
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Profilul pacienților tratați cu amiodaronă.
Efectele biologice și riscul iatrogen al
tratamentului cu amiodaronă.

Doctorand: **Alin Ionuț Grosu**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Dana Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

1. INTRODUCERE	3
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	4
3. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ	
3.1 Ipoteza de lucru/obiective	6
3.2 Studiul 1 – Profilul pacienților cu fibrilație atrială tratați cu amiodaronă.	7
3.3 Studiul 2 - Impactul tratamentului de scurtă durată cu amiodaronă la pacienții cu cardiopatie ischemică și fibrilație atrială paroxistică	9
3.4. Studiul 3 - Distiroidia indusă de amiodaronă la populația geriatrică	10
4. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	12

Cuvinte cheie: amiodarona, scor Framingham, SCORE, ASCVD, PROCAM, MAGGIC, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, ORBIT, ATRIA, atriu stâng, NT-proBNP, interleukina6, interleukina 1β, proteina C reactivă, rigiditate carotidiană, distiroidia, polipragmazia,

1.Introducere

Tulburările de ritm cardiac reprezintă una dintre cele mai mari provocări de diagnostic și tratament în practica clinică curentă a medicilor cardiologi. Progrese remarcabile au fost înregistrate în diagnosticul și tratamentul intervențional al acestei categorii de pacienți, însă, în multe dintre cazuri, procedurile de electrofiziologie rămân greu accesibile, iar piatra de temelie a tratamentului acestor bolnavi rămâne medicația antiaritmică. În ceea ce privește fibrilația atrială, în pofida avansului științific actual, nu au fost dezvoltate clase noi de medicamente utile în strategia de control a ritmului; de peste 30 de ani tratamentul farmacologic fiind bazat pe aceleași molecule consacrate.

Amiodarona este unul dintre cele mai utilizate medicamente antiaritmice în practica curentă cardiologică și rămâne cel mai eficient agent farmacologic de conversie și menținere a ritmului sinusal la pacienții cu fibrilație atrială, iar alături de β -blocante, sunt singurele medicamente antiaritmice care pot fi considerate pentru administrare cronică la pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și tulburări de ritm ventriculare sau supraventriculare. Efectele antiaritmice ale amiodaronei nu se limitează doar la acțiunea electrofiziologică complexă de blocare a canalelor de potasiu, sodiu și calciu, ea fiind capabilă să limiteze activitatea pro-aritmă prin multe alte mecanisme incomplet elucidate, cum ar fi capacitatea de inhibiție a acțiunii hormonilor tiroidieni la nivelul cardiomiocitelor și de a modula sistemul nervos autonom prin efectul său adrenolitic. Date recente susțin faptul că această moleculă are capacitatea de a participa activ la menținerea structurii normale a cardiomiocitelor prin capacitatea ei de a restaura joncțiunile intercelulare, de a potența un efect antiinflamator prin reducerea recrutării și mobilizării neutrofilelor și, de asemenea, prin inhibarea producției de interleukine 2 și 4, factorul de necroză tisulară- α și interferon- γ într-o manieră dependentă de doză.

De asemenea, studiile au demonstrat faptul că amiodarona este implicată în ameliorarea funcției endoteliale coronariene, fapt care îi desăvârșește utilitatea în tratamentul tulburărilor de ritm la pacienții cu sindroame coronariene cronice, are efecte antitrombotice datorate inhibiției sintezei factorului tisular de la nivelul suprafeței celulelor vasculare și, nu în ultimul rând, determină venodilatație mediată pe calea ciclooxigenazelor, oxidului nitric și prin efectele de blocare α -adrenergice. Toate aceste caracteristici farmacologice funcționale și pleiotrope ar trebui să îi confere amiodaronei titlul de medicament ideal, însă paleta largă de reacții adverse îi limitează adesea utilizarea. Lucrarea actuală își propune în principal abordarea proprietăților non-electrofiziologice ale amiodaronei, în vederea caracterizării mecanismelor prin care aceasta reușește să-și atingă eficiența antiaritmă excepțională și depistarea unor factori de predicție ai reacțiilor adverse în vederea minimalizării acestui risc

2. Stadiul actual al cunoașterii

Amiodarona este o moleculă cu multiple proprietăți farmacologice și un profil electrofiziologic complex, în care cei doi atomi de iod din structura sa sunt esențiali pentru proprietățile antiaritmice. Conform clasificării Vaughan-Williams, amiodarona este încadrată în clasa III de antiaritmice, acest lucru datorându-se studiilor din anii 1970 care au demonstrat creșterea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare membranare în contextul administrării cronice. Efectele acesteia diferă în administrarea acută față de administrarea cronică, acest aspect conferindu-i încă un mister profilului său farmacologic. În administrarea parenterală, amiodarona suprimă inițial conductibilitatea nodului atrio-ventricular, cu efect minim asupra perioadei refractare efective a miocardului atrial, ventricular, fasciculelor accesorii și sistemului His-Purkinje. Impactul asupra intervalului QT corectat este nesemnificativ clinic, iar durata QRS este prelungită doar la stimularea cu frecvență înaltă. În cazul administrării orale, cronice, în mod predictibil, perioada refractară efectivă a țesuturilor miocardice este prelungită, intervalul QT corectat este prelungit cu efecte minime asupra duratei complexului QRS și cu o creștere minimă a intervalelor A-H și H-V.

Amiodarona, medicament cu un cortegiu complex de efecte, prezintă pe lângă proprietățile sale antiaritmice și capacitatea stimulării vasodilatației coronariene și periferice. Mecanismele responsabile rămân însă incomplet elucidate. Cercetarea experimentală animală a evidențiat faptul că amiodarona induce *coronarodilatația* prin intermediul oxidului nitric, iar efectul său vasorelaxant nu ar fi influențat de către prostaglandine sau de către factorul hiperpolarizant derivat din endotelii. În cazul administrării parenterale, amiodarona este un puternic vasodilatator coronarian direct, efect evidențiat prin creșterea fluxului sanguin de la nivelul sinusului coronarian și scăderea rezistenței vasculare coronariene, acest lucru fiind vizibil la scurt timp de la infuzia intravenoasă.

Amiodarona prezintă abilitatea venodilatației; această acțiune se realizează prin intermediul stimulării căii ciclooxygenazelor, activarea oxid nitric sintetazei, dar și prin blocada alfa adrenergică. Totodată, recent s-au descris și existența unor efecte antiinflamatorii și antitrombotice ale amiodaronei.

Datorită efectelor sale terapeutice, a compoziției moleculare bogate în iod și a capacității sale de modulare enzimatică în rândul mai multor subunități ale citocromului P450, amiodarona poate să interacționeze cu aproximativ 800 de medicamente.

