- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Amiodarone: interazioni farmacologiche e gestione degli effetti collaterali

Emanuele Cappiello

Divisione di Cardiologia, Ospedale L. Sacco, Milano

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 59S-81S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Emanuele Cappiello

Divisione di Cardiologia
Ospedale L. Sacco
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail:
emanuele.cappiello@tin.it

Introduzione

L'amiodarone si distingue da tutti gli altri farmaci antiaritmici non solo per la complessità del comportamento farmacocinetico e per la molteplicità degli effetti elettrofarmacologici, che sono alla base della sua elevata attività antiaritmica e antifibrillatoria, ma anche per il suo peculiare profilo di tollerabilità[1]. Esso potrebbe rappresentare un valido prototipo di antiaritmico ideale se fosse possibile minimizzare i suoi effetti collaterali[2]. Un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio relativo all'impiego dell'amiodarone rappresenta pertanto il presupposto per ottenere la massima efficacia in relazione ad un obiettivo terapeutico ben definito a fronte del più basso rischio possibile di effetti collaterali[1]. Sotto tale profilo l'attualità di tale molecola, dopo oltre 30 anni dalla sua introduzione in campo clinico, è ancora intatta[3].

Scopo di questo capitolo è quello di fornire i dati essenziali relativi alle interazioni farmacologiche e alla gestione degli effetti collaterali, sia extracardiaci che cardiaci, dell'amiodarone.

Interazioni farmacologiche

Si possono distinguere tre tipi di interazioni farmacologiche: farmaceutiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche[4].

Interazioni farmaceutiche si verificano quando due farmaci reagiscono tra loro nella stessa soluzione o quando un farmaco reagisce con gli elettroliti presenti in soluzione. Un esempio è dato dall'amiodarone che precipita in soluzione fisiologica, motivo per il quale esso va diluito in soluzione di glucosio al 5%. Anche così diluito, tuttavia, l'amiodarone forma precipitati, ed è pertanto incompatibile, con aminofillina, bicarbonato di sodio, eparina, cefamandolo, cefazolina, gluconato di chinidina e mezlocillina: con tali farmaci, l'amiodarone non va somministrato attraverso la medesima via di infusione[5].

Interazioni farmacocinetiche si verificano quando assorbimento, distribuzione, biotrasformazione o eliminazione di un farmaco vengono modificati dalla contemporanea somministrazione di un altro farmaco.

Si parla infine di interazioni farmacodinamiche quando gli effetti biochimici e/o elettrofisiologici di un farmaco sono influenzati da un secondo farmaco somministrato contemporaneamente per attività diretta sullo stesso sito di azione, con risultati che possono essere vantaggiosi (in seguito, per esempio, all'impiego di associazioni utili tra farmaci antiaritmici) o svantaggiosi o potenzialmente pericolosi (per esempio, bradiaritmie maggiori a causa di incongrua somministrazione contemporanea di verapamil e betabloccante, oppure marcato effetto inotropo negativo in seguito a somministrazione di betabloccante associato a disopiramide)[4].

La farmacocinetica dell'amiodarone, somministrato per via orale, è caratterizzata da biodisponibilità incompleta e variabile (35-65%) – principalmente a causa dell'elevata clearance di primo passaggio a livello intestinale ed epatico –, considerevole ricircolazione enteroepatica, elevatissimo legame con le proteine plasmatiche (> 96%), elevatissima liposolubilità e distribuzione tessutale, lenta biotrasformazione in un importante metabolita attivo, il mono-N-desetilamiodarone (MDEA), lunghissima emivita di eliminazione (20-60 giorni, in media) che si verifica prevalentemente per via epatobiliare e solo in misura minima (< 1%) per via renale[6-8]. Rispetto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

all'amiodarone, il MDEA presenta a sua volta maggiore diffusibilità e concentrazione a livello miocardico e, nella terapia a lungo termine, emivita di eliminazione ancora più lunga[9]. L'amiodarone attraversa la barriera placentare ed è presente nel latte materno[10].

Due sono i principali meccanismi alla base delle molteplici e complesse interazioni farmacocinetiche dell'amiodarone con altre molecole: la clearance metabolica mediata dal sistema del citocromo P450 (indicato con la sigla CYP) e il processo di eliminazione attivo dei farmaci mediato dalla glicoproteina P.

Nei processi di biotrasformazione ossidativa dei farmaci un ruolo fondamentale è svolto dalla superfamiglia di monossigenasi codificate dai geni del CYP e localizzate in sede microsomiale[11]. Nell'ambito delle dodici famiglie del sistema CYP identificate nell'uomo, quelle che codificano per gli enzimi coinvolti nella maggior parte dei processi di biotrasformazione ossidativa dei farmaci sono le famiglie 1, 2 e 3 (CYP1, CYP2, CYP3): un ruolo preminente (> 50%) è svolto dall'enzima CYP3A che è espresso a livello non solo degli epatociti ma anche degli enterociti[11]. La biotrasformazione mediante N-deetilazione dell'amiodarone in MDEA è dipendente, in particolare, dall'attività dell'isoenzima CYP3A4 ed è molto probabile che l'elevata variabilità della biodisponibilità dell'amiodarone somministrato per via orale sia attribuibile all'ampia variabilità interindividuale di tale isoenzima[12]. Anche nel destino metabolico del MDEA è probabilmente coinvolto il sistema CYP. Studi *in vitro* hanno dimostrato che mentre l'amiodarone di per sé inibisce debolmente le attività catalitiche mediate da CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, il MDEA inibisce in modo competitivo CYP2D6, in maniera irreversibile (per formazione di legame covalente), CYP2A6, CYP2B6 e CYP3A4, e con meccanismo misto CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19[13]. Queste osservazioni conferiscono al MDEA un ruolo chiave nello sviluppo delle interazioni farmacocinetiche indotte dall'amiodarone. Esse inoltre possono rappresentare la base interpretativa della frequente latenza di tali interazioni (attribuibile al fatto che la biotrasformazione dell'amiodarone in MDEA si prolunga per settimane o mesi), nonché della loro possibile persistenza a lungo nel tempo anche in presenza di bassi livelli plasmatici del farmaco, riferibile all'elevato accumulo tessutale e alla lentissima eliminazione dell'amiodarone e, in misura ancora maggiore, del MDEA[13].

È noto che i farmaci non diffondono passivamente attraverso le membrane cellulari per raggiungere i siti di azione intracellulari, ma che tali processi sono sottoposti a meccanismi di fine regolazione. Tra questi, quello più studiato è il meccanismo di estrusione dei farmaci che utilizza una specifica proteina di trasporto, la glicoproteina P[14]. Tale proteina è espressa, oltre che sulla superficie luminale degli enterociti, anche sul lato tubulare dell'epitelio renale e sul lato biliare degli epatociti, avendo quindi l'importante funzione di prevenire l'accesso (negli enterociti) e nel promuovere l'eliminazione (a livello epatico e renale) dei farmaci stessi[14]. Tra i farmaci di interesse cardiovascolare, il principale substrato della glicoproteina P è la digossina, la cui eliminazione è largamente condizionata da tale proteina[15]. Molti farmaci, che pure non presentano relazione strutturale con la digossina, ne aumentano i livelli plasmatici mediante inibizione della glicoproteina P: tra questi non solo la chinidina, la cui interazione con la digossina è tra le prime descritte, ma anche verapamil, itraconazolo, eritromicina, ciclosporina e, molto probabilmente, amiodarone[16].

Nelle tabelle I e II[13,17-51] vengono riportate le principali molecole che presentano interazione farmacocinetica con l'amiodarone, il meccanismo più probabile alla base dell'interazione, l'entità (ove possibile) e l'effetto dell'interazione, la latenza media di comparsa, la correzione raccomandata della dose del farmaco. Per rendere più agevole la lettura, nella tabella I sono compresi i farmaci i cui effetti possono essere incrementati dall'amiodarone, mentre nella tabella II sono riportati molecole o alimenti che possono modificare, aumentandola o riducendola, l'attività dell'amiodarone per influenza sulla sua farmacocinetica.

Nella tabella III[52-58] sono riportate le principali interazioni farmacodinamiche.

La molteplicità e complessità delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nelle quali è coinvolto l'amiodarone può rappresentare lo spunto per tre considerazioni generali.

La prima è che il grado di evidenza di tali interazioni è molto variabile. Infatti per talune la dimostrazione è basata su ripetuti studi relativi a casistiche sufficientemente ampie oppure su osservazioni numericamente ridotte ma incontrovertibili sotto il profilo della valutazione farmacocinetica[20-34,36-53], mentre per altre, soprattutto di tipo farmacodinamico, i dati disponibili sono relativi a singoli o a pochi casi clinici per i quali l'evidenza di una relazione causale è alquanto minore a causa dell'ovvia possibile interferenza di variabili aggiuntive, difficilmente quantizzabili[35,54-58].

La seconda considerazione riguarda la gestione generale di tali interazioni, riassumibile nei seguenti punti: 1) l'associazione dell'amiodarone con digossina e/o anticoagulante orale, di rilievo clinico prioritario, impone un dimezzamento iniziale della dose di questi ultimi farmaci ed un successivo attento aggiustamento della loro dose, basato principalmente su controlli seriati e ravvicinati di digossinemia e/o di INR[20-26]; 2) l'associazione di amiodarone con antiaritmici di classe I secondo la classificazione di Vaughan Williams e Harrison impone di ridurre la dose di questi ultimi, in misura orientativa, del 30-50% rispetto alla dose prevista in assenza di associazione e di aggiustare successivamente la dose sulla base delle determinazioni seriate dei relativi livelli plasmatici[18]; 3) l'esistenza di interazione implica l'assoluta necessità di adottare particolare cautela e accuratissima sorveglianza quando si deci-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Tabella I. Interazioni farmacocinetiche dell'amiodarone: farmaci i cui effetti possono essere potenziati dall'amiodarone per influenza sulla loro farmacocinetica.

Farmaco	Meccanismo dell'interazione	Entità	Effetto	Latenza	Raccomandazioni
Digossina[17-22]	Riduzione dell'eliminazione epatobiliare e renale per inibizione della glicoproteina P	↑ LP 70-100%	Tossicità digitalica	1-5 giorni	Dose: ↓ 50% Controllo frequente della digossinemia
Warfarin, acenocumarolo[13,17,19,23-26]	Riduzione non stereoselettiva della clearance metabolica epatica dei due enantiomeri R e S del warfarin per inibizione del CYP2C9 (warfarin-S) e del CYP1A2 (warfarin-R) (warfarin-S presenta attività anticoagulante 5-6 volte maggiore di warfarin-R) Inibizione della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti	↑ TP 80-100%	Aumentato rischio emorragico	3-21 giorni	Dose: ↓ 50% Controllo frequente del TP (INR)
Chinidina[19,27-30]	Riduzione dell'eliminazione epatobiliare e renale per inibizione della glicoproteina P Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP3A4	↑ LP 32-50%	Tossicità da chinidina/TV tipo TdP	1-5 giorni	Dose: ↓ 30-50% Controllo frequente dei LP di chinidina
Disopiramide[29,30]	Riduzione dell'eliminazione epatobiliare e renale per inibizione della glicoproteina P	↑ LP ND	TV tipo TdP	ND	Dose: ↓ ND Controllo frequente dei LP di disopiramide
Procainamide[28-31]	Riduzione dell'eliminazione epatobiliare e renale per inibizione della glicoproteina P	↑ LP 57% (NAPA: ↑ LP 32%)	TV tipo TdP	1-5 giorni	Dose: ↓ 30% Controllo frequente dei LP di procainamide
Fenitoina[13,32-34]	Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP2C9	↑ LP 100%	Tossicità da fenitoina	2-4 settimane	Dose: ↓ 30-50% Controllo frequente dei LP di fenitoina
Lidocaina[35-37]	Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP3A4	↑ LP 100%	Tossicità da lidocaina	3 giorni	Dose: ↓ 50% Controllo frequente dei LP di lidocaina
Flecainide[19,38-40]	Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP2D6	↑ LP 60-100%	Tossicità da flecainide/effetto proaritmico	2-14 giorni	Dose: ↓ 30% Controllo frequente dei LP di flecainide
Propafenone[19,41]	Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP2D6	↑ LP ND	Tossicità da propafenone	ND	Dose: ↓ ND Controllo clinico frequente
Teofillina[13,19,42]	Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP3A4 e CYP1A2	↑ LP 100%	Tossicità da teofillina	16 ore	Dose: ↓ 50% Controllo frequente dei LP di teofillina
Ciclosporina[13,19,43-45]	Riduzione dell'eliminazione epatobiliare e renale per inibizione della glicoproteina P Riduzione della clearance metabolica epatica per inibizione del CYP3A4	↑ LP 100%	Effetto nefrotossico da ciclosporina	3-7 giorni	Dose: ↓ 50% Controllo frequente dei LP di ciclosporina

CYP = citocromo P450; INR = international normalized ratio; LP = livelli plasmatici; NAPA = N-acetilprocainamide; ND = dato non disponibile; TdP = torsade de pointes; TP = tempo di protrombina; TV = tachicardia ventricolare. ↑ = aumento; ↓ = riduzione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Tabella II. Interazioni farmacocinetiche dell'amiodarone: farmaci e alimenti che possono aumentare o ridurre l'attività dell'amiodarone per influenza sulla sua farmacocinetica.

Farmaco	Meccanismo dell'interazione	Effetto	Raccomandazioni/commenti
Cimetidina[46]	Riduzione del metabolismo epatico dell'amiodarone e del MDEA per inibizione del CYP3A4	Aumento dei LP di amiodarone e di MDEA	Evitare l'impiego della cimetidina, ricorrendo ad un altro bloccante i recettori H2
Colestiramina[47]	Aumento dell'eliminazione enteroepatica dell'amiodarone	Riduzione dei LP e dell'emivita di eliminazione di amiodarone	La colestiramina può essere utilizzata per accelerare l'eliminazione dell'amiodarone e la regressione dei suoi effetti tossici
Farmaci antiretrovirali (indinavir, ritonavir)[48,49]	Riduzione della biotrasformazione dell'amiodarone in MDEA per inibizione del CYP3A4	Aumento dei LP del solo amiodarone	Attento monitoraggio di possibili effetti tossici da amiodarone Controllo dei LP di amiodarone
Pompelmo (succo)[50]	Inibizione, molto probabilmente per effetto dei flavonoidi in esso contenuti, della biotrasformazione dell'amiodarone in MDEA per inibizione del CYP3A4 a livello degli enterociti	Completa soppressione della produzione di MDEA Aumento dell'84% della C_{max} e del 50% dell'AUC di amiodarone	Interazione potenzialmente importante poiché il MDEA presenta attività antiaritmiche di tipo III e I (per blocco dei canali del K^+ e Na^+, rispettivamente) maggiori rispetto all'amiodarone
Rifampicina[51]	Induzione enzimatica del CYP3A4 a livello degli epatociti	Riduzione dei LP di amiodarone e, in misura maggiore, di MDEA	Cautela nell'associare rifampicina ad amiodarone Controllo dei LP di amiodarone e MDEA nel tentativo di valutare il rischio di recidiva aritmica del paziente

AUC = area sottesa dalla curva di concentrazione plasmatica; C_{max} = concentrazione plasmatica massima; MDEA = mono-N-desetil-amiodarone. Altre abbreviazioni come in tabella I.

Tabella III. Interazioni farmacodinamiche dell'amiodarone con altri farmaci.

