatici

L'amiodarone è metabolizzato nel fegato ed il suo principale metabolita è il desetilamiodarone che è farmacologicamente attivo e ha un'emivita ancora più lunga del farmaco stesso. Poiché l'amiodarone ed il suo metabolita sono lipofili, vengono estensivamente accumulati nel fegato, oltre che nel polmone, nei grassi, nella pelle ed in altri tessuti.

Tra le poche controindicazioni assolute all'uso dell'amiodarone vi sono la cirrosi epatica ed altre patologie epatiche avanzate. Nei pazienti con iniziale insufficienza epatica l'eliminazione dell'amiodarone è verosimilmente ridotta; in questi pazienti il farmaco, se ritenuto necessario dal punto di vista clinico, dovrebbe essere impiegato a dosi ridotte.

Gli effetti collaterali extracardiaci dell'amiodarone sono generalmente dose-dipendenti e tendono ad aumentare con il prolungarsi del trattamento. Al contrario gli effetti collaterali gastrointestinali (nausea, anoressia, stipsi), che compaiono in circa il 30% dei casi, pur essendo dose-dipendenti, generalmente compaiono nella prima fase del trattamento (durante il periodo di carico) e regrediscono con la riduzione della posologia.

La più pericolosa complicanza gastrointestinale del trattamento amiodaronico è costituita dalla comparsa di epatite o di cirrosi. Nella già citata metanalisi dei trial randomizzati con amiodarone, l'incidenza di tossicità epatica era stimata ad uno 0.6%/anno¹¹. Un'epatite dovrebbe essere sempre sospettata quando vi sia un incremento significativo degli enzimi epatici in soggetti in

trattamento farmacologico con amiodarone. Nella diagnostica differenziale debbono tuttavia essere tenute presenti anche le altre cause di epatite (altri farmaci, forme virali, alcool); in alcuni casi può essere opportuna una biopsia epatica per un chiarimento diagnostico. Va segnalato come l'epatite da amiodarone possa essere anche una complicanza fatale²⁰. In ogni caso tra i test di laboratorio routinariamente eseguiti nei pazienti in trattamento amiodaronico dovrebbero essere sempre compresi anche i test di funzionalità epatica, da eseguirsi prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6 mesi¹³.

Bibliografia

1. Coumel P, Fidelle J. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children: one hundred thirty-five cases. *Am Heart J* 1980; 100: 1063-9.
2. Vignati G, Danzi GB, Austoni P, et al. La terapia con amiodarone in età pediatrica: efficacia ed effetti collaterali. *G Ital Cardiol* 1985; 15: 786-94.
3. Guccione P, Paul T, Garson A. Long-term follow-up of amiodarone therapy in the young: continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1118-24.
4. Figa FH, Gow RM, Hamilton RM, et al. Clinical efficacy and safety of intravenous amiodarone in infants and children. *Am J Cardiol* 1994; 74: 573-7.
5. Perry JC, Fenrich AL, Hulse JE, et al. Pediatric use of intravenous amiodarone: efficacy and safety in critically ill patients from a multicenter protocol. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1246-50.
6. Bucknall CA, Keeton BR, Curry PVL, et al. Intravenous and oral amiodarone for arrhythmias in children. *Br Heart J* 1986; 56: 278-84.
7. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 131R-138R.
8. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025-34.
9. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
10. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. The Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 830-6.
11. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
12. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316: 455-66.
13. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741-8.
14. Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 608-18.
15. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, et al. Amiodarone therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1231-3.
16. Magee LA, Downar E, Sermer M, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1307-11.
17. Plomp AT, Vulsma T, Vijlder JJM. Use of amiodarone during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 201-7.
18. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Drug Saf* 1999; 20: 85-94.
19. Ujhelyi MR, Klamerus KJ, Vadiel K, et al. Disposition of intravenous amiodarone in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 122-30.
20. Simon JB, Manley PN, Brien JF, et al. Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 167-72.