Remodelarea electrică reprezintă atât un trigger cât și efectul tulburărilor de ritm susținute. Aceasta este cauzată de inflamația locală și sinteza excesivă de specii reactive de oxigen care vor determina modificări ale concentrației ionice, a potențialelor membranare și a funcționalității canalelor ionice. Amiodarona modulează activitatea canalelor ionice de potasiu prin intermediul interacțiunii membranare specifice, interferând astfel cu activitatea acestor curenți rectificatori de

potasiu și prelungind intervalul dintre depolarizări. Aceasta blochează deasemenea canalele de potasiu cu doi pori, prelungind astfel repolarizarea și durata potențialului de acțiune. Amiodarona acționează și la nivelul canalelor de sodiu, blocându-le preferențial pe cele de la nivel atrial, conferind astfel un control mai bun la pacienții cu fibrilație atrială. Datorită acestei proprietăți, amiodarona rămâne o soluție viabilă de control a ritmului la cei cu disfuncție ventriculară sistolică severă și la cei cu stenoză aortică strânsă. De asemenea poate bloca competitiv canalele de calciu voltaj dependente printr-un mecanism similar verapamilului, acest aspect explicând și efectele de inhibiție a nodului sino-atrial și atrio-ventricular, vasodilatația și efectul inotrop negativ. Administrată intravenos, amiodarona conferă efecte α și β 2-adrenolitice necompetitive, realizate preponderent prin reducerea capacității de reglare a receptorilor simpatomimetici, dar și prin interferența cu mesagerul secund reprezentat de proteinele G. Astfel, amiodarona este capabilă să reducă automatismul nodulului sino-atrial și atrio-ventricular precum și viteza de conducere. Un alt mecanism mai puțin înțeles este inhibarea acțiunii hormonilor tiroidieni la nivel cardiac realizată de către amiodaronă.

Un alt factor important de risc pentru apariția aritmiilor este fibroza miocardică, dar, deși amiodarona este binecunoscută pentru promovarea fibrozei pulmonare, nici un studiu nu a validat vreun efect profibrotic miocardic al acestui medicament. Mai mult decât atât, amiodarona nu prezintă niciun impact histopatologic asupra miocardul atrial, nu influențează remodelarea ventriculară postinfarct și nu modifică dimensiunile miocardice, densitatea vasculară sau fibroza interstițială. În plus, pacienții convertiți cu amiodaronă la ritm sinusal își recuperează funcția mecanică biatrială în 24 de ore, atingând funcția normală în decurs de 7 zile de la conversie.

În ceea ce privește amiodarona, studiile experimentale, majoritatea efectuate pe modele animale sau pe culturi de celule in vitro, au relevat noi efecte cu importanță antiinflamatorie ale acestei molecule. S-a demonstrat faptul că administrarea amiodaronei îmbunătățește nivelurile de glutation, ameliorează activitatea mieloperoxidazei, reduce activarea și mobilizarea neutrofilelor și poate limita activarea celulelor T umane prin inhibarea, dependentă de doză, a producției de citokine. Tratamentul cu amiodaronă poate reduce nivelul plasmatic al interleukinei-6 și este, de asemenea, capabil să prevină remodelarea ventriculului stâng și să îmbunătățească funcția cardiacă în unele cazuri de cardiomiopatie dilatativă.

Datorită polipragmaziei, multiplelor comorbidități, declinului fiziologic al funcției renale și hepatice, precum și datorită degradării cognitive frecvent întâlnite la această categorie de pacienți, toxicitatea amiodaronei este la un nivel ridicat în rândul populației vârstnice. Amiodarona se asociază în mod semnificativ cu riscul sincopelor și traumatismelor post-sincopale la pacienții geriatrici, riscul fiind mai mare la cei cu fibrilație atrială cronică. Acest efect nefast este susținut atât în monoterapie cât și în asociere cu alte bradicardizant. Cu toate ca nu există un consens în provincia ajustării

dozelor de amiodaronă la pacienții vârstnici, polimedicați, iar beneficiul acestei terapii la persoanele geriatrice nu este bine conturat, se recomandă monitorizarea atentă electrocardiografică, biologică, radiologică și reducerea dozelor la 100 mg/zi.

Rigiditatea arterială este o boală a mediei arteriale și apare, în mod fiziologic, odata cu îmbătrânirea patului vascular arterial. Aceasta se traduce prin reducerea capacității arteriale de a se dilata și contracta ca răspuns la modificările de presiune și, de regulă, se evaluează prin parametrii de complianță, distensibilitate și indicele de rigiditate. Factorii de risc proaterogeni cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau fumatul, pot modifica proprietățile mecanice intramurale conducând spre îngroșarea și rigidizarea vasculară. Ca o consecință a acestui proces apare și hipertensiunea arterială care crește postsarcina ventriculului stâng cu apariția remodelării miocardice, iar tensiunea arterială diastolică scade cu posibila perturbare a perfuziei coronariene. Creșterea rigidității vasculare reprezintă un predictor puternic pentru boala ischemică coronariană, fibrilația atrială și accidentul vascular cerebral în populația generală. Inclusiv în rândul persoanelor fără patologie cardiovasculară, rigiditatea a fost pozitiv asociată cu riscul de dezvoltare a acestui complex patologic, iar integrat, alături de scorul de risc Framingham, a îmbunătățit nivelul de precizie a bolilor cardiovasculare.

Determinarea locală a rigidității arteriale carotidiene se asociază cu incidența afecțiunilor cardiovasculare și mortalitatea de orice cauză, în special în relație cu bolile cerebro-vasculare, independent de factorii de risc cardiovasculari, vârstă, sex, tensiune arterială, metabolismul glucozei și poate fi validat ca un marker util și fezabil în evaluarea exhaustivă a pacienților geriatrici. Această metodă a atras un interes crescut în ultima perioadă astfel au fost dezvoltate metode moderne ultrasonografice, rapide și ușor de utilizat, pentru a putea determina parametrii de elasticitate, rezistență, indice de augmentație, complianță arterială și viteza undei de puls. Softul „eTracking” a reușit să cuantifice cu mare acuratețe parametrii de distensie vasculară în timp real prin urmărirea ultrasonografică automată a mișcărilor pereților vasculari carotidieni în mod bidimensional, având o acuratețe impresionantă. Există numeroase dovezi, multe dintre ele menționate în această lucrare, care să ateste caracterul vasodilatator al amiodaronei însă nu există însă studii care să evalueze influența tratamentului antiaritmice cu amiodaronă asupra parametrilor de deformare vasculară.