Farmaco	Conseguenze possibili dell'interazione
Anestetici generali[52-54]	Riduzione delle resistenze vascolari sistemiche per blocco alfa-adrenergico
Catecolamine[53]	Antagonismo degli effetti alfa- e beta-adrenergici
Betabloccanti[55,56]	Bradiaritmie
Calcioantagonisti non diidropiridinici[57,58]	Bradiaritmie, ipotensione arteriosa

da di ricorrere all'associazione, ma ciò non contrasta con l'evidenza di un effetto sicuramente o probabilmente vantaggioso, additivo o sinergico, relativa ad alcune associazioni attuate utilizzando dosi adeguatamente ridotte del farmaco associato all'amiodarone. Tra queste è opportuno ricordare: a) l'associazione dell'amiodarone con betabloccanti che si è dimostrata efficace nella prevenzione delle recidive di tachicardia ventricolare sostenuta refrattaria a diversi antiaritmici, compreso l'amiodarone da solo[59,60] e per la quale esistono dati indicativi, all'analisi *post hoc*, di un sinergismo utile ai fini della prevenzione della morte aritmica e cardiaca nei pazienti con infarto miocardico recente ed elevato rischio di morte improvvisa [metanalisi ECMA (EMIAT-CAMIAT Meta-Analysis)][61]; b) l'associazione di amiodarone con flecainide che si è dimostrata efficace nella prevenzione delle recidive sia di fibrillazione atriale refrattaria, soprattutto di tipo vagodipendente, nel paziente adulto[62] sia di diversi tipi di tachiaritmie sopraventricolari refrattarie ad altri antiaritmici utilizzati in monoterapia nei pazienti di età pediatrica[63]; c) l'associazione del verapamil all'amiodarone che è risultata correlata ad una maggiore probabilità di ripristino spontaneo del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale persistente e precedentemente refrattaria a una media di due farmaci antiaritmici[64].

La terza considerazione riguarda la possibile interazione negativa tra anestetici generali ed amiodarone con conseguente aumentato rischio di complicanze perioperatorie[52-54]. Come verrà dimostrato nella sezione dedicata agli effetti collaterali polmonari, il significato clinico di tale interazione, la cui evidenza è basata su osservazioni aneddotiche o limitate comunque ad un ristretto numero di pazienti, è stato recentemente ridimensionato da studi caso-controllo che di fatto, pur rilevando una maggiore necessità di supporto inotropo farmacologico nonché di elettrostimolazione temporanea e di contropulsazione intraortica, non hanno riscontrato un aumentato rischio di disfunzione acuta di organo o di mortalità postoperatoria nei pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico già in terapia cronica con amiodarone[65,66].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Gestione degli effetti collaterali

In questa sezione verranno esposti i principali dati di tipo diagnostico, prognostico e terapeutico, utili ai fini della gestione clinica degli effetti collaterali del trattamento con amiodarone. Si cercherà, in altri termini, di fornire risposte adeguate alle seguenti domande: come identificare i singoli effetti collaterali, soprattutto sotto il profilo della diagnosi differenziale; come trattarli; come prevenirli, ove possibile, sulla base della conoscenza attuale dei relativi fattori di rischio? La trattazione sistematica dei singoli effetti collaterali e il profilo di tollerabilità dell'amiodarone in particolari popolazioni di pazienti (bambini e adolescenti, in corso di gravidanza o puerperio, anziani) sono oggetto di due specifici capitoli di questo Supplemento.

Gestione degli effetti polmonari. Le complicanze polmonari della terapia con amiodarone rappresentano probabilmente l'effetto collaterale più grave e perciò maggiormente temuto. Tuttavia, se le principali manifestazioni degli effetti tossici prodotti dall'amiodarone a livello polmonare vengono prese in considerazione nel loro complesso, risulta che il loro profilo prognostico è alquanto variabile e che, ovviamente, molto diverse saranno le relative strategie diagnostiche e terapeutiche. Schematicamente infatti, in ordine di crescente gravità prognostica, è possibile ricondurre a tre le manifestazioni fondamentali della tossicità polmonare da amiodarone in senso lato:
a) una lieve compromissione isolata, priva di implicazioni prognostiche, della capacità di diffusione degli scambi gassosi a livello della membrana alveolo-capillare polmonare[67];
b) la tossicità polmonare da amiodarone in senso stretto, comprendente: 1) due quadri di pneumopatia acuta con peculiari caratteristiche istopatologiche e in parte prognostiche, l'alveolite e la bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (BOOP); 2) una pneumopatia ad andamento subacuto, la polmonite interstiziale[68];
c) una forma severa di edema polmonare non cardiogeno, la sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto o "adult respiratory distress syndrome" (ARDS)[69].

Lieve compromissione isolata e asintomatica della capacità di diffusione della membrana alveolo-capillare polmonare. La maggioranza dei pazienti in terapia cronica con amiodarone presenta una riduzione isolata della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) < 15-20% rispetto ai valori basali, espressione di una lieve compromissione degli scambi respiratori a livello della membrana alveolo-capillare polmonare[67]. Tale fenomeno, di per sé indice non propriamente di tossicità ma di semplice esposizione al farmaco, è attribuibile sia all'aumentato contenuto polmonare in fosfolipidi indotto dall'amiodarone per inibizione della fosfolipasi A_1 lisosomiale[70] (il cui corrispettivo ultrastrutturale è rappresentato dalle inclusioni lisosomiali multilamellari riscontrabili in diverse cellule polmonari quali, per esempio, i macrofagi alveolari e le cellule endoteliali[71,72]), sia all'aumento del surfattante polmonare per aumentata produzione, indotta dall'amiodarone, da parte delle cellule epiteliali di tipo II (pneumoniti granulari)[73]. Sperimentalmente nel ratto è stata riscontrata una correlazione altamente significativa tra concentrazione di amiodarone nel plasma e nel tessuto polmonare e contenuto polmonare in fosfolipidi, in assenza, peraltro, di significative variazioni della funzione polmonare[74]. La fosfolipidosi polmonare è solo una delle numerose localizzazioni della fosfolipidosi diffusa indotta dall'amiodarone[75].

Questo comportamento della DLCO con caratteristiche di benignità è documentato da diverse osservazioni.

Nello studio CHF-STAT (Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy) all'analisi per dati appaiati la DLCO è risultata diminuita, dopo 1 anno di trattamento con amiodarone, del 6% rispetto al valore medio basale in tutti i pazienti (versus nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo, $p = 0.02$), e dell'11.4% nel sottogruppo di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (versus nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo, $p = 0.008$)[76].

Nella serie di 29 pazienti trattati con amiodarone per 4 anni da Pollak[77], la determinazione seriata della DLCO ha mostrato, in assenza di segni clinici di tossicità polmonare, una progressiva riduzione, fino al 16.6% del valore basale, nel primo anno di terapia ed una stabilizzazione nei successivi 3 anni. Viceversa in altri 2 pazienti la comparsa di tossicità polmonare da amiodarone è coincisa con una riduzione grave della DLCO, del 32 e 47% rispetto al valore basale[77].

In sintesi, una riduzione lieve o moderata della DLCO rappresenta una risposta frequente della funzione polmonare all'esposizione prolungata all'amiodarone. Essa va inquadrata come una manifestazione minore di tossicità polmonare, priva di implicazioni prognostiche e, come tale, non richiede, ovviamente, alcun provvedimento.

Polmonite interstiziale e alveolite. Queste due entità nosografiche vengono prese in considerazione insieme poiché condividono, in larga misura, iter diagnostico e provvedimenti terapeutici[68].

Nei due terzi circa dei casi l'esordio è insidioso ed è caratterizzato da tosse non produttiva, dispnea, calo ponderale e, solo occasionalmente, febbre e/o pleurodinia: a questo quadro clinico ad andamento subacuto (può persistere per settimane o mesi) corrisponde, all'esame radiografico standard del torace, il riscontro di infiltrati interstiziali polmonari apicali oppure diffusi, bilateralmente, in modo asimmetrico[78]. Nel restante terzo dei casi l'insorgenza è acuta con febbre, e l'evoluzione successiva è rapidamente ingravescente: a tale quadro clinico, simile a quello di una polmonite

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

acuta, corrisponde radiologicamente la presenza di infiltrati alveolari sparsi[78]. In entrambe le presentazioni cliniche l'obiettività polmonare è aspecifica e il quadro clinico complessivo è alquanto insidioso: esso richiede, perché sia avviato un corretto iter diagnostico, un elevato grado di acume clinico tale da mettere rapidamente in conto, tra le diverse opzioni diagnostiche, anche quella di tossicità polmonare da amiodarone[68]. Poiché la mortalità da polmonite interstiziale o alveolite è del 5-10% ed è ampiamente ammesso che una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo migliorano la prognosi[68,79], risulta della massima importanza che di fronte ai quadri clinici prima descritti in pazienti in terapia con amiodarone si agisca in due direzioni. Da una parte dovrà essere esclusa altra patologia che potrebbe entrare in gioco sotto il profilo della diagnosi differenziale (scompenso cardiaco, polmonite infettiva, collagenopatia, embolia o infarto polmonare, neoplasia), e dall'altra andrà avviato un adeguato iter diagnostico, indicato schematicamente nella tabella IV[68,77,78,81-88]. In essa vengono distinti elementi diagnostici aspecifici, peraltro spesso importanti sotto il profilo dell'inquadramento clinico iniziale, e relativamente specifici, sia ampiamente validati sia ancora oggetto di valutazione preliminare. Tra questi ultimi, di particolare interesse sono alcuni indicatori dell'attivazione dei pneumociti di tipo II, tipicamente presente in caso di tossicità polmonare da amiodarone, come la glicoproteina KL-6 (Krebs von den Lungen; anticorpo monoclonale marcatore di polmonite interstiziale in genere) e l'antigene sierico associato al cancro[86,87].

Bronchiolite obliterante con polmonite organizzata. Associata solo recentemente a tossicità polmonare da amiodarone[88-91], questa pneumopatia è caratterizzata dalla presenza nei bronchioli distali e nelle cavità alveolari di lesioni polipoidi, costituite da connettivo lasso e da infiltrato cellulare infiammatorio, e dal fatto che il successivo processo fibrotico interessa prevalentemente le cavità alveolari e non l'interstizio polmonare. L'importanza di diagnosticare tempestivamente questa pneumopatia mediante biopsia transbronchiale deriva dalla possibilità di ridurne la mortalità, dal 50 al 15% circa, se viene instaurato rapidamente un trattamento con corticosteroidi[68].

Ruolo della determinazione periodica della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio ai fini della diagnosi precoce di tossicità polmonare da amiodarone. Mentre la determinazione basale della DLCO è indispensabile per eventuali valutazioni comparative in caso di successiva sospetta tossicità polmonare, essendo dimostrato che quest'ultima è associata ad una marcata riduzione della DLCO, la sua determinazione periodica ai fini della diagnosi precoce di tossicità polmonare da amiodarone non è giustificata in relazione a tre considerazioni:

Tabella IV. Iter diagnostico della polmonite interstiziale e dell'alveolite da amiodarone.

Esclusione preliminare di[68,78,81]:
- scompenso cardiaco
- polmonite infettiva
- embolia polmonare
- neoplasia polmonare
- collagenopatia

Dati diagnostici aspecifici[77,78,81]
VES ↑, leucocitosi, LDH ↑
Eosinofili ↑ (raramente)
Radiografia standard del torace
  Infiltrati alveolari sparsi → alveolite
  Infiltrati interstiziali apicali o diffusi e bilaterali → polmonite interstiziale
EGA: ipossiemia e normo o ipocapnia
PFR: sindrome disventilatoria di tipo restrittivo
DLCO: ↓ > 15% rispetto al valore basale

Dati diagnostici relativamente specifici
TAC del torace ad alta risoluzione[77,78,82]
  Aspetto a vetro smerigliato → alveolite
  Aspetto a nido d'ape → fibrosi polmonare
Scintigrafia polmonare con gallio-67[83]: positiva → alveolite
Lavaggio broncoalveolare[84]
  Inversione del rapporto $CD4^+$:$CD8^+$
  Linfocitosi (linfociti > 14%), neutrofilia (neutrofili > 3%), quadri misti
  Eosinofilia (eosinofili > 3%)
Biopsia transbronchiale o transtoracica[78,88]
  Iperplasia dei pneumociti di tipo II
  Macrofagi alveolari "schiumosi" (per la presenza di inclusioni lisosomiali multilamellari)
  Fibrosi
  Quadro istopatologico indicativo di BOOP
Clearance polmonare del DTPA marcato con tecnezio-99 per aerosol (dati preliminari)[85]: ↓
Livelli plasmatici di KL-6 (dati preliminari)[86]: ↑
Livelli plasmatici di CASA (dati preliminari)[87]: ↑

BOOP = bronchiolite obliterante con polmonite organizzata; CASA = antigene sierico associato al cancro; $CD4^+$ = linfociti T helper (che esprimono la proteina di superficie CD4); $CD8^+$ = linfociti T citotossici (che esprimono la proteina di superficie CD8); DLCO = capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; DTPA = acido dietilentriaminopentacetico; EGA = emogasanalisi del sangue arterioso periferico; KL-6 = Krebs von den Lungen-6; LDH = lattico-deidrogenasi; PFR = prove di funzionalità respiratoria; TAC = tomografia assiale computerizzata; VES = velocità di eritrosedimentazione. ↑ = aumento; ↓ = riduzione.

1) una riduzione fino al 15-20% della DLCO in paziente asintomatico non è di per sé predittiva di successivo sviluppo di tossicità polmonare da amiodarone ma può essere attribuibile alla semplice fosfolipidosi polmonare[92];
2) la DLCO presenta ampia variabilità spontanea[67,72,93];
3) la riduzione della DLCO può non precedere la comparsa dei sintomi di tossicità polmonare da amiodarone[73].

In conclusione, la determinazione della DLCO dovrà essere effettuata solo in presenza di elementi clinici sospetti di tossicità polmonare da amiodarone, la sinto-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

matologia e il reperto radiografico del torace: il riscontro di una riduzione > 15% rispetto al valore basale avvalorerà il sospetto clinico[73,94].

Fattori di rischio di tossicità polmonare da amiodarone. Dei 573 pazienti trattati con amiodarone da Dusman et al.[95], tossicità polmonare si è manifestata in 33 pazienti (5.8%), in 18 dei quali nei primi 12 mesi di trattamento: la mortalità è stata del 9.1% (3/33). Tossicità polmonare da amiodarone è risultata più frequente in presenza di dose di mantenimento più elevata, età avanzata (nessun caso di età < 40 anni), più bassi livelli basali di DLCO e maggiori livelli plasmatici di MDEA[95]. Tuttavia dosi relativamente basse di mantenimento di amiodarone[68,81] o l'età < 40 anni[96,97] non escludono il rischio di sviluppare tossicità polmonare. La presenza di pneumopatia diffusa con ridotta massa di parenchima polmonare funzionante, esponendo il parenchima residuo ad una più elevata concentrazione tessutale di amiodarone e MDEA, è, con ogni probabilità, una condizione di rischio non solo di sviluppo di tossicità polmonare ma anche di decorso clinico più grave, in caso di pneumopatia da amiodarone, per la ridotta riserva respiratoria di base[68,98]. Ciò può anche spiegare il motivo per cui in determinati soggetti ad alto rischio, per esempio perché già sottoposti a pneumonectomia, tossicità polmonare possa manifestarsi precocemente in seguito all'assunzione di bassa dose di mantenimento di amiodarone[99].

Strategia terapeutica della tossicità polmonare da amiodarone. Una volta diagnosticata una pneumopatia riferibile a tossicità polmonare da amiodarone, la prima opzione possibile è la sospensione del farmaco e la messa a punto di un'alternativa terapeutica antiaritmica efficace, eventualmente non farmacologica[68]. Il persistere a lungo degli effetti tossici dell'amiodarone, attribuibile alla lentissima eliminazione dai depositi tessutali, compreso il tessuto polmonare, suggerisce l'opportunità, almeno nei casi più gravi, di associare alla sospensione dell'amiodarone un trattamento con corticosteroidi a dosi equivalenti a 40-60 mg/die di prednisone per un periodo di 2-6 mesi nei casi di media gravità, fino a 6-12 mesi nelle forme più estese con elevato rischio di evoluzione in fibrosi e di insufficienza respiratoria[100]. Molto problematica è, in linea generale, la semplice riduzione della dose di amiodarone, comunque associata ad un trattamento con corticosteroidi.