3. Contribuția personală

3.1 Ipoteza de lucru/obiective

Contribuția personală a acestei teze constă în evaluarea exhaustivă a efectelor non-electrofiziologice ale amiodaronei. Lucrarea este structurată pe 3 capitole. În primul capitol se urmăresc parametrii clinici, biologici și ecocardiografici ai pacienților tratați cu amiodaronă comparativ cu alte antiaritmice uzuale: propafenona, sotalol și

flecainida. Studiul pornește de la premisa că frecvența reacțiilor adverse și manifestările toxice ale amiodaronei sunt datorate parțial administrării acestui medicament unei categorii populaționale fragile, cu multiple comorbidități și polimedației asociate. Aceste elemente ar putea justifica și mortalitatea non-cardiovasculară mai mare în rândul pacienților tratați cu amiodaronă, aspect identificat în anumite studii.

Capitolul doi analizează efectul administrării orale timp de 3 luni a amiodaronei la pacienții cu cardiopatie ischemică și fibrilație atrială. Am urmărit impactul medicației asupra factorilor de risc cardiovasculari influențabili, parametrilor ecocardiografici și asupra markerilor inflamatori. O noutate în literatură este evaluarea impactului tratamentului cu amiodaronă asupra parametrilor de rigiditate locală carotidiană. Au fost evaluate: complianța arterială, viteza locală a undei de puls, coeficientul presiune-deformare parietală vasculară carotidiană și indicele de rigiditate carotidiană.

În ultima parte a tezei s-a evaluat distiroidia indusă de amiodaronă la populația geriatrică, categorie de pacienți cu multiple particularități clinice și biologice. Au fost creionași parametrii epidemiologici și factorii de predicție ai tireopatiei induse de către acest medicament.

3.2 Studiul 1 – Profilul pacienților cu fibrilație atrială tratați cu amiodaronă.

3.2.1. Introducere

Amiodarona este cel mai eficient medicament administrat în strategia de control a ritmului iar în multe situații poate fi chiar singura soluție farmacologică antiaritmică. Reticența în utilizarea ei este datorată reacțiilor adverse frecvente, multe dintre ele cu impact hemodinamic negativ. Astfel rata abandonului este una ridicată, de până la 20% din cazuri. În acest studiu se urmărește conturarea profilului pacienților cu fibrilație atrială tratați cu amiodaronă și diferențele față de persoanele aflate sub un alt tratament antiaritmie (flecainidă, propafenonă, sotalol), pornind de la premisa că pacienții tratați cu amiodaronă sunt purtătorii unor forme mai severe de boală, cu risc crescut de complicații cardiovasculare și un grad mai mare de fragilitate.

3.2.2. Material și metodă

Acest studiu este unul retrospectiv, observațional, de cohortă, care a inclus 691 de pacienți cu antecedente de fibrilație atrială persistentă sau paroxistică cărora li s-a inițiat tratament de menținere a ritmului sinusal cu unul dintre medicamentele menționate anterior, internați în secțiile de Cardiologie, Medicină Internă, Neurologie și Geriatrie ale Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca în perioada mai 2017-septembrie 2020. Au fost excluși pacienții cu boli neoplazice avansate, aflați în

program de paleație sau cu boli sistemice debilitante a căror speranță de viață a fost estimată la mai puțin de 1 an de la momentul externării.

3.2.3. Rezultate și concluzii

Acest studiu a inclus un număr important de pacienți cu fibrilație atrială sub tratament de menținere a ritmului sinusal cu amiodaronă, propafenonă, sotalol sau flecainidă. Prin comparație multi-modală s-a conturat profilul pacientului tratat cu amiodaronă întâlnit în practica medicală curentă. Astfel: persoanele aflate sub tratament cu acest antiaritmie sunt mai vârstnice, cu importante comorbidități cardiace printre care cardiopatia ischemică, bolile valvulare moderate sau severe. De asemenea, sunt mai des cardiostimulați comparativ cu cei aflați în tratament cu propafenonă sau flecainidă. Pacienții tratați cu amiodaronă sunt mai frecvent dislipidemici și hipertensivi și se află în stadii severe de boala hipertensivă. Una din cinci persoane cu diabet zaharat tip II și fibrilație atrială este tratat cu amiodaronă. În ciuda riscului iatrogen ridicat, strategia de control a ritmului pacienților cu BPOC și fibrilație atrială utilizează în principal amiodarona, fiind de multe ori singura soluție viabilă. Persoanele tratate cu amiodaronă au o FEVS mai mică și dimensiunea AS mai mare, caracteristici care îi atrag un risc mare de evenimente coronariene și accidente cardio-embolice. De asemenea ei au un nivel mai mare al hs-CRP comparativ cu restul antiaritmiceleor, marker surogat al statusului proinflamator și nu efect negativ al antiaritmiceleor. Markerii cardiaci: NT-proBNP și TnT-hs au fost crescuți în rândul pacienților tratați cu amiodaronă, aceasta observație fiind corelată cu frecvența mai mare a insuficienței cardiace și stadii mai severe de boală cardiologică. Riscul de dezvoltare a bolii coronariene la 10 ani este semnificativ mai mare în rândul pacienților aflați sub tratament cu amiodaronă iar aproximativ 1 din 5 pacienți care se pretează la administrarea acestui antiaritmie vor suferi un infarct sau vor deceda la 10 ani, riscul de deces fiind unul mare inclusiv la categoria pacienților tineri, cu vârsta sub 65 ani. Procentul este dublu față de pacienții tratați cu flecainidă sau propafenonă și semnificativ mai mare decât al celor aflați sub medicație cu sotalol. Dintre toți pacienții cu fibrilație atrială aflați în strategia de control medicamentos a ritmului, persoanele tratate cu amiodaronă prezintă riscul cel mai mare de mortalitate prin insuficiență cardiacă la 1 și 3 ani. În lipsa unei anticoagulari eficiente, persoanele din lotul amiodaronei vor avea rata mai mare de evenimente cardio-embolice, această categorie fiind și la risc de evenimente hemoragice, astfel necesită o atenție deosebită în practica curentă. În concluzie fragilitatea pacienților tratați cu amiodaronă nu este dată de medicația antiaritmie folosită ci, dimpotrivă, utilizarea amiodaronei rămâne de multe ori singura soluție viabilă și este un marker al stării de sănătate precară.

3.3 Studiul 2 - Impactul tratamentului de scurtă durată cu amiodaronă la pacienții cu cardiopatie ischemică și fibrilație atrială paroxistică

3.3.1 Introducere

Inflamația întreține procesul ateros genetic, promovează dezvoltarea bolii cardiace ischemice și poate reprezenta trigger-ul pentru sindromul coronarian acut. Inflamația este implicată și în generarea sau întreținerea aritmiilor supraventriculare, astfel încât modularea cascadei inflamatorii poate fi o țintă comună a cardiopatiei ischemice și fibrilației atriale. Date recente au sugerat un efect antiinflamator al amiodaronei care ar putea contribui la eficiența antiaritmică. Efectul de scurtă durată al amiodaronei asupra parametrilor biologici, ecografici și impactul asupra dinamicii vasculare rămâne încă incomplet explorat la pacientul ischemic cu fibrilație atrială paroxistică. În acest studiu ne propunem s-a analizat profilul de siguranță al administrării timp de 3 luni a amiodaronei la pacienții cu fibrilație atrială ischemică. S-a determinat impactul asupra parametrilor biologici, electrocardiografici, ecocardiografici și de rigiditate locală carotidiană. Majoritatea studiilor care au analizat impactul amiodaronei au fost realizate pe modele animale sau culturi de celule; de asemenea, în literatură există puține date despre influența acestui antiaritmice asupra citokinelor pro-inflamatorii. Acest studiu vizează și evaluarea efectul tratamentului de scurtă durată asupra următorilor markeri pro-inflamatori: CRP-hs, IL-6, IL-1 β .

3.3.2 Material și metodă

Este un studiu prospectiv, tip caz-martor în care au fost evaluați evaluați clinic, biologic și imagistic, în perioada ianuarie 2017- iunie 2018, 114 pacienți cu sindrom coronarian cronic și fibrilație atrială. În lotul Amiodaronă (A) au fost incluși pacienți cu vârsta minimă de 18 ani, lipsa contraindicațiilor la terapia orală cu amiodaronă, boală coronariană și fibrilație atrială paroxistică documentate anterior, ritm sinusal dovedit electrocardiografic la momentul includerii în studiu, consimțământ informat semnat.

Au fost excluși pacienții cu contraindicații pentru tratamentul oral cu amiodaronă, infecții acute sau cronice, corticoterapie orală sau inhalatorie concomitentă, tratament de substituție hormonală, prezența bolilor oncologice, disfuncție cognitivă severă, insuficiență renală severă, lipsa ritmului sinusal pe traseul ECG la prima vizită medicală, interval QTc >470 msec. În lotul Control (C) au fost incluși în studiu pacienți consecutivi cu sindrom coronarian cronic și fibrilație atrială paroxistică cu vârsta minimă de 18 ani, ritm sinusal dovedit electrocardiografic la momentul includerii în studiu, amiodaronă naivi și consimțământ informat semnat.

3.3.3 Rezultate și concluzii

Deși amiodarona poate prezenta un număr mare de reacții adverse, la 3 luni de la inițiere are un efect metabolic neutru și un risc foarte mic de efecte secundare. Administrarea amiodaronei nu determină creșteri ale markerilor inflamației, ceea ce îi conferă un plus de siguranță în administrarea la pacienții cu sindrom coronarian cronic. Asocierea amiodaronei determină scăderea nivelului de IL-1 β , ceea ce pune în discuție efectele sale antiinflamatoare. Rezultatul nu atinge însă semnificația statistică.

Sub tratament cu acest antiaritmie s-au înregistrat scăderi ale valorilor serice ale NT-proBNP, modificări care pot influența pozitiv prognosticul pacienților și conturează un efect benefic cardiologic al acestui antiaritmie. După 3 luni de tratament cu amiodaronă se evidentiază remodelarea atrială inversă: volumul AS a scăzut și unda A a fluxului Doppler transmitral a crescut semnificativ, modificări sugestive pentru reluarea funcției mecanice a atriului stâng. Frația de ejeție a ventriculului stâng a rămas nemodificată pe parcursul tratamentului cu amiodaronă, argument care poate justifica inițierea acestui antiaritmie la pacienții cu FEVS depreciată ischemic. Administrată timp de 3 luni, amiodaronă conduce la scăderea timpului de relaxare izovolumetrică, ceea ce sugerează o creștere a performanței ventriculare, chiar dacă este subclinică, posibil prin efect antiischemic. Amiodarona nu modifică parametrii calitativi de estimare a fracției de ejeție VD, astfel fiind posibilă administrarea ei în siguranță și în patologia cordului drept. La persoanele peste 60 de ani, amiodarona scade indexul de rigiditate carotidiană, coeficientul presiune-deformare la nivel carotidian și viteza locală a undei de puls carotidiene. Ea crește complianța arterială. Nu exercită efecte semnificative vasculare în rândul pacienților tineri.

3.4 Studiul 3 - Distiroidia indusă de amiodaronă la populația geriatrică.

3.4.1 Introducere

Numărul persoanelor cu vârstă peste 65 ani este în continuă creștere atât la nivel mondial cât și în România. Acest eșantion populațional prezintă particularități diagnostice și terapeutice semnificative. Aproximativ 44% dintre bărbați și 57% dintre femeile în vârstă își administrează minim 5 medicamente. Astfel interacțiunile medicamentoase frecvente, declinul fiziologic al funcției renale și hepatice, creșterea graduală a QTc și scăderea frecvenței cardiace odată cu vârsta, precum și îmbătrânirea sistemului de conducere, predominant distal, conferă vârstnicilor un risc mare de iatrogenie generat de către antiaritmice și implicit de către amiodaronă. Studiul acesta a determinat principalii parametri epidemiologici ai pacienților cu disfuncție tiroidiană indusă de amiodaronă și factorii de predicție ai apariției acesteia în populația geriatrică din România, astfel încât managementul acestor persoane să fie optimizat.

3.4.2 Material și metodă

Acest studiu de tip caz-martor, a inclus pacienți consecutivi, internați în perioada ianuarie 2015- iunie 2019 în secțiile clinice de Geriatrie și Cardiologie ale Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca, cărora li s-a administrat amiodarona conform indicațiilor Societății Europene de Cardiologie pentru tratamentul aritmiilor ventriculare, supraventriculare și a fibrilației atriale. Au fost excluși pacienții cu tratament concomitent cu medicamente pe bază de litiu, corticosteroizi, estrogeni sau agoniști dopaminergici, boli neoplazice avansate, pacienți aflați în program de paleație sau cu boli sistemice debilitante, a căror speranță de viață a fost estimată la mai puțin de 1 an de la momentul externării, disfuncție cognitivă moderată sau severă. Populația de studiu a fost împărțită în 2 două grupuri principale: lotul geriatric în care au fost incluși pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu amiodaronă și lotul control format din pacienții cu vârsta sub 65 ani tratați cu amiodaronă.