Nei casi ad evoluzione favorevole le alterazioni radiografiche polmonari iniziano a regredire entro 3 mesi, ma la risoluzione completa può richiedere 6 o più mesi. Come già ricordato, l'impiego tempestivo dei corticosteroidi è particolarmente importante nel trattamento della BOOP perché ne migliora in modo sostanziale la prognosi[68]. Controverso è, tuttora, il ruolo della terapia antiossidante, nonostante i presupposti sperimentali positivi[77].

Raccomandazioni generali per ridurre il rischio di tossicità polmonare da amiodarone e per attuare un corretto follow-up diagnostico e un adeguato trattamento. Sulla base delle attuali conoscenze, è possibile trarre le seguenti conclusioni[100,101]:

1) l'impiego dell'amiodarone con dose di mantenimento > 400 mg/die comporta un rischio del 5-10% per anno di tossicità polmonare, la cui mortalità è del 10% circa; tale rischio si riduce all'1.6% circa se viene impiegata una dose di mantenimento ≤ 400 mg/die, come dimostrato dai recenti trial controllati in doppio cieco con placebo: occorre pertanto impiegare dosi di mantenimento ≤ 400 mg/die;
2) la terapia con amiodarone deve essere costantemente preceduta dall'esecuzione di una radiografia standard del torace e da prove di funzionalità respiratoria comprendenti la DLCO, da utilizzare come riferimento in caso di successiva comparsa di tossicità polmonare;
3) sebbene in passato sia stata raccomandata una sorveglianza mediante radiografia standard del torace ogni 3-6 mesi, questa non è giustificata poiché una pneumopatia riferibile a tossicità polmonare da amiodarone può svilupparsi rapidamente e anomalie radiografiche possono non precedere la tossicità clinica;
4) un controllo delle prove di funzionalità respiratoria con DLCO e della radiografia del torace dovrebbe essere riservato ai pazienti che, in corso di terapia, presentano nuova sintomatologia clinica sospetta;
5) le metodiche diagnostiche invasive dovrebbero essere messe in atto solo in caso di persistente dubbio diagnostico dopo espletamento di tutti gli accertamenti non invasivi;
6) una valutazione clinica periodica e un'adeguata informazione del paziente, che deve imparare a riferire prontamente nuovi sintomi sospetti, rappresentano probabilmente la strategia più semplice e più utile per una diagnosi precoce di tossicità polmonare da amiodarone;
7) l'amiodarone andrebbe sospeso, o almeno ridotto, in tutti i casi di tossicità polmonare accertata;
8) il trattamento con corticosteroidi dovrebbe essere intrapreso nei casi che presentano peggioramento clinico, radiologico e/o funzionale nonostante la sospensione dell'amiodarone e, comunque, in caso di grave ipossiemia.

Sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto. L'ARDS attribuibile a trattamento, talora anche breve, con amiodarone è stata descritta quale complicanza postoperatoria non solo di interventi di cardiochirurgia per aritmie ventricolari maligne[69], ma anche di interventi di chirurgia generale[102] o polmonare[103]. Casi di ARDS in pazienti trattati con amiodarone sono stati riportati anche dopo angiografia polmonare[104] o in corso di insufficienza renale acuta o sepsi[105]. La concentrazione inspiratoria di ossigeno e, per quanto riguarda gli interventi cardiochirurgici, la durata di impiego della pompa cuore-polmoni sembrano essere i fattori intraoperatori che, mediante attivazione di mediatori del processo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

infiammatorio, favoriscono l'ARDS da amiodarone[69]. Una precedente manifestazione di tossicità polmonare da amiodarone costituisce un fattore di rischio di complicanze polmonari postoperatorie[106].

È opportuno segnalare, tuttavia, che in una serie di 29 pazienti che, in trattamento cronico con amiodarone, sono stati sottoposti a trapianto cardiaco, non è stato rilevato alcun aumento significativo di morbilità o mortalità perioperatoria rispetto a un gruppo di controllo: questo decorso favorevole potrebbe essere attribuito all'effetto protettivo svolto dalla terapia steroidea antirigetto nei confronti dell'attivazione dei mediatori dell'infiammazione a livello polmonare[107]. I due studi caso-controllo, ai quali si è già fatto cenno, permettono di ridimensionare ulteriormente il ruolo dell'amiodarone nel determinismo dell'ARDS dopo intervento cardiochirurgico[65,66].

Mentre la prevenzione dell'ARDS dovrebbe includere dose minima efficace di amiodarone, limitazione al minimo indispensabile della durata di impiego della pompa cuore-polmone e controllo dei livelli di tensione di ossigeno erogato con la ventilazione meccanica, recenti dati suggeriscono l'utilità della ventilazione ad elevata frequenza nel trattamento dell'ARDS in generale[108].

Gestione degli effetti tiroidei. Gli effetti dell'amiodarone sulla funzione tiroidea e le disfunzioni tiroidee indotte dall'amiodarone sono trattati in un precedente capitolo di questo Supplemento. In questa sezione verranno presi in esame, sotto il profilo della gestione diagnostica e terapeutica, i seguenti argomenti: il profilo tiroideo nei pazienti in trattamento cronico con amiodarone che rimangono eutiroidei; l'ipertiroxinemia eutiroidea; l'ipotiroidismo; l'ipertiroidismo; il ruolo dell'ormone tireostimolante (TSH) dosato con metodi immunometrici nello screening ambulatoriale delle disfunzioni tiroidee indotte da amiodarone.

Profilo tiroideo nei pazienti in trattamento cronico con amiodarone che rimangono eutiroidei. Gli effetti del trattamento a medio e lungo termine con amiodarone sul profilo tiroideo nei pazienti che rimangono eutiroidei sono caratterizzati dall'aumento dei livelli plasmatici di tiroxina (T4) e dalla riduzione di quelli della triiodotironina (T3) per inibizione a livello dei tessuti periferici della 5'-monodeiodasi di tipo I, enzima che catalizza la conversione della T4 in T3, con conseguente conversione preferenziale della T4 in "reverse T3" (rT3) ad opera della 5-monodeiodasi[109-111]. L'amiodarone, inoltre, riduce la captazione cellulare delle iodotironine e quindi il trasferimento anche della T4 dal siero ai tessuti, soprattutto fegato e rene: questo meccanismo può contribuire ad aumentare i livelli plasmatici della T4 e della rT3, ma anche a diminuire quelli della T3, a causa della ridotta disponibilità intracellulare del substrato, la T4, dal quale la T3 si forma per deiodazione[112].

Si verifica inoltre un aumento, limitato ai primi 3 mesi di terapia, dei livelli plasmatici del TSH. Il meccanismo responsabile è costituito dall'inibizione da parte dell'amiodarone e del MDEA della 5'-monodeiodasi di tipo II, enzima che catalizza la conversione della T4 in T3 nelle cellule tireotrope dell'ipofisi anteriore (Fig. 1)[109,113,114]. La conseguente riduzione della concentrazione intracellulare di T3 comporta un aumento della secrezione di TSH, il quale è in rapporto di feedback negativo maggiormente con la T3 che con la T4. I livelli plasmatici di TSH rientrano quindi entro i valori normali quando la concentrazione plasmatica della T4 aumenta sufficientemente da superare il blocco parziale della produzione della T3[109,113,114].

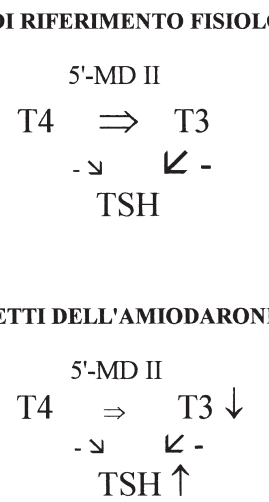

Figura 1. *Rappresentazione schematica dell'inibizione della 5'-monodeiodasi di tipo II (5'-MD II) indotta dall'amiodarone a livello delle cellule tireotrope dell'anteipofisi[109,113,114]. T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina; TSH = ormone tireostimolante. Per spiegazioni si rinvia al testo.*

Ipertiroxinemia eutiroidea. La terapia con amiodarone è una delle numerose cause possibili di ipertiroxinemia eutiroidea (denominata anche selettiva), condizione caratterizzata da incremento isolato dei livelli plasmatici di T4 [sia totale (TT4) che libera (FT4)] al di sopra del valore massimo di riferimento, TSH plasmatico non soppresso, assenza di segni clinici di ipertiroidismo. La sua prevalenza può raggiungere il 30% circa[115]. Di 145 dosaggi seriati della FT4 in 28 pazienti rimasti eutiroidei dopo 35 ± 23 mesi (mediana 30 mesi) di terapia con amiodarone, 83 dosaggi, pari al 52.7%, sono risultati superiori al limite massimo del range di normalità[116].

Due sono i motivi di assenza di segni clinici di ipertiroidismo: 1) l'attività biologica della T4, che è di esclusiva origine tiroidea, dipende principalmente dalla sua conversione periferica intracellulare in T3 per attività catalitica della 5'-monodeiodasi, enzima inibito dall'amiodarone[117]; 2) l'amiodarone, e in misura maggiore MDEA e rT3, presentano antagonismo competitivo a livello dei recettori nucleari degli ormoni tiroi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

dei[118]. L'ipertiroxinemia eutiroidea, pertanto, non deve essere considerata una risposta anomala all'impiego dell'amiodarone e non richiede alcun provvedimento.

Ipotiroidismo. Sono esposti a maggior rischio di ipotiroidismo indotto da amiodarone, e quindi dovranno essere oggetto di particolare sorveglianza, i pazienti di età più avanzata, di sesso femminile e/o con autoanticorpi antitiroidei (antimicrosomi o antitireoperossidasi) positivi[119,120]. Per esempio, il rischio relativo delle femmine con autoanticorpi positivi rispetto a quello dei maschi confrontabili per età e privi di autoanticorpi è 13.5[120].

I sintomi iniziali di ipotiroidismo possono essere molto sfumati e non facilmente differenziabili da quelli riferibili all'effetto della terapia con amiodarone (per esempio, accentuazione di bradicardia preesistente) oppure all'evoluzione della cardiopatia sottostante (per esempio aggravamento dell'astenia, incremento dell'ombra cardiaca alla radiografia standard del torace)[121].

Indipendentemente, nei pazienti adulti, dal meccanismo eziopatogenetico sottostante (autoimmune, incapacità della tiroide di sfuggire all'effetto inibitorio fisiologico indotto dal sovraccarico di ioduro sulla sintesi degli ormoni tiroidei, evoluzione di una precedente tiroidite distruttiva con ipertiroidismo transitorio), la diagnosi è basata sul riscontro di livelli plasmatici di TSH > 20 μU/ml nei primi 3 mesi di terapia con amiodarone, e > 4.5 μU/ml a partire dal quarto mese, in associazione a livelli di T4 ancora normali, ma spesso ridotti rispetto a precedenti valori compresi nella fascia alta di normalità (ipotiroidismo subclinico), oppure al di sotto dei valori normali di riferimento (ipotiroidismo conclamato). Basse concentrazioni plasmatiche di T3 non sono di per sé invece un buon indicatore di ipotiroidismo poiché possono essere riscontrate anche nei pazienti eutiroidei[109,110,121].

Le due opzioni terapeutiche relative al trattamento dell'ipotiroidismo indotto dall'amiodarone sono riportate nella tabella V[109,110,114]. Per quanto riguarda l'impiego del perclorato di potassio (il quale inibisce la captazione tiroidea dello ione ioduro e quindi ne provoca la dismissione passiva dalla tiroide con conseguente riduzione della sua concentrazione intratiroidea e diminuito effetto inibitorio sulla sintesi degli ormoni tiroidei) va tenuto presente che questo trattamento è comunque problematico perché poco maneggevole e di efficacia transitoria[109,122]. Soprattutto in caso di ipotiroidismo subclinico o se il paziente è in età avanzata, può essere opportuna una supervisione endocrinologica[123].

Ipertiroidismo. La gestione dei pazienti con ipertiroidismo indotto da amiodarone deve coinvolgere attivamente la competenza dell'endocrinologo[123]. Tuttavia è importante che il cardiologo abbia presente alcuni concetti fondamentali diagnostici e terapeutici relativi a tale disfunzione tiroidea: solo così, infatti, potrà interagire positivamente con il collega endocrinologo per una gestione ottimale dei singoli pazienti. Verranno presi in esame i seguenti argomenti ritenuti di maggior rilievo per il cardiologo: 1) breve inquadramento diagnostico generale; 2) ipertiroidismo borderline non evolutivo; 3) timing di sospensione dell'amiodarone dopo riscontro di ipertiroidismo, 4) iter diagnostico delle principali forme di ipertiroidismo, inquadrate sotto il profilo eziopatogenetico, e relativa impostazione terapeutica; 5) terapia dell'ipertiroidismo senza sospensione dell'amiodarone.

Tabella V. Trattamento dell'ipotiroidismo indotto da amiodarone[109,110,114].

A. Opzione terapeutica più semplice e affidabile
Mantenimento della terapia con amiodarone in associazione a terapia sostitutiva con L-tiroxina:
- dose iniziale 25 μg/die → controllo del TSH e di FT4 ogni 6 settimane aumentando ogni volta la dose di 12.5-25 μg/die fino a raggiungimento di eutiroidismo (TSH nel range di normalità);
- dose media finale prevedibile: ≅ 1.3 μg/kg/die;
- evitare sovradosaggio.

B. Opzione terapeutica alternativa
Interruzione della terapia con amiodarone:
- se autoanticorpi antitiroidei assenti: ripristino prevedibile di eutiroidismo entro 2-4 mesi;
- se autoanticorpi antitiroidei presenti: elevato rischio di ipotiroidismo permanente → avviare comunque terapia sostitutiva con L-tiroxina, evitando sovradosaggio;
- per accelerare la risoluzione dell'ipotiroidismo: $KClO_4$ 1 g/die per 5 settimane (limitazioni relative all'impiego del $KClO_4$: a) rischio di anemia aplastica e sindrome nefrosica; b) nel 50% dei casi recidiva di ipotiroidismo entro poche settimane dall'interruzione del trattamento con $KClO_4$).

FT4 = tiroxina libera; $KClO_4$ = perclorato di potassio; TSH = ormone tireostimolante.

• Breve inquadramento diagnostico generale. Due dati sotto il profilo clinico vanno tenuti presenti: la possibilità che l'esordio dell'ipertiroidismo sia acuto oppure possa seguire anche di mesi la sospensione del trattamento con amiodarone e il fatto che sintomi sistemici e segni clinici classici della tireotossicosi possano essere fortemente mascherati dalla persistente attività antitiroidea periferica e antiadrenergica del farmaco. L'unica manifestazione clinica può essere rappresentata dalla recidiva della tachiaritmia ventricolare o sopraventricolare che aveva motivato la terapia con amiodarone[120,124]. Sotto il profilo della diagnostica funzionale, ad un livello plasmatico di TSH inferiore al limite di sensibilità del metodo di dosaggio (< 0.03 μU/ml) corrisponderà il riscontro, nella maggioranza dei casi, di elevata concentrazione plasmatica di T3 (che prima della comparsa dell'ipertiroidismo risultava nella fascia bassa di normalità o di poco inferiore), ma talvolta, in misura molto cospicua, di T4 in assenza di evidente variazione dei livelli plasmatici di T3 per il persistente blocco indotto dall'amiodarone della conversio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

ne periferica della T4 in T3 (T4-tireotossicosi da amiodarone); talora potranno risultare chiaramente aumentati sia T3 che T4[109,114,124].