3.4.3 Rezultate și concluzii

La 6-12 luni de tratament cu amiodaronă o treime dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani vor dezvolta anomalii ale markerilor tiroidieni, procent mai mare comparativ cu persoanele tinere sau cu rezultatele studiilor anterioare, aspect ce poate ține cont și de particularitatea populației de studiu. Hipertiroidismul apare mai frecvent la populația geriatrică comparativ cu pacienții tineri, rezultat ce poate fi subestimat din cauza perioadei relativ scurte de urmărire pentru declanșarea tireotoxicozei induse de amiodaronă. Persoanele vârstnice de sex masculin sunt mai predispuse la afectarea tiroidiană iatrogenă indusă de amiodaronă. Doza zilnică de amiodaronă este decisivă în prevenția distiroidiei în populația geriatrică. Regimul terapeutic cu doze reduse scade semnificativ incidența disfuncției tiroidiene cu menținerea unui efect antiaritmie satisfăcător. Depășirea dozei standard atrage invariabil dereglarea markerilor tiroidieni. Datorită volumului mare de distribuție al amiodaronei la nivelul țesutului adipos, persoanele vârstnice cu indice mai mare de masă corporală sunt la risc de a dezvolta hipotiroidism indus de amiodaronă. Această asociere nu rămâne valabilă în cazul pacienților tineri. Diabetul zaharat tip 2 este o patologie frecvent întâlnită la persoanele de vârstă a treia. Prezența acestei boli conferă un risc suplimentar tireotoxicității amiodaronei. Acest aspect poate fi privit atât prin spectrul unui efect deleter sinergic cât și ca un marker al fragilității individuale la risc de polipragmazie. Vârstnicul cu FEVS sub 40% căruia i se administrează amiodaronă are șanse mai mari de tireopatie. Nu putem stabili o relație de cauzalitate directă, iar această asociere nu se adresează pacienților tineri. Cel mai probabil funcția sistolică depreciată este un marker surrogat al condiției de sănătate precară. Insuficiența renală conferă pacientului geriatric tratat cu amiodaronă un risc superior de apariție a distiroidiei. Interferența cu sinteza și metabolizarea hormonilor tiroidieni precum și reducerea eliminării medicației asociate pot constitui argumente care să susțină această asociere. Prezența medicamentelor

psihotrope în schema de tratament a vârstnicului crește semnificativ riscul tireototoxicității amiodaronă.

4. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

În această lucrare s-au evaluat peste 1000 de persoane sub tratament antiaritmic, cu scopul de a contura profilul de risc cardio-vascular al pacienților aflat sub tratament cu amiodaronă și impactul clinico-biologic al acestei medicații.

Fiecare studiu cuprins în această lucrare aduce elemente de originalitate și aspecte inovative ce pot fi de ajutor în practica medicală. Este prima lucrare care abordează pacientul aflat sub tratament cu amiodaronă prin prisma scorurilor, validate clinic, de predicție a complicațiilor cardiovasculare și demonstrează ca prezența amiodaronei în planul de tratament este doar un marker al unei populații fragile, la risc de evenimente vasculare. Profilul pacientului tratat cu amiodaronă poate justifica o parte din reacțiile adverse ale medicamentului. Astfel, aceste persoane necesită o atenție medicală deosebită privind profilaxia primară și secundară a bolilor cardio-vasculare.

Este primul studiu care a evaluat impactul pe termen scurt al amiodaronei asupra unei populații bine conturate, respectiv pacienții cu fibrilație atrială și sindrom coronarian cronic. Am demonstrat efectul benefic asupra remodelării inverse atriale prin reducerea volumului AS și ameliorarea forței lui contractile după 3 luni de tratament cu amiodaronă. După analiza amănunțită a literaturii de specialitate, este prima evaluare a efectului amiodaronei asupra nivelului seric de IL-6 și IL-1 β la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică ischemică. De asemenea, un element important îl reprezintă cercetarea în premieră a impactului amiodaronei asupra parametrilor de rigiditate carotidiană evaluați prin dinamica vitezei undei de puls locale carotidiene.

Este prima lucrare care abordează efectul tireotoxic al amiodaronei la populația geriatrică fără patologie tiroidiană și care provine dintr-o zonă geografică fără deficit de iod a României. Am identificat profilul pacientului geriatric, fără antecedente tiroidiene, la risc de a dezvolta distiroidia indusă de către amiodaronă. Factorii de risc identificați reprezintă elemente utile în managementul terapiei cu amiodaronă la această categorie de pacienți.

PHD THESIS ABSTRACT

Profile of patients treated with amiodarone. Biological effects and iatrogenic risk of amiodarone treatment.

PhD Student: **Alin Ionuț Grosu**

PhD Scientific Coordinator: **Prof. Dr. Dana Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION	15
2. CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	16
3. PERSONAL CONTRIBUTION	18
3. Work hypothesis and objectives	18
3.2 Study 1 - Profile of patients with atrial fibrillation treated with amiodarone	19
3.3 Study 2 - Short term amiodarone treatment on inflammatory and cardiac biomarkers in patients with ischaemic heart disease and paroxysmal atrial fibrillation	20
3.4. Study 3 - Amiodarone-related thyroid dysfunction in elderly	22
4. Originality of research and innovative contribution	23

Key words : amiodarone, Framingham score, SCORE, ASCVD, PROCAM, MAGGIC, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, ORBIT, ATRIA, left atrium, NT-proBNP, interleukin-6, interleukin- 1 β , C reactive protein, carotid artery stiffness, dysthyroidism, polypragmasia

1.Introduction

Heart rhythm disorders represent one of the greatest diagnostic and treatment challenges in the current clinical practice of cardiologists. Remarkable progress has been made in the diagnosis and interventional treatment of this category of patients, but in many cases electrophysiology procedures remain elusive and the cornerstone of treatment for these patients remains antiarrhythmic medication. For atrial fibrillation, despite current scientific advances, no new classes of drugs have been developed that are useful in the rhythm control strategy; for over 30 years pharmacological treatment has been based on the same established molecules.

Amiodraone is one of the most widely used antiarrhythmic drugs in current cardiological practice and remains the most effective pharmacological agent for conversion and maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation, and together with β -blockers, are the only antiarrhythmic drugs that can be considered for chronic administration in patients with left ventricular systolic dysfunction and ventricular or supraventricular rhythm disturbances. The antiarrhythmic effects of amiodarone are not limited to its complex electrophysiological action of blocking potassium, sodium and calcium channels, it is capable of limiting pro-arrhythmic activity through many other incompletely elucidated mechanisms, such as its ability to inhibit the action of thyroid hormones in cardiomyocytes and to modulate the autonomic nervous system through its adrenolytic effect. Recent data support that this molecule has the ability to actively participate in the maintenance of normal cardiomyocyte structure through its ability to restore intercellular junctions, to potentiate an anti-inflammatory effect by reducing neutrophil recruitment and mobilization and also by inhibiting the production of interleukin 2 and 4, tumor necrosis factor- α and interferon- γ in a dose-dependent manner.

Studies have also shown that amiodarone is involved in improving coronary endothelial function, which makes it useful in the treatment of rhythm disturbances in patients with chronic coronary syndromes, has antithrombotic effects due to inhibition of tissue factor synthesis at the vascular cell surface and, last but not least, causes venodilation mediated by cyclooxygenase, nitric oxide and adrenergic blocking effects. All these functional and pleiotropic pharmacological characteristics should make amiodarone an ideal drug, but the wide range of adverse reactions often limits its use. The current work mainly aims to address the non-electrophysiological properties of amiodarone in order to characterise the mechanisms by which it achieves its exceptional antiarrhythmic efficacy and to identify predictors of adverse reactions in order to minimise this risk.