• Ipertiroidismo borderline non evolutivo. Valori di TSH plasmatico ancora dosabili ma significativamente "soppressi" (≥ 0.03-0.3 μU/ml) oppure una risposta ridotta del TSH al "thyrotropin releasing hormone" (TRH) ipotalamico in presenza di profilo tiroideo per il resto compatibile con il trattamento cronico con amiodarone in pazienti asintomatici possono non avere alcun carattere evolutivo: a distanza di tempo, infatti, è possibile una stabilizzazione o normalizzazione del comportamento del TSH plasmatico[116,120]. Tali quadri ormonali borderline necessitano, soprattutto nelle fasi iniziali, di test tiroidei seriati ravvicinati al fine di escludere l'evoluzione verso ipertiroidismo franco, ma non richiedono di per sé alcun provvedimento terapeutico.

• Timing di sospensione dell'amiodarone dopo riscontro di ipertiroidismo. Anche se la semplice sospensione dell'amiodarone sembra essere l'opzione preliminare a qualsiasi successiva misura terapeutica, occorre tenere presente che amiodarone e MDEA sono dotati di attività, quali l'attività antiadrenergica e quella antitiroidea periferica, che, paradossalmente, proteggono il paziente dagli effetti della tireotossicosi. È questo il motivo per il quale è stato ripetutamente rilevato, in seguito a sospensione dell'amiodarone, un aggravamento paradosso della tireotossicosi con aumentata produzione periferica della T3 a causa del venir meno del blocco della conversione periferica della T4 in T3[125-127]. Anche se non sono disponibili valutazioni critiche su questo tema, che pure è di rilevante importanza, è prospettabile la possibilità, a scopo almeno cautelativo, di differire di qualche tempo la sospensione dell'amiodarone dopo l'avvio di un idoneo trattamento antitiroideo.

• Iter diagnostico delle principali forme di ipertiroidismo, inquadrate sotto il profilo eziopatogenetico, e relativa impostazione terapeutica. La possibilità di identificare sotto il profilo eziopatogenetico due forme principali di ipertiroidismo indotto da amiodarone ha aperto le prospettive per un trattamento mirato delle singole forme[128]. Nei pazienti con preesistente tireopatia subclinica (gozzo diffuso o nodulare) la patogenesi è da ricondurre all'eccessiva sintesi di ormoni tiroidei conseguente al sovraccarico di iodio indotto dal trattamento con amiodarone in presenza di tessuto ghiandolare potenzialmente autonomo, cioè indipendente dal controllo dell'asse ipotalamo-ipofisario (ipertiroidismo di tipo I). Nei pazienti che non presentano invece evidenza di tireopatia preesistente, l'ipertiroidismo può essere causato dall'immissione nella circolazione ematica degli ormoni tiroidei preformati per effetto tossico diretto dell'amiodarone sul tessuto ghiandolare (ipertiroidismo di tipo II): si parla anche, in quest'ultimo caso, di tiroidite distruttiva, subacuta o acuta. Diagnosi differenziale, terapia e possibile evoluzione in ipotiroidismo dei due tipi di ipertiroidismo da amiodarone sono riportati nella tabella VI[128-133]. Di particolare importanza, ai fini della diagnosi differenziale, è il diverso comportamento della captazione tiroidea del radioiodio, aumentata nell'ipertiroidismo di tipo I e minima o assente nel tipo II, e dei livelli plasmatici di interleuchina-6, che risultano elevati nell'ipertiroidismo di tipo II (a somiglianza con quanto si riscontra nella fase tireotossica della tiroidite subacuta) e normali o solo lievemente aumentati nel tipo I[128]. Inoltre l'eco color Doppler permette una rapida differenziazione dei due tipi di ipertiroidismo, dimostrando assenza di vascolarizzazione parenchimale nel tipo II e variabili quadri di vascolarizzazione nel tipo I[133]. Sono comunque possibili anche quadri misti[109]. Uno schema generale di riferimento relativo alle modalità di trattamento dell'ipertiroidismo è riassunto nella tabella VII[109,110,114,126,134-144].

• Terapia dell'ipertiroidismo senza sospensione dell'amiodarone. Sebbene non siano disponibili dati per quantizzare il rischio ad essa relato, la sospensione

Tabella VI. Diagnosi differenziale, impostazione terapeutica ed evoluzione dell'ipertiroidismo di tipo I e II indotto da amiodarone[128-133].

	Tipo I	Tipo II
Preesistente anomalia tiroidea subclinica	Sì	No
Struma	Diffuso, uni o multinodulare	Occasionalmente (piccolo, dolente)
Meccanismo della tireotossicosi	Sovraccarico di iodio in presenza di tessuto ghiandolare autonomo	Immissione in circolo degli ormoni tirodei per lesione follicolare diretta
Ecografia tiroidea	Diagnostica	Suggestiva
Eco color Doppler	Vascolarizzazione parenchimale presente	Vascolarizzazione parenchimale assente
Captazione tiroidea del radioiodio	Misurabile o elevata	Molto bassa o assente
Livelli plasmatici di interleuchina-6	Normali o lievemente aumentati	Elevati
Risposta alle tionamidi associate a $KClO_4$	Buona	Assente
Risposta ai corticosteroidi	Assente	Buona
Successivo ipotiroidismo	No	Possibile

$KClO_4$ = perclorato di potassio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Tabella VII. Trattamento dell'ipertiroidismo indotto da amiodarone: criteri guida[109,110,114,126,134-144].

In genere l'amiodarone viene sospeso (tuttavia la sua sospensione comporta il rischio di esacerbazione transitoria della tireotossicosi)
A causa del lungo periodo di eliminazione del farmaco, indipendentemente dall'interruzione della terapia con amiodarone, si impone un trattamento antitiroideo
Tireotossicosi indotta da iodio (tipo I): - tionamidico per 3-6 mesi (dose iniziale: metimazolo 30-60 mg/die, oppure propiltiouracile 400-800 mg/die, da ridurre gradualmente), in associazione a: - $KClO_4$ 800-1000 mg/die per soli 40 giorni oppure Li_2CO_3 900-1200 mg/die (i cui livelli plasmatici vanno mantenuti tra 0.6 e 1.2 mEq/l)
Tireotossicosi indotta da processo ditruttivo tiroideo (tipo II): - corticosteroidi, a dose equivalente a prednisone, 0.5-1.25 mg/kg/die, per 3-6 settimane
Il ripristino dell'eutiroidismo è in genere più rapido (entro 45-60 giorni) in presenza di tiroide apparentemente normale
In casi selezionati, in assenza di valida alternativa terapeutica all'amiodarone, questo può essere mantenuto, purché la terapia antitiroidea risulti efficace in tempi relativamente rapidi e venga mantenuto un trattamento a lungo termine con tionamidico a basso dosaggio
In caso di recidiva di tireotossicosi dopo transitoria remissione, proseguire con tionamidico → verificare normalizzazione della ioduria (< 150 μg/24 ore) → sospendere tionamidico per 5-7 giorni → terapia definitiva con iodio-131
Tempestiva tiroidectomia d'urgenza quando sia necessario un rapido controllo dell'ipertiroidismo oppure in caso di mancata risposta ad una corretta terapia medica
La plasmaferesi, associata a metimazolo, ha effetto solo transitorio, è costosa e non priva di rischi

$KClO_4$ = perclorato di potassio; Li_2CO_3 = carbonato di litio.

dell'amiodarone in pazienti con tireotossicosi e, in particolare, con aritmie ventricolari maligne o potenzialmente maligne, può essere problematica per diverse ragioni: esacerbazione paradossa dello stato tireotossico e quindi delle condizioni cardiache del paziente, difficoltà a rivalutare, sotto il profilo del rischio aritmico, il paziente con tireotossicosi in atto o ad attuare procedure di trattamento non farmacologico[109]. Sebbene, soprattutto in caso di ipertiroidismo di tipo I, le possibilità di controllo efficace della tireotossicosi siano minori in assenza di sospensione dell'amiodarone, occorre tenere presente i risultati positivi ottenuti utilizzando un farmaco tionamidico, da solo o in associazione a perclorato di potassio[140-144]. Esiste, inoltre, l'opzione chirurgica attuabile anche in anestesia locale, con risultati sorprendentemente positivi[126,136-138].

Ruolo dell'ormone tireostimolante dosato con metodi immunometrici nello screening ambulatoriale delle disfunzioni tiroidee indotte da amiodarone. Da oltre 10 anni il metodo di dosaggio radioimmunologico (RIA) del TSH, che presentava notevoli limiti di specificità e di sensibilità (non essendo in grado di discriminare accuratamente i pazienti ipertiroidei da quelli eutiroidei) è stato sostituito da metodi immunometrici, che si sono dimostrati superiori per specificità, rapidità di esecuzione e sensibilità (quest'ultima superiore di circa 10 volte rispetto ai metodi RIA)[145]. È stata ben documentata, infatti, una stretta correlazione tra valori basali di TSH dosato con metodo immunometrico, in particolare immunoradiometrico (IRMA), e risposta al TRH del TSH dosato con RIA[146]. La determinazione basale del solo TSH-IRMA viene pertanto considerata, attualmente, quale test di funzione tiroidea di prima scelta nei pazienti ambulatoriali, particolarmente utile in presenza di sospetto ipertiroidismo, purché non sia in atto un trattamento con farmaci che provocano di per sé soppressione del TSH, come i farmaci dopaminergici ed i corticosteroidi[145]. I valori normali di riferimento sono compresi tra 0.3 e 4.5 μU/ml. La dimostrazione che anche nei pazienti in terapia con amiodarone il valore basale del TSH-IRMA è fortemente predittivo della risposta del TSH al TRH e permette, in particolare, una corretta identificazione di tutti i pazienti ipertiroidei, rappresenta il presupposto per l'impiego del TSH-IRMA quale unico test di primo livello per lo screening delle disfunzioni tiroidee indotte da amiodarone, in particolare dell'ipertiroidismo[147,148].

Raccomandazioni generali relative alle norme da seguire per ridurre il rischio di tossicità tiroidea da amiodarone e per attuare un corretto follow-up diagnostico[109,110,114,148,149]. Prima di iniziare un trattamento con amiodarone è opportuno escludere la presenza di struma e provvedere ad un controllo basale dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei, del TSH e degli autoanticorpi antitiroidei. L'evidenza clinica di tireopatia significativa o il riscontro di livelli soppressi di TSH dovrebbero indurre a rivalutare l'indicazione all'impiego dell'amiodarone.

Il controllo periodico del solo TSH, purché dosato con metodo immunometrico, rappresenta il metodo più affidabile ed economico per un monitoraggio adeguato della funzione tiroidea: esso va attuato dopo 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia con amiodarone e quindi ogni 6 mesi, proseguendolo durante il primo anno dopo l'eventuale sospensione del farmaco.

La presenza di autoimmunità tiroidea basale costituisce un fattore di rischio per la comparsa di ipotiroidismo e per la sua persistenza dopo sospensione della terapia con amiodarone.

Gestione degli effetti cardiaci. Il profilo di tollerabilità cardiaca dell'amiodarone somministrato per via orale o per via endovenosa è, in linea generale, buono[2,3,18,83]. Tuttavia esso può essere ulteriormente migliorato se si tiene presente l'importanza rivestita, nel favorire lo sviluppo di effetti avversi cardiaci, da variabili correggibili, tra le quali dose impiegata e rapidità di somministrazione, l'assunzione contemporanea

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

di altri farmaci, squilibri degli elettroliti plasmatici, gravità dello scompenso cardiaco. Verranno esaminati, pertanto, quali sono le precauzioni fondamentali e quali gli eventuali schemi di trattamento riguardanti i seguenti effetti avversi cardiaci: inotropo negativo e ipotensivo, depressivo sulla funzione sinusale o nodo-hisiana, proaritmico a livello ventricolare e sopraventricolare, incremento della soglia di defibrillazione ventricolare.

Effetto inotropo negativo e ipotensivo. Studi longitudinali non controllati suggeriscono che solo dosi elevate per via orale di amiodarone sia di carico che, soprattutto, di mantenimento (per esempio, 600 mg/die nei primi 4 mesi di terapia) in pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra possono precipitare o aggravare lo scompenso cardiaco[150]. Inoltre è indubbio che la somministrazione per via endovenosa troppo rapida e/o a dose troppo elevata è gravata da un consistente effetto inotropo negativo ed ipotensivo per vasodilatazione periferica; tali effetti sono peraltro in parte attribuibili, almeno transitoriamente, al solvente utilizzato per la preparazione endovenosa del farmaco, il polisorbato 80[151,152].

Pertanto è consigliabile, per quanto riguarda dosi e modalità di somministrazione, attenersi, per esempio, alle raccomandazioni elaborate dal Practice Guidelines Subcommittee della North American Society of Pacing and Electrophysiology[153] e da Puech[154]. Per via orale il trattamento delle aritmie ventricolari prevede una dose di carico di 800-1600 mg/die per 2-3 settimane seguita da dosi di mantenimento a lungo termine non superiori a 400 mg/die; per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale la dose di carico consigliata è di 600-800 mg/die per 2-4 settimane seguita dalla dose di mantenimento minima efficace[153]. Per via endovenosa la dose raccomandata per la prevenzione delle aritmie ventricolari maligne è 1050 mg/die (150 mg in 10 min, 1 mg/min per 6 ore, 0.5 mg/min nelle 18 ore successive con possibilità di boli aggiuntivi, se necessario, di 150 mg in 10 min) e per il trattamento acuto della fibrillazione atriale con elevata risposta ventricolare una dose iniziale in bolo di 5 mg/kg in 20-120 min seguita da 15 mg/kg/die[153,154].

Effetto depressivo sulla funzione del nodo seno-atriale e nodo-hisiana. L'incidenza di bradiaritmie tali da richiedere la sospensione dell'amiodarone ed eventualmente altri provvedimenti terapeutici è del 2% circa in corso di terapia orale[18]. In seguito a somministrazione per via endovenosa, bradiaritmia si riscontra nel 5% dei casi, dissociazione elettromeccanica o asistolia nell'1.2% circa[155]. Condizioni predisponenti o concause, che andranno pertanto escluse, possono essere la presenza, in forma latente, di disfunzione sinusale o nodale o la concomitante somministrazione di farmaci ad attività depressiva sull'eccitoconduzione cardiaca, quali, in particolare, chinidina, lidocaina, flecainide, betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici. Ovviamente, se necessario, la dose di amiodarone andrà ridotta, mentre se tale provvedimento non risultasse adeguato, si dovrà ricorrere all'elettrostimolazione, temporanea o permanente in relazione alla previsione di sospendere o meno la terapia con amiodarone.

Effetto proaritmico a livello ventricolare. L'incidenza complessiva di eventi proaritmici a livello ventricolare, in particolare della proaritmia specifica ma non esclusiva dei farmaci antiaritmici di classe III, la tachicardia ventricolare di tipo "torsade de pointes" (TdP), è bassa (< 1%)[156]. Ciò è attribuibile al fatto che l'amiodarone induce un minore prolungamento del potenziale di azione nelle cellule di Purkinje (ritenute sede di origine delle post-depolarizzazioni precoci) rispetto a quello indotto nei cardiomiociti ventricolari di lavoro, possiede attività addizionali di blocco delle correnti di sodio e di calcio (coinvolte nella genesi delle post-depolarizzazioni precoci), non provoca aumentata dispersione dell'intervallo QT, effetto forse riconducibile al blocco selettivo dei recettori nucleari della T3 (essendo nota l'omogeneità regionale del prolungamento della ripolarizzazione che si associa all'ipotiroidismo)[157]. Un prolungamento anche marcato dell'intervallo QT, peraltro, se attribuibile al solo amiodarone non identifica di per sé una condizione di rischio proaritmico[158].

Poiché nel 70% circa dei casi è presente, in concomitanza con l'episodio di TdP, ipopotassiemia o incongrua somministrazione di antiaritmico di classe IA, tali concause andranno escluse accuratamente[156].

Pazienti con pregresso episodio di TdP indotto da antiaritmici di classe IA e trattati successivamente con amiodarone presentano elevato rischio di recidiva di TdP e di morte cardiaca improvvisa solo in presenza di grave scompenso cardiaco: pertanto solo in tale sottogruppo di pazienti è imperativo non utilizzare l'amiodarone[159]. Il trattamento della TdP si basa, oltre che sulla sospensione dell'amiodarone e sulla correzione dell'eventuale squilibrio elettrolitico, sull'elettrostimolazione temporanea con frequenza compresa tra 90 e 110 b/min, soprattutto in presenza di bradiaritmia sottostante, e, comunque, sulla somministrazione mediante infusione endovenosa di solfato di magnesio (boli successivi di 2 g in 5 min fino ad un massimo di 10 g, seguiti eventualmente da 12-24 g/24 ore) e di cloruro di potassio (10 mEq/ora fino a stabilizzazione clinica); l'impiego di antiaritmici di classe IB, quali lidocaina o mexiletina, è di dubbia efficacia e da limitare a casi refrattari[157].

Effetto proaritmico a livello sopraventricolare. L'impiego dell'amiodarone per via endovenosa nel trattamento acuto della fibrillazione atriale con preeccitazione ventricolare, nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, può comportare il rischio proaritmico di accele-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

rare la risposta ventricolare, fino al punto di indurre fibrillazione ventricolare[160-162]. Ciò è attribuibile all'effetto "verapamil-like" sul nodo atrioventricolare dell'amiodarone per via endovenosa, riferibile alla sua attività calcioantagonista frequenza-dipendente e antiadrenergica, prevalente rispetto all'attività di blocco dei canali rapidi del sodio con conseguente conduzione preferenziale lungo la via accessoria e incremento della risposta ventricolare media[162]. Nel trattamento acuto della fibrillazione atriale con preeccitazione ventricolare l'amiodarone per via endovenosa non va utilizzato, mentre è di elezione l'impiego degli antiaritmici di classe IA o IC.

Incremento della soglia di defibrillazione ventricolare. Numerose osservazioni indicano che l'amiodarone, somministrato cronicamente per via orale, aumenta in misura consistente la soglia di defibrillazione ventricolare[163]. Tale effetto è indipendente dalla dose di mantenimento e si verifica anche in presenza di concentrazioni plasmatiche subterapeutiche di amiodarone e MDEA[164]. Pertanto l'avvio di un trattamento con amiodarone oppure un eventuale aumento della dose del farmaco può richiedere, soprattutto nei pazienti con valori marginali di soglia di defibrillazione al momento dell'impianto del cardioverter-defibrillatore automatico, una rivalutazione della soglia e l'eventuale adozione di idonei provvedimenti. Se necessario, una valida alternativa all'amiodarone è rappresentata dal *d,l*-sotalolo o da altri antiaritmici di classe III[165].

Gestione degli effetti gastroenterici. L'incidenza di effetti collaterali gastroenterici è molto variabile nei diversi studi (può essere compresa tra il 5 e l'80%), è dose-dipendente e pertanto maggiore durante il periodo di carico[18,83,166]. Sintomi più comuni sono nausea, vomito, stipsi, anoressia; quelli più rari sono dolori addominali, scialorrea, disgeusia. Una migliore suddivisione delle dosi giornaliere è spesso un provvedimento sufficiente. Solo raramente è necessario ricorrere ad una riduzione della dose del farmaco oppure alla sua interruzione.

Gestione degli effetti epatici. Nella valutazione degli effetti epatotossici dell'amiodarone è bene distinguere tra somministrazione per via orale e per via parenterale del farmaco.

Per quanto riguarda gli effetti epatici dopo somministrazione per via orale, vanno tenuti presenti i seguenti punti.

Ipertransaminasemia di grado lieve-moderato (incremento delle transaminasi sieriche al massimo di 2-3 volte la norma), asintomatica, spesso a insorgenza differita rispetto all'inizio dell'assunzione del farmaco, e comunque transitoria, si riscontra in un quarto circa dei pazienti: essa non richiede alcun provvedimento se non un'adeguata sorveglianza biochimica, eventualmente integrata da un'ecografia epatobiliare[167].

Un danno epatico grave, che ha una prevalenza dell'1-3%, è suggerito dal riscontro di persistente e talora severo aumento dei livelli plasmatici delle transaminasi, associato a sintomatologia suggestiva di danno epatico (anoressia, nausea, vomito, calo del peso corporeo) e a riscontro di epatomegalia; l'agobiopsia epatica nella maggioranza dei casi rivela alterazioni istopatologiche simili a quelle dell'epatite attiva alcolica (anche se è incostante il riscontro dei corpi di Mallory) in presenza, dato molto specifico sotto il profilo della diagnosi eziologica, di inclusioni lisosomiali multilamellari, espressione in sede epatica della fosfolipidosi secondaria da amiodarone; è possibile, anche se molto rara, l'evoluzione in cirrosi micronodulare a decorso fatale[167-169].

Inoltre, è possibile che si manifesti un danno epatico precoce (dopo sole 6 settimane di trattamento) su base idiosincrasica (il cui corrispettivo istopatologico è costituito dal riscontro di cellule con citoplasma granulare, interpretabili come macrofagi attivamente coinvolti nella fagocitosi degli epatociti degenerati e nell'accumulo di fosfolipidi)[170], oppure un danno epatotossico dominato da un quadro di grave colestasi intraepatica con ittero ostruttivo anche dopo 4 mesi dalla sospensione della terapia[171]. Occorre inoltre tenere presente che, nella valutazione della tomografia assiale computerizzata dell'addome di pazienti in terapia cronica con amiodarone, la densità epatica risulta aumentata per effetto della sola fosfolipidosi anche in assenza di segni di tossicità epatica[172].

La valutazione di segni ematochimici indicativi di disfunzione epatica in corso di somministrazione di amiodarone per via endovenosa può essere resa difficile dalla possibile concomitante presenza di scompenso cardiaco congestizio con fegato da stasi acuta[166]. A parte 2 casi di epatite acuta fulminante a decorso rapidamente fatale, comunque attribuibili alla somministrazione rapida per infusione endovenosa di una dose di amiodarone (1500 mg in 5 ore) molto superiore a quella raccomandata, gli effetti epatotossici secondari alla somministrazione di amiodarone per via endovenosa, la cui prevalenza è del 9-17%, non sembrano chiaramente relati alla dose impiegata, per cui è stato suggerito che un ruolo causale importante sia svolto, sotto tale profilo, dal polisorbato 80, componente del diluente dell'amiodarone nella formulazione endovenosa, a somiglianza con quanto osservato impiegando la vitamina E per via endovenosa, che utilizza come diluente polisorbato 80 e 20, nei bambini ("E-ferol syndrome")[166,173,174]. Questa osservazione può inoltre spiegare il motivo per il quale il verificarsi di epatite acuta in corso di somministrazione per via endovenosa di amiodarone non preclude la possibilità di una successiva somministrazione per via orale[175].

Strategia generale di monitoraggio della funzione epatica. Mentre è evidente l'importanza di un sistematico, attento monitoraggio degli indici di funzione epatobi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

liare durante somministrazione di amiodarone per via endovenosa, per quanto riguarda la strategia a lungo termine le raccomandazioni principali comprendono: 1) controllo degli indici di funzione epatobiliare prima di iniziare il trattamento con amiodarone e al termine del periodo di carico; 2) controllo ogni 6 mesi delle transaminasi sieriche; 3) riduzione della dose o interruzione dell'amiodarone in caso di riscontro di livelli di transaminasi > 3 volte il valore massimo di riferimento; 4) agobiopsia epatica in caso di persistenza di livelli plasmatici elevati di transaminasi o di comparsa di epatomegalia, al fine di caratterizzare tipo ed entità del danno epatico[18,83,166].

Gestione degli effetti dermatologici. I due principali effetti collaterali dermatologici secondari all'impiego dell'amiodarone sono la reazione di fotosensibilizzazione e la pigmentazione blu-ardesiaca: la prima interessa esclusivamente e la seconda prevalentemente le aree cutanee fotoesposte[176,177]. L'osservazione che la concentrazione di amiodarone e MDEA è 10 volte maggiore nelle aree cutanee fotoesposte rispetto a quelle non fotoesposte fa ritenere che la base di queste due manifestazioni avverse cutanee sia una reazione fototossica piuttosto che fotoallergica[178].

La reazione di fotosensibilizzazione si verifica nel 57-75% dei casi, compare dopo 4 mesi circa di terapia, è scatenata dai raggi ultravioletti di tipo A e si manifesta con eritema, intenso bruciore ed edema nella parti fotoesposte entro 2 ore dall'esposizione alla luce con una durata compresa tra 1-3 giorni e 1 settimana. Dopo sospensione dell'amiodarone, la fotosensibilizzazione può persistere per 4-12 mesi. Non è tuttora chiaro se tale effetto collaterale sia dose-dipendente. Tutti i pazienti trattati con amiodarone devono essere chiaramente avvertiti di limitare l'esposizione al sole, di non esporsi alla luce solare senza adeguata protezione e di ricorrere all'impiego di creme con filtro solare totale o comunque ad alto fattore di protezione (> 30).

La pigmentazione blu-ardesiaca si verifica nel 2-5% dei pazienti trattati in media per non meno di 20 mesi e sembra dovuta all'accumulo, a livello dei lisosomi dei macrofagi e dei cheratinociti del derma, di fosfolipidi e di iodio legato a granuli di lipofuscina[176]. La sua regressione può richiedere anche anni dopo la sospensione della terapia in relazione all'elevata affinità tessutale e alla lentissima eliminazione del farmaco[179]. Non esiste alcun trattamento attivo di tale effetto collaterale.

L'impiego dell'amiodarone può risultare associato alla comparsa di altri effetti collaterali dermatologici rari, tra i quali alopecia, solitamente reversibile, prurito, rosacea, ioderma, eritema nodoso, riacutizzazione di psoriasi, vasculite necrotizzante, dermatite a immunoglobuline A lineari, reazioni orticarioidi[177]. Il riconoscimento della relazione tra tali manifestazioni cutanee e l'assunzione del farmaco permetterà, ovviamente, di adottare i provvedimenti più opportuni.

Gestione degli effetti oculari. Negli studi con numerosità e durata adeguate la prevalenza dei microdepositi corneali da amiodarone supera il 98%, mentre le valutazioni prospettiche dimostrano che al quarto mese tutti i pazienti presentano microdepositi corneali[77,180]. La cornea è un organo avascolare con costanti scambi metabolici con il secreto lacrimale. A partire da una concentrazione plasmatica soglia di 1.2 μg/ml l'amiodarone si accumula nelle ghiandole lacrimali, viene escreto con le lacrime e quindi assunto dall'epitelio corneale, dando luogo a microdepositi[181]. L'esame ultrastrutturale ha evidenziato inclusioni lisosomiali multilamellari a livello non soltanto dell'epitelio e dello stroma della cornea ma anche dell'epitelio del cristallino, dell'iride, della retina e del nervo ottico. All'esame biomicroscopico con lampada a fessura i microdepositi corneali appaiono disposti linearmente subito al di sotto dell'epitelio corneale, di colore marrone chiaro, bilaterali e simmetrici[182]. La cheratopatia da amiodarone è stata classificata in tre stadi in base al grado della sua estensione e può essere pertanto caratterizzata dalla semplice presenza di depositi lineari localizzati perifericamente nella cornea inferiore (stadio I), con arborizzazione aggiuntiva e aspetto a baffi di gatto (stadio II), oppure a forma di vortice che può attraversare l'asse visivo (stadio III)[183]. È molto rara la comparsa di disturbi visivi, prevalentemente nelle ore notturne, quando la pupilla è dilatata: fotofobia (3%), aloni attorno alle fonti luminose (2%), visione offuscata[180,182]. L'acuità visiva non è compromessa. Dopo sospensione dell'amiodarone, la cheratopatia regredisce completamente in un intervallo di tempo compreso tra 3 e 20 mesi[180]. L'impiego di collirio a base di metilcellulosa non sembra giustificato[182]. La mancanza di evidenza di danno oculare permanente ha indotto a non considerare i microdepositi corneali come reale effetto tossico da amiodarone[182].

Una valutazione dell'entità della cheratopatia può essere opportuna entro 6-12 mesi dall'inizio della terapia e, ovviamente, in caso di comparsa di disturbi visivi; controlli oculistici periodici in paziente asintomatico non trovano giustificazione[77]. L'assenza di microdepositi corneali dopo 4 mesi di terapia suggerisce una bassa concentrazione plasmatica del farmaco, probabilmente subterapeutica, e può essere indicativa di scarsa compliance del paziente al trattamento[77].

Un rapporto causale tra assunzione cronica di amiodarone e comparsa di retinopatia e di neuropatia ottica, sia monolaterale che bilaterale, di cui anche recentemente sono stati descritti casi molto suggestivi, è da considerarsi tuttora dubbio[180,184-186].

Gestione degli effetti neurologici. L'incidenza di effetti avversi neurologici in corso di trattamento con amiodarone varia notevolmente nei diversi studi, dal 3 al 70%, molto probabilmente in relazione ai diversi dosaggi e ai differenti criteri diagnostici impiegati[83]. I più frequenti sono tremore (clinicamente indistinguibile

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

dal tremore essenziale), atassia, polineuropatia agli arti (caratterizzata da perdita di sensibilità alle mani e ai piedi e da ipostenia a distribuzione prossimale), miopatia (anch'essa a distribuzione prevalentemente prossimale, spesso associata alla polineuropatia) e parkinsonismo (indistinguibile dal morbo di Parkinson idiopatico)[187-191]. Il rapporto causale con cefalea e disturbi del sonno è meno chiaro. L'incidenza di effetti tossici neurologici è molto probabilmente relata alla dose cumulativa di amiodarone e quindi alla durata della terapia.

La possibilità che si manifestino effetti collaterali neurologici in corso di trattamento cronico va tenuta ben presente e deve indurre, nei casi anche solo sospetti, ad un'accurata valutazione neurologica clinica e, se necessario, strumentale (esame elettromiografico, esame bioptico, dosaggio plasmatico della creatinfosfochinasi).

Il trattamento consiste in una riduzione della dose o, se necessario, nella sospensione del farmaco: nella grande maggioranza dei casi la completa regressione della manifestazione neurotossica si verifica entro poche settimane dalla sospensione dell'amiodarone[187].

Gestione degli effetti sul profilo lipidico. La terapia cronica con amiodarone comporta, dopo 6-24 settimane dal suo inizio, un aumento significativo (15-20%) dei livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL e apolipoproteina B[119,192-195]. L'incremento dei livelli plasmatici di colesterolo totale presenta una correlazione positiva con la dose cumulativa di amiodarone ed è indipendente dallo stato funzionale tiroideo[195]. Evidenze sperimentali indicano che tali alterazioni del profilo lipidico sono dovute alla riduzione indotta dall'amiodarone, per effetto della sua attività antagonista a livello dei recettori nucleari per la T3, dell'espressione genica dei recettori per le lipoproteine LDL[196]. Un incremento solo transitorio dei livelli plasmatici dei trigliceridi è stato riscontrato in due studi[119,192].

Il profilo lipidico che ne consegue è associato, di per sé, ad un aumentato rischio cardiovascolare. A tale proposito è opportuno sottolineare, tuttavia, che mentre in due studi non è stata riscontrata alcuna variazione significativa dei livelli plasmatici di colesterolo HDL[193,194], un recente studio relativo a 18 pazienti ha riscontrato, al termine dei 18 mesi di trattamento, un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo HDL del 24% e del colesterolo totale del 13% in assenza di variazioni significative del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL[197].