2. Current state of knowledge

Amiodarone is a molecule with multiple pharmacological properties and a complex electrophysiological profile, in which the two iodine atoms in its structure are essential for its antiarrhythmic properties. According to the Vaughan-Williams classification, amiodarone is classified as a class III antiarrhythmic agent, this is due to studies carried in the 1970s that demonstrated increased action potential duration and membrane refractory period in the context of chronic administration. Its effects differ in acute versus chronic administration, this aspect still gives a mystery to its pharmacological profile. In parenteral administration, amiodarone initially suppresses atrioventricular node conductance, with minimal effect on the effective refractory period of atrial myocardium, ventricular myocardium, accessory pathways and the His-Purkinje system. The impact on the corrected QT interval is clinically insignificant, and QRS duration is prolonged only with high frequency pacing. With oral, chronic administration, predictably, the effective refractory period of myocardial tissues is prolonged, the corrected QT interval is prolonged with minimal effects on QRS complex duration and minimal increase in AH and HV intervals.

Amiodarone, a drug with a complex court of effects, has, in addition to its antiarrhythmic properties, the ability to stimulate coronary and peripheral vasodilation. However, the mechanisms responsible remain incompletely understood. Experimental animal research has shown that amiodarone induces coronary arteriodilation via nitric oxide and its vasorelaxant effect is not influenced by prostaglandins or endothelium-derived hyperpolarizing factor. In parenteral administration, amiodarone is a potent direct coronary vasodilator, an effect evidenced by increased coronary sinus blood flow and decreased coronary vascular resistance, which is visible shortly after intravenous infusion.

Amiodarone exhibits the ability to venodilate; this action is achieved via stimulation of the cyclooxygenase pathway, activation of nitric oxide synthase, and alpha adrenergic blockade. Recently, anti-inflammatory and antithrombotic effects of amiodarone have also been described.

Due to its therapeutic effects, its iodine-rich molecular composition and its ability to modulate enzymes in several cytochrome P450 subunits, amiodarone may interact with about 800 drugs.

Electrical remodelling is both a trigger and an effect of sustained rhythm disturbances. This is caused by local inflammation and excessive synthesis of reactive oxygen species which will cause changes in ion concentration, membrane potentials and ion channel functionality. Amiodarone modulates the activity of potassium ion channels via specific membrane interaction, thereby interfering with the activity of these potassium rectifier currents and prolonging the interval between depolarisations. It also blocks two-pore potassium channels, thereby prolonging repolarisation and action potential duration. Amiodarone also acts on sodium

channels, preferentially blocking those at the atrial level, thus giving better control in patients with atrial fibrillation. Because of this property, amiodarone remains a viable rhythm control solution in those with severe systolic ventricular dysfunction and those with tight aortic stenosis. It can also competitively block voltage-dependent calcium channels by a mechanism similar to verapamil, which also explains its sino-atrial and atrio-ventricular node inhibitory effects, vasodilation and negative inotropic effect. Administered intravenously, amiodarone confers non-competitive α - and β 2-adrenolytic effects, achieved predominantly through down-regulation of sympathomimetic receptors, but also through interference with the secondary messenger represented by G-proteins. Thus, amiodarone is able to reduce sino-atrial and atrio-ventricular node automaticity and conduction velocity. Another less understood mechanism is the inhibition of thyroid hormone action at the cardiac level by amiodarone.

Another important risk factor for developing arrhythmias is myocardial fibrosis, but although amiodarone is well known to promote pulmonary fibrosis, no studies have validated any myocardial profibrotic effect of this drug. Moreover, amiodarone has no histopathological impact on atrial myocardium, does not influence post-infarct ventricular remodeling and does not alter myocardial dimensions, vascular density or interstitial fibrosis. In addition, patients converted with amiodarone to sinus rhythm recover biatrial mechanical function within 24 hours, reaching normal function within 7 days of conversion.

As for amiodarone, experimental studies, mostly in animal models or in vitro cell cultures, have revealed novel anti-inflammatory effects of this molecule. Amiodarone administration has been shown to improve glutathione levels, improve myeloperoxidase activity, reduce neutrophil activation and mobilisation, and may limit human T-cell activation through dose-dependent inhibition of cytokine production. Treatment with amiodarone may reduce plasma levels of interleukin-6 and is also able to prevent left ventricular remodelling and improve cardiac function in some cases of dilated cardiomyopathy.

Due to polypragmasia, multiple comorbidities, physiological decline in renal and hepatic function, and cognitive impairment frequently encountered in this patient category, amiodarone toxicity is at a high level in the elderly population. Amiodarone is significantly associated with the risk of syncope and post-syncopal trauma in geriatric patients, the risk being higher in those with chronic atrial fibrillation. This adverse effect is sustained both alone and in combination with other bradycardizers. Although there is no consensus in the province of dose adjustment of amiodarone in elderly, polymedicated patients, and the benefit of this therapy in geriatric individuals is not well established, careful electrocardiographic, biological, radiological monitoring and dose reduction to 100 mg/day is recommended.

Arterial stiffness is a disease of the arterial media and physiologically occurs with ageing of the arterial vascular bed. It translates into a reduced ability of the

arteries to dilate and contract in response to changes in pressure and is usually assessed by compliance, distensibility and stiffness index parameters. Proatherogenic risk factors such as hypertension, diabetes mellitus or smoking can alter intramural mechanical properties leading to vascular thickening and stiffening. As a consequence of this process, arterial hypertension occurs, which increases left ventricular afterload with the appearance of myocardial remodelling, and diastolic blood pressure decreases with possible disruption of coronary perfusion. Increased vascular stiffness is a strong predictor of coronary ischaemic disease, atrial fibrillation and stroke in the general population. Even among individuals without cardiovascular disease, stiffness was positively associated with the risk of developing this disease complex, and integrated with the Framingham risk score improved the level of prediction of cardiovascular disease.

Local determination of carotid arterial stiffness is associated with incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality, particularly in relation to cerebrovascular disease, independent of cardiovascular risk factors, age, gender, blood pressure, glucose metabolism and can be validated as a useful and feasible marker in the comprehensive assessment of geriatric patients. This method has attracted increasing interest in recent times and modern ultrasonographic methods have been developed, fast and easy to use, to determine parameters of elasticity, resistance, augmentation index, arterial compliance and pulse wave velocity. The "eTracking" software was able to quantify vascular distension parameters with high accuracy in real time by automated ultrasonographic tracking of carotid vessel wall motion in two-dimensional mode, with impressive accuracy. There is ample evidence, much of it mentioned in this paper, attesting to the vasodilator character of amiodarone but no studies evaluating the influence of antiarrhythmic treatment with amiodarone on vascular strain parameters.