La strategia terapeutica più idonea per correggere questo effetto metabolico prevede, quale prima opzione, la riduzione della dose del farmaco a quella minima efficace, in relazione alla correlazione diretta esistente tra dose cumulativa e colesterolemia totale; quando tale provvedimento non sia applicabile o non risulti sufficiente a riportare il profilo lipidico nell'ambito degli obiettivi inclusi nelle linee guida attuali relative alla prevenzione secondaria o primaria della cardiopatia coronarica, andranno applicate tutte le misure, dietetiche e farmacologiche, idonee a raggiungere tali obiettivi.

Gestione degli effetti collaterali rari. L'amiodarone è stato associato ad altri rari, ma significativi effetti collaterali per i quali non esistono specifiche strategie preventive. Essi vanno tenuti presenti per due principali motivi: 1) poterne riconoscere, in modo appropriato e tempestivo, il rapporto causale con l'impiego del farmaco, permettendo così che vengano adottati opportuni provvedimenti tra i quali, se necessario, la sua interruzione; 2) evitare trattamenti inappropriati in quanto basati su un'erronea diagnosi eziologica.

Tra gli effetti collaterali rari che meritano attenzione è opportuno ricordare: epididimite, recentemente descritta anche in pazienti di competenza pediatrica e a volte con carattere recidivante[198-201], disfunzione testicolare primitiva, talora responsabile di impotenza sessuale[202,203], sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico con iponatremia secondaria[204], trombocitopenia e porpora secondaria a ridotta aggregazione piastrinica[205,206], granulomi multipli nel midollo osseo, il cui rapporto causale con l'amiodarone non è univoco[207-209], polisieriosite associata a vasculite[210], lupus[211].

Strategia generale per la prevenzione degli effetti collaterali nel paziente in trattamento cronico con amiodarone. I metodi utilizzabili per prevenire gli effetti collaterali indotti dalla terapia cronica con amiodarone comprendono: 1) impiego di dosi, sia di carico che di mantenimento, ottimali, per quanto possibile, sotto il profilo rischio/beneficio; 2) applicazione di un protocollo di follow-up che garantisca una diagnosi precoce degli effetti collaterali e quindi adeguati provvedimenti terapeutici; 3) utilizzo di indicatori biochimici di tossicità da amiodarone[18].

Impiego di dosi di carico e di mantenimento ottimali sotto il profilo rischio/beneficio. Per un corretto inquadramento di questo importante punto strategico, occorre tenere presente alcune evidenze generali relative alla frequenza degli effetti collaterali e al loro rapporto con la posologia del farmaco.

L'incidenza cumulativa degli effetti collaterali sia tollerabili che non tollerabili, e quindi tali da richiedere la sospensione del trattamento con amiodarone, presenta valori alquanto diversi nei singoli studi. Per esempio, in una serie di 14 studi clinici non controllati, pubblicati dal 1976 al 1986, per un totale di 3087 pazienti trattati per un periodo medio variabile, nei singoli studi, da 8 a 34 mesi con dose media di amiodarone compresa tra 360 e 628 mg/die, l'incidenza di effetti collaterali di qualsiasi tipo è risultata compresa tra il 25 e il 93%, mentre la sospensione del farmaco per effetti collaterali non tollerabili si è resa necessaria in una percentuale variabile dall'1 al 22%[83]. Tale variabilità può

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

dipendere da diversi fattori, tra i quali difficoltà nel discriminare tra effetti collaterali e manifestazioni spontanee della cardiopatia di base, variabilità delle dosi, sia di carico che di mantenimento, variabilità del grado di accuratezza nei singoli studi nell'identificare specifici effetti collaterali, variabilità della durata del trattamento, parametro particolarmente importante per quanto riguarda gli effetti collaterali a comparsa tardiva, la cui incidenza è relata alla dose cumulativa del farmaco[18].

L'analisi retrospettiva della più ampia serie di pazienti trattati presso una singola istituzione con dosi medie di 340-380 mg/die di amiodarone per un periodo medio di 32 mesi permette di prevedere la probabilità di sospensione della terapia a causa di effetti tossici non tollerabili in funzione della durata del trattamento (Tab. VIII)[212]. Da rilevare la maggiore incidenza di sospensione nei primi 4 anni nel sottogruppo di pazienti trattati per aritmie ventricolari con dosi di carico e di mantenimento di amiodarone maggiori rispetto al gruppo di pazienti trattato per tachiaritmie sopraventricolari[212].

Informazioni più specifiche relative al rapporto tra dose e incidenza di effetti collaterali, tollerabili e non tollerabili, è fornita da due altri studi.

Il primo studio ha dimostrato che il rischio di comparsa di effetti collaterali epatici e neuromuscolari è correlato con la concentrazione plasmatica di amiodarone allo "steady-state" che, a sua volta, presenta una stretta correlazione lineare con la dose media di mantenimento; inoltre i livelli plasmatici medi di amiodarone nel gruppo di pazienti con effetti collaterali sono risultati superiori in misura significativa rispetto a quelli dei pazienti senza effetti collaterali[213].

Nel secondo studio sono state messe a confronto due serie di cinque studi ciascuna, tra loro differenziabili per il diverso livello posologico di carico e di mantenimento: dose alta, utilizzata per il trattamento di aritmie ventricolari maligne, e dose bassa, impiegata per il trattamento di aritmie ventricolari potenzialmente maligne e di tachiaritmie sopraventricolari; il grado di efficacia dell'amiodarone non risultava sensibilmente diverso nei singoli studi[214]. Come evidenziato nella tabella IX, la dose di mantenimento bassa ha presentato un valore medio di 280 mg/die, con un range compreso tra 200 e 350 mg/die, ed è risultata associata ad una bassa incidenza di effetti collaterali non tollerabili (5.4%)[214].

Sulla base di queste osservazioni e delle caratteristiche farmacocinetiche dell'amiodarone sembra molto appropriata la conclusione secondo la quale la dose di carico dovrebbe essere basata sul carattere acuto e sulla gravità clinico-prognostica a breve termine dell'aritmia da trattare, mentre la dose di mantenimento dovrebbe essere gradualmente ridotta fino al livello minimo compatibile con un controllo adeguato dell'aritmia[18].

Tabella IX. Profilo di tollerabilità dell'amiodarone ad alte e basse dosi[214].

	Dosi alte	Dosi basse
N. pazienti	550	537
Dose di carico		
Media (mg/die)	1020	580
Media totale (g)	31.92	7.27
Dose di mantenimento		
Media (mg/die)	520	280
Range (mg/die)	400-600	200-350
Effetti collaterali (%)		
Tollerabili	71.8	39.4
Non tollerabili	18.5	5.4

Protocollo di follow-up. In relazione alla duplice necessità, da un lato di effettare un corretto monitoraggio degli effetti collaterali e dall'altro di verificare periodicamente l'efficacia del trattamento in modo da aumentare la probabilità di attuare provvedimenti tempestivi e idonei (soprattutto, ma non esclusivamente, in termini di variazioni della dose del farmaco), emerge chiaramente la necessità di applicare un adeguato protocollo di follow-up, che tenga anche conto, possibilmente, del rapporto costo/beneficio. Lo schema di follow-up proposto nella tabella X[1,18,83,153,166,215-219] è basato in larga misura su diverse revisioni comparse in letteratura. L'inclusione nel protocollo del monitoraggio Holter e dello studio elettrofisiologico basale e in terapia richiede, per ragioni di completezza, due puntualizzazioni.

Per quanto concerne il monitoraggio Holter va sottolineato che, sebbene la sua capacità predittiva nei confronti della prognosi a lungo termine dei pazienti trattati con amiodarone per aritmie ventricolari maligne sia alquanto controversa, esistendo al riguardo studi positivi[217] e negativi[218], la sua utilità per evidenziare eventuali nuove o maggiori bradiaritmie relate all'impiego del farmaco è evidente. Questo tipo di informazione è ovviamente di particolare importanza nel periodo di ca-

Tabella VIII. Incidenza percentuale cumulativa di sospensione del trattamento con amiodarone a causa di effetti collaterali non tollerabili in 589 pazienti consecutivi[212].

	N. pazienti	Dose di amiodarone (mg/die)	Anni					
			0.5	1	2	3	4	5
Pazienti con AV	469	381 ± 153	5	8	10	13	17	18
Pazienti con ASV	120	339 ± 136	2	2	5	10	13	18

ASV = aritmie sopraventricolari; AV = aritmie ventricolari.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Tabella X. Protocollo di follow-up dei pazienti in trattamento cronico con amiodarone[1,18,83,153,166,215-219].

Accertamento diagnostico	Intervallo
Enzimi epatici	Basale, nel corso della dose di carico, quindi ogni 6 mesi
Creatininemia, elettroliti plasmatici	Basale, nel corso della dose di carico, quindi ogni 6 mesi
Digossinemia	Basale, nel corso della dose di carico, quindi ogni 6 mesi
Profilo lipidico	Basale, quindi ogni 6 mesi
FT4, FT3, TSH-IMA, autoanticorpi antitiroidei	Basale
TSH-IMA	Dopo 3 mesi, al sesto mese, quindi ogni 6 mesi
Prove di funzionalità respiratoria e DLCO	Basale e in caso di comparsa di sintomi
Radiografia del torace	Basale e in caso di comparsa di sintomi
Esame biomicroscopico del segmento anteriore dell'occhio	Entro 6 mesi dall'inizio della terapia ed in caso di comparsa di sintomi
Monitoraggio Holter	Basale, al termine della dose di carico, quindi ogni 6 mesi
Studio elettrofisiologico*	Basale, quindi dopo 10 settimane
Valutazione cardiologica	Basale, al termine della dose di carico, dopo 2-3 mesi, quindi ogni 6 mesi

FT3 = triiodotironina libera; IMA = metodo immunometrico. Altre abbreviazioni come in tabelle IV e V. * quando indicato.

rico, quando è più probabile che si manifesti una disfunzione sinusale e/o nodale latente.

Per quanto riguarda il ruolo dello studio elettrofisiologico, sia basale che in corso di terapia per verificarne l'efficacia, è opportuno tenere presente che studi elettrofisiologici seriati hanno dimostrato che il timing corretto per la valutazione elettrofarmacologica della terapia cronica con amiodarone è di 10 settimane, poiché questo è l'intervallo di tempo necessario per ottenere il massimo incremento dei periodi refrattari del ventricolo destro, il massimo allungamento del ciclo ed il minor grado di inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta[219]. Tale risultato è in accordo con l'incremento progressivo della concentrazione plasmatica del MDEA, maggiore in misura significativa dopo 10 settimane rispetto ai valori riscontrabili dopo 2 settimane di terapia[219].

Utilizzo di indicatori biochimici di tossicità da amiodarone. Sebbene, come già ricordato, le concentrazioni plasmatiche di amiodarone e MDEA siano in media maggiori nei pazienti con tossicità rispetto a quella dei pazienti senza tossicità da amiodarone, l'ampia sovrapposizione nella distribuzione dei singoli valori nei due gruppi ne limita fortemente l'utilità clinica; a ciò si aggiunge l'assenza di dati prospettici relativi all'utilità di un monitoraggio sistematico dei livelli plasmatici al fine di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali e di aumentare, eventualmente, l'efficacia terapeutica[8,213].

Dati relativi ad un numero limitato di pazienti suggeriscono un'associazione tra la presenza di livelli plasmatici di MDEA maggiori rispetto a quelli dell'amiodarone e un aumentato rischio di tossicità polmonare[77]. Le concentrazioni plasmatiche di amiodarone e di MDEA aumentano nei primi 2-6 mesi di terapia per mantenersi in seguito stabili se la dose di mantenimento di amiodarone viene ridotta gradualmente sulla base della valutazione individuale dei singoli pazienti, mentre il rapporto plasmatico MDEA/amiodarone aumenta nei primi mesi di terapia fino a un valore di 0.85 circa e quindi rimane stabile[77]. Come suggerito dalle osservazioni relative a 4 pazienti con tossicità polmonare da amiodarone, un valore abnormemente elevato di tale rapporto (1.5-2.9) potrebbe rappresentare una condizione di rischio di tossicità polmonare[77]. Va notato che la concentrazione di MDEA nel tessuto polmonare è maggiore di quella dell'amiodarone e che, sperimentalmente, il MDEA aumenta nel polmone la concentrazione di idrossiprolina ed il grado di fibrosi in misura maggiore rispetto all'amiodarone[220]. Pertanto potrebbero essere a maggior rischio di sviluppare tossicità polmonare i pazienti con una predisposizione metabolica ad accumulare MDEA[77]. Anche in pazienti con polineuropatia periferica da amiodarone sono stati riscontrati aumentati livelli plasmatici di MDEA con un rapporto MDEA/amiodarone > 1[221].

La possibilità di utilizzare il livello plasmatico della rT3, che per effetto della terapia con amiodarone aumenta in misura cospicua, quale indicatore non solo di efficacia terapeutica, ma anche del rischio di tossicità, suggerita da una serie di osservazioni preliminari[222,223], è stata esclusa da due studi successivi[224,225]. Inoltre la concentrazione plasmatica della rT3 può aumentare per effetto di numerosi altri fattori responsabili della "low T3 syndrome", per cui attualmente essa non può essere considerata quale mezzo affidabile per il monitoraggio della terapia con amiodarone[18].

Interessanti, ma non sottoposti a successive verifiche, sono i risultati relativi ad una piccola serie di pazienti che suggerivano la possibilità di utilizzare le concentrazioni dell'amiodarone e del MDEA nei globuli rossi quali indicatori di tossicità con elevato potere discriminante nei confronti dei pazienti senza tossicità[226].

In conclusione, la strategia generale relativa alla gestione degli effetti collaterali indotti dal trattamento con amiodarone si basa su due certezze: il criterio della dose minima efficace e la necessità di seguire un idoneo protocollo di follow-up. Interessanti, ma del tutto preliminari e forse meritevoli di ulteriori studi, sono le possibilità di utilizzare il rapporto dei livelli plasmatici MDEA/amiodarone e le loro concentrazioni nei globuli rossi quali indicatori di tossicità, mentre il ruolo della rT3, sotto tale profilo, è nullo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Conclusione

Per impiegare adeguatamente l'amiodarone occorre tenere presenti la peculiarità della sua farmacocinetica, il numero e la complessità delle interazioni farmacologiche e il profilo di tollerabilità, soprattutto di tipo extracardiaco.

Alcune interazioni farmacocinetiche, come quelle con digossina e con anticoagulanti orali, sono di grande importanza clinica, ma per garantire il massimo grado di sicurezza al singolo paziente occorre aggiornare periodicamente l'elenco dei farmaci che presentano interazione con l'amiodarone.

Al cardiologo che utilizza l'amiodarone spetta la responsabilità di distinguere tra manifestazioni di semplice accumulo tessutale del farmaco, prive di implicazioni prognostiche, e reali manifestazioni di tossicità. Queste ultime devono essere riconosciute, prevenute e trattate in modo idoneo.

Per pochi farmaci come per l'amiodarone vale l'affermazione di Kaminetzky riportata da Kerin nell'editoriale di apertura degli atti di un simposio sull'amiodarone a basse dosi tenutosi nel 1989: "*There are no really 'safe' biologically active drugs. There are only 'safe' physicians*"[227,228].

Bibliografia

1. Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. Clin Cardiol 1997; 20: 608-18.
2. Singh BN. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent. Am J Cardiol 1996; 78 (Suppl 4A): 41-53.
3. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. Ann Intern Med 1995; 122: 689-700.
4. Marcus FI. Drug interactions with class III antiarrhythmic drugs. In: Singh BN, ed. Control of cardiac arrhythmias by lengthening repolarization. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, 1988: 543-58.
5. Naccarelli GV, Jalal S. Intravenous amiodarone. Another option in the acute management of sustained ventricular tachyarrhythmias. Circulation 1995; 92: 3154-5.
6. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey CGA. Amiodarone pharmacokinetics. Am Heart J 1983; 106: 840-7.
7. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. Clin Pharmacokinet 1984; 9: 136-56.
8. Roden DM. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. Am J Cardiol 1993; 72: 45F-50F.
9. Nattel S, Talajic M. Recent advances in understanding the pharmacology of amiodarone. Drugs 1988; 36: 121-31.
10. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Whitelaw A, Storey GCA, Holt DW. Amiodarone therapy during pregnancy. Am J Cardiol 1983; 51: 1231-3.
11. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill, 1996: 3-27.
12. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, Joyeux H, Berger Y. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. Drug Metab Dispos 1993; 21: 978-85.
13. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. Br J Clin Pharmacol 2000: 49: 244-53.
14. Gatmaitan ZC, Arias IM. Structure and function of P-glycoprotein in normal liver and small intestine. Adv Pharmacol 1993; 24: 77-97.
15. De Lannoy IAM, Silverman M. The MDR1 gene product, P-glycoprotein, mediates the transport of the cardiac glycoside, digoxin. Biochem Biophys Res Commun 1992; 189: 551-7.
16. Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic interactions with digoxin. Clin Pharmacokinet 1988; 15: 227-44.
17. Lesko LJ. Pharmacokinetic drug interaction with amiodarone. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 130-40.
18. Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: its prevention, detection, and management. Prog Cardiovasc Dis 1989; 31: 393-426.
19. Roden DM. Mechanisms underlying variability in response to drug therapy: implications for amiodarone use. Am J Cardiol 1999; 84: 29R-36R.
20. Moysey JO, Jaggarao NSV, Grundy EN, Chamberlain DA. Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. BMJ 1981; 282: 272-3.
21. Nademanee K, Kannan R, Hendrickson J, Ookhtens M, Kay I, Singh BN. Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 111-6.
22. Fenster PE, White NW, Hanson CD. Pharmacokinetic evaluation of the digoxin-amiodarone interaction. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 108-12.
23. Hamer A, Peter T, Mandel WJ, Scheinman MM, Weiss D. The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. Circulation 1982; 65: 1025-9.
24. O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, Goulart DA. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 290-4.
25. Fondevila C, Meschengieser S, Lazzari MA. Amiodarone potentiates acenocoumarin. Thromb Res 1988; 52: 203-8.
26. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 398-407.
27. Tartini R, Kappenberger L, Steinbrunn W, Meyer UA. Dangerous interaction between amiodarone and quinidine. Lancet 1982; 1: 1327-9.
28. Saal AK, Werner JA, Greene HL, Sears GK, Graham EL. Effect of amiodarone on serum quinidine and procainamide levels. Am J Cardiol 1984; 53: 1264-7.
29. Greene HL, Saal AK. Interaction of amiodarone with other drugs. Pacing Clin Electrophysiol 1986; 4: 419-25.
30. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes: a study of 10 patients. Circulation 1981; 64: 1167-74.
31. Windle JR, Prystowsky EN, Miles WM, Heger JJ. Pharmacokinetic and electrophysiologic interactions of amiodarone and procainamide. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 603-10.
32. McGovern G, Geer VR, LaRaia PJ, Garan H, Ruskin JN. Possible interaction between amiodarone and phenytoin. Ann Intern Med 1984; 101: 650-1.
33. Gore JM, Haffajee CI, Alpert JS. Interaction of amiodarone and diphenylhydantoin. Am J Cardiol 1984; 54: 1145.
34. Nolan PE Jr, Erstad BL, Hoyer GL, Bliss M, Gear K, Marcus FI. Steady-state interaction between amiodarone and phenytoin in normal subjects. Am J Cardiol 1990; 65: 1252-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

35. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. Am Heart J 1982; 104: 1384-5.
36. Siegmund JB, Wilson JH, Imhoff TE. Amiodarone interaction with lidocaine. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21: 513-5.
37. Nattel S, Talajic M, Beaudoin D, Matthews C, Roy D. Absence of pharmacokinetic interaction between amiodarone and lidocaine. Am J Cardiol 1994; 73: 92-4.
38. Shea P, Lal R, Kim SS, Schechtman K, Ruffy R. Flecainide and amiodarone interaction. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1127-30.
39. Leclercq JF, Denjoy I, Mentré F, Coumel P. Flecainide acetate dose-concentration relationship in cardiac arrhythmias: influence of heart failure and amiodarone. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 1161-6.
40. Funck-Brentano C, Becquemont L, Kroemer HK, et al. Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 256-69.
41. Tartini R, Kappenberger L, Steinbrunn W. Gefährliche interaktionen zwischen amiodaron und antiarrhythmika der klasse I. Schweiz Med Wochenschr 1982; 112: 1585-7.
42. Hirsch A, Saccar C, McGeady SJ. Interaction between theophylline and amiodarone. (abstr) Ann Allergy 1993; 70: 68.
43. Nicolau DP, Uber WE, Crumbley AJ III, Strange C. Amiodarone-cyclosporine interaction in a heart transplant patient. J Heart Lung Transplant 1992; 11: 564-8.
44. Egami J, Mullins PA, Mamprin F, et al. Increase in cyclosporine levels due to amiodarone therapy after heart and heart-lung transplantation. (abstr) J Am Coll Cardiol 1993; 21 (Suppl A): 141A.
45. Chitwood KK, Abdul-Haqq AJ, Heim-Duthoy KL. Cyclosporine-amiodarone interaction. Ann Pharmacother 1993; 27: 569-71.
46. Landau S, Hogan C, Butler R, et al. Cimetidine-amiodarone interaction. (abstr) J Clin Pharmacol 1988; 28: 909.
47. Nitsch J, Lüderitz B. Letter to the editor. N Engl J Med 1987; 317: 452.
48. Burger DM, Hoetelmans RMW, Koopmans PP, et al. Clinically relevant drug interactions with antiretroviral agents. Antivir Ther 1997; 2: 149-65.
49. Lohman JJHM, Reichert LJM, Degen LPM. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. Ann Pharmacother 1999; 33: 645-6.
50. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 373-8.
51. Zarembski DG, Fischer SA, Santucci PA, Porter MT, Costanzo MR, Trohman RG. Impact of rifampicin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. Pharmacotherapy 1999; 19: 249-51.
52. Liberman BA, Teasdale SJ. Anesthesia and amiodarone. Can J Anaesth 1985; 32: 629-38.
53. Gallagher JD, Lieberman RW, Meranze J, Spielman SR, Ellison N. Amiodarone-induced complications during coronary artery surgery. Anesthesiology 1981; 55: 186-8.
54. Meulendyk J. Anesthetic considerations with amiodarone: report of a case. J Am Osteopath Assoc 1984; 83; 585-8.
55. Derrida JP, Ollagnier J, Benaim R, Haiat R, Chiche P. Amiodarone et propranolol: une association dangereuse? (lettre) Nouv Presse Med 1979; 8: 1429.
56. Leor J, Levartowsky D, Sharon C, Farfel Z. Amiodarone and β-adrenergic blockers: an intercation with metoprolol but not with atenolol. Am Heart J 1988; 116: 206-7.
57. Lee TH, Friedman PL, Goldman L, Store PH, Antman EM. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. Am Heart J 1985; 109: 163-4.
58. Medvedowsky JL, Barnay C, Hanvic G. Le traitement de l'angine de poitrine instable par l'association amiodarone-diltiazem. Ann Cardiol Angeiol 1982; 31: 339-44.
59. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosgogeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blocker agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11: 1984-9.
60. Bashir Y, Paul VE, Griffith MJ, et al. A prospective study of the efficacy and safety of adjuvant metoprolol and xamoterol in combination with amiodarone for resistant ventricular tachycardia associated with impaired left ventricular function. Am Heart J 1992; 124: 1233-40.
61. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with β-blockers. Analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. Circulation 1999; 99: 2268-75.
62. Leclercq JF, Chouty F, Denjoy I, Coumel P, Slama R. Flecainide in quinidine-resistant atrial fibrillation. Am J Cardiol 1992; 70: 62A-65A.
63. Fenrich AL Jr, Perry JC, Friedman RA. Flecainide and amiodarone: combined therapy for refractory tachyarrhythmias in infancy. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1195-8.
64. Tieleman RG, Gosselink ATM, Crijns HJGM, et al. Efficacy, safety and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. Am J Cardiol 1997; 79: 53-7.
65. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Preoperative therapy with amiodarone and the incidence of acute organ dysfunction after cardiac surgery. Anesth Analg 1997; 85: 489-97.
66. Dimopoulou I, Marathias K, Daganou M, et al. Low-dose amiodarone-related complications after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 31-7.
67. Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld SA, et al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. Am J Med 1989; 86: 4-10.
68. Jessurun GAJ, Boersma WG, Crijns HJGM. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Predisposing factors, clinical symptoms and treatment. Drug Saf 1998; 18: 339-44.
69. Greenspon AJ, Kidwell GA, Hurley W, Mannion J. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. Circulation 1991; 84 (Suppl III): III407-III415.
70. Heath MF, Costa-Jussà FR, Jacobs JM, Jacobson W. The induction of pulmonary phospholipidosis and the inhibition of lysosomal phospholipases by amiodarone. Br J Exp Pathol 1985; 66: 391-7.
71. Martin WJ II, Standing JE. Amiodarone pulmonary toxicity: biochemical evidence for a cellular phospholipidosis in the bronchoalveolar lavage of human subjects. J Pharmacol Exp Ther 1988; 244: 774-79.
72. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME. Amiodarone pulmonary toxicity. Ann Intern Med 1982; 97: 839-45.
73. Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobauch GB. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. Chest 1984; 86: 541-8.
74. Riva E, Marchi S, Pesenti A, et al. Amiodarone-induced phospholipidosis. Biochemical, morphological and functional changes in the lungs of rats chronically treated with amiodarone. Biochem Pharmacol 1987; 36: 3209-14.
75. Dake MD, Madison JM, Montgomery CK, at al. Electron microscopic demonstration of lysosomal inclusion bodies in lung, liver, lymph nodes, and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. Am J Med 1985; 78: 506-12.
76. Singh SN, Fisher SG, Deedwania PC, Rohatgi P, Singh BN,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

Fletcher RD, for the Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) Investigators. Pulmonary effect of amiodarone in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 514-7.
77. Pollak PT. Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. Am J Cardiol 1999; 84: 37R-45R.
78. Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity: clinical, radiologic, and pathologic correlations. Arch Intern Med 1987; 147: 50-5.
79. Pitcher WD. Southwestern internal medicine conference: amiodarone pulmonary toxicity. Am J Med Sci 1992; 303: 206-12.
80. Jessurun GAJ, Crijns HJGM. Amiodarone pulmonary toxicity. Dose and duration of treatment are not the only determinants of toxicity. BMJ 1997; 314: 619-20.
81. Martin WJ II, Rosenow EC III. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis. Part I. Chest 1988; 93: 1067-75.
82. Carrillo LE, Suster B, O'Sullivan M, Steinberg JS. High attenuation abnormalities on chest CT scan: a marker of amiodarone pulmonary toxicity. (abstr) J Am Coll Cardiol 1997; 29 (Suppl A): 516A.
83. Wilson JS, Podrid PJ. Side effects from amiodarone. Am Heart J 1991; 121: 158-71.
84. Coudert B, Bailly F, Lombard JN, Andre F, Camus P. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. Chest 1992; 102: 1005-12.
85. Terra-Filho M, Meneghetti JC, Cukier A, et al. Gallium-67 lung imaging and pulmonary clearance of 99mTc-DTPA aerosol in patients with amiodarone pneumonitis. Braz J Med Biol Res 1996; 29: 1467-71.
86. Endoh Y, Hanai R, Uto K, et al. KL-6 as a potential new marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. Am J Cardiol 2000; 86: 229-31.
87. Devine PL, Siebert WJ, Morton SL, et al. Serum mucin antigen (CASA) as a marker of amiodarone-induced pulmonary toxicity. Dis Markers 1998; 14: 169-75.
88. Conte SC, Pagan V, Murer B. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: clinical, radiological and histological pattern. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52: 24-6.
89. Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. Eur Respir J 1995; 8: 470-1.
90. Jessurun GAJ, Hoogenberg K, Crijns HJGM. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia during low-dose amiodarone therapy. Clin Cardiol 1997; 20: 300-2.
91. Anton-Aranda E, Alkiza-Basanez R, Laplaza-Jemenez Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone treatment. Neth J Med 1998; 53: 109-12.
92. Magro SA, Lawrence EC, Wheeler SH, Krafchek J, Lin HT, Wyndham CRC. Amiodarone pulmonary toxicity: prospective evaluation of serial pulmonary function tests. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 781-8.
93. Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel T. Amiodarone pulmonary toxicity. Am Heart J 1983; 106: 906-16.
94. Mason JW. Prediction of amiodarone-induced pulmonary toxicity. Am J Med 1989; 86: 2-3.
95. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. Circulation 1990; 82: 51-9.
96. Bowers PN, Fields J, Schwartz D, Rosenfeld LE, Nehgme R. Amiodarone-induced pulmonary fibrosis in infancy. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 1665-7.
97. Kothari SS, Balijepally S, Taneja K. Amiodarone-induced pulmonary toxicity in an adolescent. Cardiol Young 1999; 9: 194-6.
98. Horowitz LN. Detection of amiodarone pulmonary toxicity: to screen or not to screen, that is the question! J Am Coll Cardiol 1988; 12: 789-90.
99. Van der Zeyden H, Zandstra D, van Hengstum M. Low dose amiodarone pulmonary toxicity in a patient with a history of pneumonectomy. Intensive Care Med 1992; 18: 422-3.
100. Dunn M, Glassroth J. Pulmonary complications of amiodarone toxicity. Prog Cardiovasc Dis 1989; 31: 447-53.
101. Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. Can J Cardiol 2000; 16: 1435-40.
102. Kay GN, Epstein AE, Kirklin JK, Diethelm AG, Graybar G, Plumb VJ. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. Am J Cardiol 1988; 62: 490-2.
103. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GID, Demedts MGP. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. Chest 1994; 105: 1642-5.
104. Wood DL, Osborn MJ, Rooke J, Holmes DR. Amiodarone pulmonary toxicity: report of two cases associated with rapidly progressive fatal adult respiratory distress syndrome after pulmonary angiography. Mayo Clin Proc 1985; 60: 601-3.
105. Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JSJ. Acute amiodarone-induced lung toxicity. Intensive Care Med 1998; 24: 626-30.
106. Nalos PC, Kass RM, Gang ES, Fishbein MC, Mandel WJ, Peter T. Life-threatening postoperative pulmonary complications in patients with previous amiodarone pulmonary toxicity undergoing cardiothoracic operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 904-12.
107. Chelimsky-Fallick C, Middlekauff HR, Stevenson WG, et al. Amiodarone therapy does not compromise subsequent heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1556-61.
108. Krishnan JA, Brower RG. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. Chest 2000; 118: 795-807.
109. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. Heart 1998; 79: 121-7.
110. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. Postgrad Med J 2000: 76: 133-40.
111. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Béraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. J Clin Invest 1976; 58: 255-9.
112. Kaptein EM, Egodage PM, Hoopes MT, Burger AG. Amiodarone alters thyroxine transfer and distribution in humans. Metabolism 1988; 37: 1107-13.
113. Safran M, Fang SL, Bambini G, Pinchera A, Martino E, Braverman LE. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. Am J Med Sci 1986; 292: 136-41.
114. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med 1997; 126: 63-73.
115. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone action. Clin Endocrinol 1985; 22: 257-64.
116. Cappiello E, Moriggia S, Lo Presti F, Bressi R, Polese A, Raggi U. Amiodarone-induced euthyroid hyperthyroxinemia, borderline hyperthyroidism and clinical hyperthyroidism: a long-term follow-up study. (abstr) Eur Heart J 1995; 16 (Suppl): 407.
117. Davies PH, Franklyn JA. The effects of drugs on tests of thyroid function. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 439-51.
118. Latham KR, Sellitti DF, Goldstein RE. Interaction of amio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