3. Personal contribution

3.1 Work hypothesis and objectives

The personal contribution of this thesis is the comprehensive evaluation of the non-electrophysiological effects of amiodarone. The work is structured in 3 chapters. In the first chapter clinical, biological and echocardiographic parameters of patients treated with amiodarone compared to other common antiarrhythmic drugs: propafenone, sotalol and flecainide are followed. The study is based on the premise that the frequency of adverse reactions and toxic manifestations of amiodarone are partly due to the administration of this drug to a frail population with multiple comorbidities and associated poly medications. These elements could also explain the higher non-cardiovascular mortality among patients treated with amiodarone identified in some studies.

The second chapter examines the effect of 3-month oral administration of amiodarone in patients with ischaemic heart disease and atrial fibrillation. We followed the impact of the medication on influential cardiovascular risk factors, echocardiographic parameters and inflammatory markers. A novelty in the literature is the evaluation of the impact of amiodarone treatment on carotid local stiffness parameters. Arterial compliance, local pulse wave velocity, carotid parietal vascular pressure-deformation coefficient and carotid stiffness index were assessed.

The last part of the thesis evaluated amiodarone-induced dysthyroidism in the geriatric population, a category of patients with multiple clinical and biological particularities. Epidemiological parameters and predictors of thyroid disease induced by this drug were delineated.

3.2 Study 1 – Profile of patients with atrial fibrillation treated with amiodarone

3.2.1. Introduction

Amiodarone is the most effective drug administered in the rhythm control strategy and in many situations may even be the only pharmacological antiarrhythmic solution. The reluctance to use it is due to frequent adverse reactions, many of them with negative haemodynamic impact. Thus the dropout rate is high, up to 20% of cases. This study aims to profile patients with atrial fibrillation treated with amiodarone and the differences compared to people on other antiarrhythmic therapy (flecainide, propafenone, sotalol), based on the premise that patients treated with amiodarone are carriers of more severe forms of the disease, with an increased risk of cardiovascular complications and a higher degree of frailty.

3.2.2. Materials and method

This study is a retrospective, observational, cohort study, which included 691 patients with a history of persistent or paroxysmal atrial fibrillation who were initiated sinus rhythm maintenance treatment with one of the above mentioned drugs, admitted to the Cardiology, Internal Medicine, Neurology and Geriatrics Departments of the Cluj-Napoca Municipal Hospital between May 2017 and September 2020. Patients with advanced neoplastic diseases, included in palliation programs or with debilitating systemic diseases whose life expectancy was estimated to be less than 1 year from the time of discharge were excluded.

3.2.3. Results and conclusions

This study included a large number of patients with atrial fibrillation on sinus rhythm maintenance therapy with amiodarone, propafenone, sotalol or flecainide. By

multi-modal comparison, the profile of the patient treated with amiodarone found in current medical practice was outlined. Thus: people under treatment with this antiarrhythmic are older, with significant cardiac comorbidities including ischemic heart disease, moderate or severe valvular disease. They are also more often cardiostimulated compared to those on propafenone or flecainide. Patients treated with amiodarone are more frequently dyslipidaemic and hypertensive and are in severe stages of hypertensive disease. One in five people with type II diabetes and atrial fibrillation is treated with amiodarone. Despite the high iatrogenic risk, the rhythm control strategy for patients with COPD and atrial fibrillation mainly uses amiodarone, often the only viable solution. People treated with amiodarone have a lower LVEF and larger left atrial size, characteristics that put them at higher risk of coronary events and cardio-embolic events. They also have a higher hs-CRP level compared to the rest of the antiarrhythmics, a surrogate marker of proinflammatory status and not a negative effect of the antiarrhythmic. Cardiac markers: NT-proBNP and TnT-hs were elevated among patients treated with amiodarone, this observation correlated with higher frequency of heart failure and more severe stages of cardiac disease. The risk of developing coronary artery disease at 10 years is significantly higher among patients on amiodarone and approximately 1 in 5 patients on this antiarrhythmic drug will suffer a heart attack or die at 10 years, with a high risk of death also among younger patients under 65. The percentage is double that of patients treated with flecainide or propafenone and significantly higher than those on sotalol medication. Of all patients with atrial fibrillation on the rhythm control drug strategy, those treated with amiodarone have the highest risk of heart failure mortality at 1 and 3 years. In the absence of effective anticoagulation, individuals in the amiodarone group will have a higher rate of cardio-embolic events, this group is also at risk of bleeding events, thus requiring special attention in current practice. In conclusion the frailty of patients treated with amiodarone is not due to the antiarrhythmic medication used but, on the contrary, the use of amiodarone often remains the only viable solution and is a marker of poor health status.

3.3 Study 2 - Short term amiodarone treatment on inflammatory and cardiac biomarkers in patients with ischaemic heart disease and paroxysmal atrial fibrillation

3.3.1 Introduction

Inflammation maintains the atherogenic process, promotes the development of ischaemic heart disease and may be the trigger for acute coronary syndrome. Inflammation is also involved in the generation or maintenance of supraventricular arrhythmias, so modulation of the inflammatory cascade may be a common target of ischaemic heart disease and atrial fibrillation. Recent data have suggested an anti-

inflammatory effect of amiodarone that may contribute to its antiarrhythmic efficacy. The short-lasting effect of amiodarone on biological and ultrasound parameters and its impact on vascular dynamics remains incompletely explored in the ischemic patient with paroxysmal atrial fibrillation. In this study we aimed to analyze the safety profile of 3-month amiodarone administration in patients with ischemic atrial fibrillation. The impact on biological, electrocardiographic, echocardiographic and carotid local stiffness parameters was determined. Most studies that have examined the impact of amiodarone have been performed on animal models or cell cultures; there is also little data in the literature on the influence of this antiarrhythmic on pro-inflammatory cytokines. This study also aims to evaluate the effect of short-course treatment on the following pro-inflammatory markers: hs-CRP, IL-6, IL-1 β .

3.3.2 Materials and method

This is a prospective, case-control study in which 114 patients with chronic coronary syndrome and atrial fibrillation were evaluated clinically, biologically and imaging between January 2017 and June 2018. In the Amiodarone (A) group, patients were included if they were at least 18 years old, had electrocardiographically proven sinus rhythm at the time of study inclusion, had signed the informed consent and had no contraindications to oral amiodarone therapy, previously documented coronary artery disease or paroxysmal atrial fibrillation.