darone and desethylamiodarone with solubilized nuclear thyroid hormone receptors. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 872-6.
119. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 175-83.
120. Trip MD, Wiersinga W. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. Am J Med 1991; 91: 507-11.
121. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. Clin Endocrinol 1987; 26: 227-37.
122. Martino E, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, et al. Short-term administration of potassium perchlorate restores euthyroidism in amiodarone iodine-induced hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1233-6.
123. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, et al. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. BMJ 1996; 313: 539-44.
124. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman LE, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. Horm Res 1987; 26: 158-71.
125. Leger AF, Massin JP, Laurent MF, et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five cases. Eur J Clin Invest 1984; 14: 449-55.
126. Brennan MD, van Heerden JA, Carney JA. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): experience with surgical management. Surgery 1987; 102: 1062-7.
127. Lombardi A, Martino E, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. Thyroid Today 1990; 13: 1-7.
128. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 423-7.
129. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. Arch Intern Med 1993; 153: 886-92.
130. Roti E, Bianconi L, De Chiara F, et al. Thyroid ultrasonography in patients with a previous episode of amiodarone induced thyrotoxicosis. J Endocrinol Invest 1994; 17: 259-62.
131. Cappiello E, Boldorini R, Tosoni A, Piraneo S, Bernasconi R, Raggi U. Ultrastructural evidence of thyroid damage in amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Endocrinol Invest 1995; 18: 862-8.
132. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2930-3.
133. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. Thyroid 1997; 7: 541-5.
134. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. J Endocrinol Invest 1986; 9:201-9.
135. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Am J Med 1997; 102: 454-8.
136. Farwell AP, Abend SL, Huang SKS, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. JAMA 1990; 263: 1526-8.
137. Gough I, Meyer-Witting M. Surgery and anaesthesia for amiodarone-associated thyrotoxicosis. Aust NZ J Surg 2000; 70: 155-6.
138. Mehra A, Widerhorn J, Lopresti J, Rahimtoola SH. Amiodarone-induced hyperthyroidism: thyroidectomy under local anesthesia. Am Heart J 1991; 122: 1160-1.
139. Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Fosella PV, et al. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. J Endocrinol Invest 1993; 16: 823-5.
140. Reichert LJM, de Rooy HAM. Treatment of amiodarone-induced hyperthyroidism with potassium perchlorate and methimazole during amiodarone treatment. BMJ 1989; 298: 1547-8.
141. Cappiello E, Raggi U, Lo Presti F, et al. Longitudinal follow-up of amiodarone-induced hyperthyroidism and results of treatment with antithyroid drugs while continuing amiodarone therapy. New Trends in Arrhythmias 1991; 7: 685-91.
142. Davies PH, Franklyn JA, Sheppard MC. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis with carbimazole alone and continuation of amiodarone. BMJ 1992; 305: 224-5.
143. Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. Br Heart J 1994; 72: 266-8.
144. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone-induced hyperthyroidism: a case series and brief review of the literature. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 1548-54.
145. Spencer CA, Nicoloff JT. Serum TSH measurement: a 1990 status report. Thyroid Today 1990; 13: 1-11.
146. Seth J, Kellett HA, Caldwell G, et al. A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone: a replacement for the thyrotrophin releasing hormone test? BMJ 1984; 289: 1334-6.
147. Schlienger JL, Dickelé MC, Roul G, et al. Le dosage de TSH ultra-sensible: une aide au dépistage des dysthyroïdies induites par l'amiodarone. Arch Mal Coeur Vaiss 1986; 79: 1343-7.
148. Wiersinga WM, Endert E, Trip MD, Verhaest-de Jong N. Immunoradiometric assay of thyrotropin in plasma: its value in predicting response to thyroliberin stimulation and assessing thyroid function in amiodarone-treated patients. Clin Chem 1986; 32: 433-6.
149. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. Heart 2000; 84: 455-60.
150. De Paola AAV, Horowitz LN, Spielman SR, et al. Development of congestive heart failure and alterations in left ventricular function in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias treated with amiodarone. Am J Cardiol 1987; 60: 276-80.
151. Kosinski EJ, Albin JB, Young E, Lewis SM, LeLand OS Jr. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 565-70.
152. Munoz A, Karila P, Gallay P, et al. A randomized hemodynamic comparison of intravenous amiodarone with and without Tween 80. Eur Heart J 1988; 9: 142-8.
153. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B, for the Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Arch Intern Med 2000; 160: 1741-8.
154. Puech P. Practical aspects of the use of amiodarone. Drugs 1991; 41 (Suppl 2): 67-73.
155. Chow MSS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. Ann Pharmacother 1996; 30: 637-43.
156. Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. Ann Intern Med 1994; 121: 529-35.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

157. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ. Torsade de pointes. Mechanisms and management. Drugs 1994; 47: 51-65.
158. Singh BN. When is QT prolongation antiarrhythmic and when is it proarrhythmic? Am J Cardiol 1989; 63: 867-9.
159. Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA, Stevenson LW. Amiodarone and torsade de pointes in patients with advanced heart failure. Am J Cardiol 1995; 76: 499-502.
160. Sheinman BD, Evans T. Acceleration of ventricular rate by amiodarone in atrial fibrillation associated with Wolff-Parkinson-White syndrome. BMJ 1982; 285: 999-1000.
161. Schutzenberger W, Leisch F, Gmeiner R. Enhanced accessory pathway conduction following intravenous amiodarone in atrial fibrillation. A case report. Int J Cardiol 1987; 16: 93-5.
162. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, et al. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. Am Heart J 1996; 131: 1214-6.
163. Movsowitz C, Marchlinski FE. Interactions between implantable cardioverter-defibrillators and class III agents. Am J Cardiol 1998; 82: 41I-48I.
164. Daoud EG, Man KC, Horwood L, Morady F, Strickberger SA. Relation between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations and ventricular defibrillation energy requirements. Am J Cardiol 1997; 79: 97-100.
165. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, Maraschi M, Branzi A. High defibrillation threshold at cardioverter-defibrillator implantation under amiodarone treatment: favorable effects of d,l-sotalol. Heart Lung 2000; 29: 412-6.
166. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 108-20.
167. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology 1989; 9: 679-85.
168. Simon JB, Manley PN, Brien JF, Armstrong PW. Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. N Engl J Med 1984; 311: 167-72.
169. Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Gastroenterology 1984; 86: 926-36.
170. Jain D, Bowlus CL, Anderson JM, Robert ME. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity. J Clin Gastroenterol 2000; 31: 241-3.
171. Chang CC, Petrelli M, Tomashetski JF Jr, McCullogh AJ. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug. A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 251-6.
172. Goldman IS, Winkler ML, Raper SE, et al. Increased hepatic density and phospholipidosis due to amiodarone. Am J Radiol 1985; 144: 541-6.
173. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas J, Tiniakos D, Tsigas D, Tiniakos G. Acute amiodarone-induced hepatitis. Hepatogastroenterology 1991; 38: 71-4.
174. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? Gut 1993; 34: 565-6.
175. James PR, Hardman SMC. Acute hepatitis complicating parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. Heart 1997; 77: 583-4.
176. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B, Tanew RC, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course and recovery. J Invest Dermatol 1989; 93: 201-9.
177. Sun DK, Reiner D, Frishman W, Grossman M, Luftschein S. Adverse dermatologic reactions from antiarrhythmic drug therapy. J Clin Pharmacol 1994; 34: 953-66.
178. Zachary CB, Slater DN, Holt DW, et al. The pathogenesis of amiodarone-induced pigmentation and photosensitivity. Br J Dermatol 1984; 110: 451-6.
179. Blacksheer JL, Randle HW. Reversibility of blue-gray cutaneous discoloration from amiodarone. Mayo Clin Proc 1991; 66: 721-6.
180. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K, Ikäheimo K. Ocular side effects of amiodarone. Surv Ophthalmol 1998; 42: 360-6.
181. Nielsen CE, Andreasen F, Bjerregaard P. Amiodarone induced cornea verticillata. Acta Ophthalmol 1983; 61: 474-80.
182. Ingram DV. Ocular effects in long-term amiodarone therapy. Am Heart J 1983; 106: 902-5.
183. Orlando RG, Dangel ME, Schaal SF. Clinical experience and grading of amiodarone keratopathy. Ophthalmology 1984; 91: 1184-7.
184. Sreih AG, Schoenfeld MH, Marieb MA. Optic neuropathy following amiodarone therapy. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22: 1108-10.
185. Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1999; 127: 610-2.
186. Speicher MA, Goldman MH, Chrousos GA. Amiodarone optic neuropathy without disc edema. J Neuroophthalmol 2000; 20: 171-2.
187. Charness ME, Morady F, Scheinman MM. Frequent neurologic toxicity associated with amiodarone therapy. Neurology 1984; 34: 669-71.
188. Roth RF, Itabashi H, Louie J, Anderson T, Narahara KA. Amiodarone toxicity: myopathy and neuropathy. Am Heart J 1990; 119: 1223-5.
189. The Collaborative Group for the Study of Polyneuropathy. Antiarrhythmic drugs and polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 340-3.
190. Carella F, Riva E, Morandi L, Cappiello E, Mangoni A. Myopathy during amiodarone treatment: a case report. Ital J Neurol Sci 1987; 8: 605-8.
191. Carella F. Myopathy and accumulation of amiodarone. (letter) Muscle Nerve 1989; 12: 514.
192. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Elevation of serum total cholesterol and triglyceride levels during amiodarone therapy. Am J Cardiol 1988; 62: 562-5.
193. Kasim SE, Bagchi N, Brown TR, et al. Amiodarone-induced changes in lipid metabolism. Horm Metab Res 1990; 22: 385-8.
194. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Effects of amiodarone on serum lipoprotein levels. Am J Cardiol 1991; 68: 259-61.
195. Wiersinga WM, Trip MD, van Beeren MH, Plomp TA, Oosting H. An increase in plasma cholesterol independent of thyroid function during long-term amiodarone therapy. A dose-dependent relationship. Ann Intern Med 1991; 114: 128-32.
196. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Tri-iodothyronine prevents the amiodarone-induced decrease in the expression of the liver low-density lipoprotein receptor gene. J Endocrinol 1997; 152: 413-21.
197. Pollak PT, Tan MH. Elevation of high-density lipoprotein cholesterol in humans during long-term therapy with amiodarone. Am J Cardiol 1999; 83: 296-9.
198. Gasparich JP, Mason JT, Greene HL, Berger RE, Krieger JN. Amiodarone-associated epididymitis: drug-related epididymitis in the absence of infection. J Urol 1985; 133: 971-2.
199. Sadek I, Biron P, Kus T. Amiodarone-induced epididymitis: report of a new case and literature review of 12 cases. Can J Cardiol 1993; 9: 833-6.
200. Hutcheson J, Peters CA, Diamond DA. Amiodarone-induced epididymitis in children. J Urol 1998; 160: 515-7.
201. Gabal-Shehab LL, Monga M. Recurrent bilateral amiodarone-induced epididymitis. J Urol 1999; 161: 921.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 10:39:12

202. Dobs AS, Sarma PS, Guarnieri T, Griffith L. Testicular dysfunction with amiodarone use. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1328-32.
203. Ahmad S. Amiodarone and sexual dysfunction. Am Heart J 1995; 130: 1320-1.
204. Odeh M, Schiff E, Oliven A. Hyponatremia during therapy with amiodarone. Arch Intern Med 1999; 159: 2599-600.
205. Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, Ben-Sasson E, Agmon J. Amiodarone-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 1987; 147: 735-6.
206. Berrebi A, Shtalrid M, Vorst EJ. Amiodarone-induced thrombocytopathy. Acta Haematol 1983; 70: 68-9.
207. Rosenbaum H, Ben-Arie Y, Azzam ZS, Krivoy N. Amiodarone-associated granuloma in bone marrow. Ann Pharmacother 1998; 32: 60-2.
208. Yamreudeewong W, McIntyre WW, Sun TJ, Ranelli PL. Bone marrow granulomas possibly associated with amiodarone. Pharmacotherapy 2000; 20: 855-9.
209. Boutros NYZ, Dilly S, Bevan DH. Amiodarone-induced bone marrow granulomas. Clin Lab Haematol 2000; 22: 167-70.
210. Staubli M, Zimmerman A, Bircher J. Amiodarone-induced vasculitis and polyserositis. Postgrad Med J 1985; 61: 245-7.
211. Susano R, Caminal L, Ramos D, Diaz B. Amiodarone-induced lupus. Ann Rheum Dis 1999; 58: 655-6.
212. Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, et al. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. Am Heart J 1993; 125: 109-20.
213. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. Ann Intern Med 1984; 101: 462-9.
214. Kerin NZ, Aragon E, Faitel K, Frumin H, Rubenfire M. Long-term efficacy and toxicity of high- and low-dose amiodarone regimens. J Clin Pharmacol 1989; 29: 418-23.
215. Heger JJ. Monitoring and treating side effects of amiodarone therapy. Cardiovasc Rev Rep 1988; 9: 47-54.
216. Murphy MT, Wilkoff BL. What internists should know about amiodarone. Clev Clin J Med 1998; 65: 159-66.
217. Veltri EP, Griffith LSC, Platia EV, Guarnieri T, Reid PR. The use of ambulatory monitoring in the prognostic evaluation of patients with sustained ventricular tachycardia treated with amiodarone. Circulation 1986; 74: 1054-60.
218. Nasir N, Doyle TK, Wheeler SH, Pacifico A. Usefulness of Holter monitoring in predicting efficacy of amiodarone therapy for sustained ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 73: 554-8.
219. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation. Time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. Circulation 1989; 80: 34-42.
220. Daniels JM, Brien JF, Massey TE. Pulmonary fibrosis induced in the hamster by amiodarone and desethylamiodarone. Toxicol Appl Pharmacol 1989; 100: 350-9.
221. Fraser AG, Stephens MR, Newcombe RG, Holt DW. Association of serum desethylamiodarone concentration with adverse effects of amiodarone. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 276P.
222. Nademanee K, Singh BN, Hendrickson JA, Reed AW, Melmed S, Hershman JM. Pharmacokinetic significance of serum reverse T3 levels during amiodarone treatment: a potential method for monitoring chronic drug therapy. Circulation 1982; 66: 202-11.
223. Singh BN, Nademanee K. Amiodarone and thyroid function: clinical implications during antiarrhythmic therapy. Am Heart J 1983; 106: 857-67.
224. Kerin NZ, Blevins RD, Benaderet D, et al. Relation of serum reverse T3 to amiodarone antiarrhythmic efficacy and toxicity. Am J Cardiol 1986; 57: 128-30.
225. Haberman RJ, Ladenson PW, Griffith LS, Veltri EP. Serum reverse T3 and amiodarone efficacy. Clin Cardiol 1989; 12: 140-4.
226. Heger JJ, Solow EB, Prystowsky EN, Zipes DP. Plasma and red blood cell concentrations of amiodarone during chronic therapy. Am J Cardiol 1984; 53: 912-7.
227. Kaminetzky HA. A drug on the market. Obstet Gynecol 1963; 21: 512-3.
228. Kerin NZ. Ventricular arrhythmias - update on the use of amiodarone. J Clin Pharmacol 1989; 29: 386.