Patients with contraindications to oral amiodarone treatment, acute or chronic infections, concomitant oral or inhaled corticosteroids, hormone replacement therapy, presence of oncological diseases, severe cognitive dysfunction, severe renal failure, lack of sinus rhythm on ECG tracing at first visit, QTc interval >470 msec were excluded. In the Control group (C), consecutive patients with chronic coronary syndrome and paroxysmal atrial fibrillation with a minimum age of 18 years, electrocardiographically proven sinus rhythm at the time of study inclusion, naive amiodarone and had signed the informed consent were included in the study.

3.3.3 Results and conclusions

Although amiodarone can have many side effects, 3 months after initiation it has a neutral metabolic effect and a very low risk of side effects. Amiodarone administration does not cause increases in markers of inflammation, which makes it safer to administer to patients with chronic coronary syndrome. The combination of amiodarone causes decreased levels of IL-1 β , which calls into question its anti-inflammatory effects. However, the result does not reach statistical significance.

Under treatment with this antiarrhythmic, decreases in serum NT-proBNP values were recorded, changes that may positively influence the prognosis of patients and outline a beneficial cardiological effect of this antiarrhythmic. After 3 months of treatment with amiodarone, reverse atrial remodeling is evident: left atrium volume decreased and A wave of transmitral Doppler flow increased significantly, changes

suggestive of resumption of left atrial mechanical function. Left ventricular ejection fraction remained unchanged during amiodarone treatment, an argument that may justify initiation of this antiarrhythmic in patients with ischemic impaired LVEF. Administered for 3 months, amiodarone leads to decreased isovolumetric relaxation time, suggesting an increase in ventricular performance, albeit subclinical, possibly through antiischemic effect. Amiodarone does not alter the qualitative parameters for estimating RV ejection fraction, thus making it safe to administer in right heart pathology. In people over 60 years of age, amiodarone decreases carotid stiffness index, carotid pressure-deformation coefficient, and local carotid pulse wave velocity. It increases arterial compliance. It exerts no significant vascular effects in young patients.

3.4 Study 3 - Amiodarone-related thyroid dysfunction in elderly

3.4.1 Introduction

The number of people aged over 65 is growing steadily both worldwide and in Romania. This population sample presents significant diagnostic and therapeutic peculiarities. Approximately 44% of men and 57% of elderly women take at least 5 different drugs simultaneously. Thus, frequent drug interactions, physiological decline of renal and hepatic function, gradual increase of QTc and decrease of heart rate with age, and ageing of the predominantly distal conduction system, give the elderly a high risk of iatrogenicity generated by antiarrhythmics and implicitly by amiodarone. This study determined the main epidemiological parameters of patients with amiodarone-induced thyroid dysfunction and predictors of its occurrence in the Romanian geriatric population, so that the management of these individuals can be optimized.

3.4.2 Materials and method

This case-control study included consecutive patients admitted between January 2015 and June 2019 to the Geriatrics and Cardiology clinical wards of the Cluj-Napoca Municipal Hospital, who were administered amiodarone according to the European Society of Cardiology guidelines for the treatment of ventricular arrhythmias, supraventricular arrhythmias, and atrial fibrillation. Patients with concomitant treatment with lithium-based drugs, corticosteroids, estrogens or dopaminergic agonists, advanced neoplastic diseases, patients on palliation or with debilitating systemic diseases, whose life expectancy was estimated to be less than 1 year from the time of discharge, moderate or severe cognitive dysfunction were excluded. The study population was divided into 2 main groups: the geriatric group which included patients over 65 years of age treated with amiodarone and the control group consisting of patients under 65 years of age treated with amiodarone.

3.4.3 Results and conclusions

After 6-12 months of amiodarone treatment, one third of patients over 65 years of age will develop thyroid marker abnormalities, a higher percentage compared to younger people or to the results of previous studies, which may also consider the particularity of the study population. Hyperthyroidism occurs more frequently in the geriatric population compared to younger patients, a result that may be underestimated due to the relatively short follow-up period for amiodarone-induced thyrotoxicosis. Elderly males are more prone to iatrogenic amiodarone-induced thyroid damage. The daily dose of amiodarone is critical in the prevention of dysthyroidism in the geriatric population. The low-dose therapeutic regimen significantly decreases the incidence of thyroid dysfunction while maintaining a satisfactory antiarrhythmic effect. Exceeding the standard dose invariably leads to deregulation of thyroid markers. Due to the large volume of distribution of amiodarone in adipose tissue, elderly people with higher body mass index are at risk of developing amiodarone-induced hypothyroidism. This association does not hold true for younger patients. Type 2 diabetes mellitus is a common condition in older people. The presence of this disease confers an additional risk of amiodarone thyrotoxicity. This can be viewed both through the spectrum of a synergistic harmful effect and as a marker of individual frailty at risk of polypharmacy. The elderly with LVEF below 40% who are given amiodarone are more likely to develop thyroid disease. We cannot establish a direct causal relationship, and this association is not addressed to young patients. Most likely impaired systolic function is a surrogate marker of poor health. Renal insufficiency gives the geriatric patient treated with amiodarone a higher risk of developing thyroid disease. Interference with synthesis and metabolism of thyroid hormones and reduced clearance of associated medication may support this association. The presence of psychotropic drugs in the treatment regimen of the elderly significantly increases the risk of amiodarone thyrotoxicosis.

4. Originality of research and innovative contribution

In this work, more than 1000 individuals on antiarrhythmic therapy were evaluated in order to outline the cardiovascular risk profile of patients on amiodarone therapy and the clinical and biological impact of this medication.

Each study included in this work brings elements of originality and innovative aspects that can be helpful in medical practice. It is the first paper to approach the amiodarone patient through the lens of clinically validated cardiovascular complication prediction scores and demonstrates that the presence of amiodarone in the treatment plan is merely a marker of a fragile population at risk of vascular events.

The profile of the patient treated with amiodarone may account for some of the drug's adverse reactions. Thus, these individuals require special medical attention regarding primary and secondary cardiovascular disease prophylaxis.

This is the first study to evaluate the short-term impact of amiodarone on a well-defined population, namely patients with atrial fibrillation and chronic coronary syndrome. We demonstrated the beneficial effect on reverse atrial remodelling by reducing left atrial volume and improving its contractile strength after 3 months of amiodarone treatment. After thorough literature review, this is the first evaluation of the effect of amiodarone on serum IL-6 and IL-1 β levels in patients with paroxysmal ischemic atrial fibrillation. Also of importance is the first investigation of the impact of amiodarone on carotid stiffness parameters assessed by local carotid pulse wave velocity dynamics.

This is the first work to address the thyrotoxic effect of amiodarone in a geriatric population without thyroid pathology and coming from a non-iodine deficient geographical area of Romania. We identified the profile of the geriatric patient, without thyroid history, at risk of developing amiodarone-induced dysthyroidism. The risk factors identified are useful elements in the management of amiodarone therapy in this category of patients.