
Editorial

Amiodarone and anaesthesia

Sallie Teasdale MD FRCPC, Eugene Downar MD FRCPC

Is there cause for concern when the patient you are asked to anaesthetize is receiving chronic amiodarone therapy? Since 1981, clinical reports in the anaesthetic literature have suggested that there is, but the authors Chassard *et al.* in this issue of the journal report the uneventful anaesthetic management and benign perioperative course of 19 patients, ten of whom have been electively given a cumulative oral dose of 10 g of amiodarone before single valve cardiac surgery.

We are grateful to the authors for demonstrating that patients receiving oral amiodarone can undergo general anaesthesia for cardiac surgery with minor haemodynamic consequences. This is an important message and one that those among us who encounter these patients frequently have also learned, but we do not believe that this negates the possibility of complications. It is unclear whether amiodarone is capable of provoking an idiosyncratic response in a small per cent of patients or if it induces a variable block at the cellular level that some patients can compensate for better than others. The patients studied by Chassard *et al.* were small in number, had received amiodarone for a short period of time and represent a different population from those patients whose ventricles were so stressed, or so ischaemic, that amiodarone was prescribed in a desperate attempt to control a life-threatening arrhythmia after all other antiarrhythmics had failed.

Amiodarone, an iodinated benzofuran derivative, is structurally similar to tri-iodothyronine and, although the exact mechanism of its exceptional antiarrhythmic potency is not clear, produces a moderate non-competitive block of both alpha and beta adrenergic receptors. A bradycardia, independent of beta receptor blockade, develops in a stepwise fashion as a function of time on a constant dose of amiodarone and is thought to be the result of decreased beta receptor density without affecting beta receptor affinity – similar to the effect of hypothyroidism.¹ As there is usually no major alteration in the

patient's thyroid state it is postulated by Singh and others that there may be a direct inhibition of T₃ nuclear binding at the myocardial cellular level.

In contrast to other class I antiarrhythmics (e.g., xylocaine), amiodarone does not exert its effect by disrupting the re-entry excitation pathway but rather by attenuating the initiating factor. In fact, one premature beat may initiate a tachycardia morphologically identical to a ventricular tachycardia that the patient exhibited many years before, but at a slower rate.

In common with the class III antiarrhythmics the major electrophysiological effect of amiodarone is a considerable prolongation of the action potential duration and refractory period in both atrial and ventricular tissue. In addition, both the parent compound and its major metabolite, desethylamiodarone, produce a slight decrease in V_{max} of phase 0 and a decrease in phase 4 depolarization in sinus node tissue. These effects are slow in onset and continue to increase with time and constant dosage. In fact a finite duration of exposure of the myocardium to the drug on a chronic basis, usually five to six weeks, is necessary for optimal effect. Chassard's patients received a moderate dose regimen for only two weeks.

An obvious difference is the pathophysiological state of the patients described. While Chassard's patients received the drug without therapeutic indication for uncomplicated short pump runs (22–91 min), three North American centres^{2–4} reported complications in a total of 18 patients, 15 of whom were receiving amiodarone for drug-resistant recurrent ventricular tachycardia/fibrillation either on an ischaemic basis (12) or before multiple valve replacements (three).

In contrast with the dramatic haemodynamic consequences reported with the intravenous administration of amiodarone, chronic oral therapy has not been proved to depress significantly left ventricular function in man, possibly because of the balancing effect of the after-load reduction and the gradual onset of action. Nonetheless, the fact that it has been shown to depress heart function significantly in patients with an ejection fraction of less than 0.35 when given intravenously,⁵ and to depress dp/dt and LVSWI in animals when given orally over two weeks,⁶ suggests that the potential exists to affect cardiac

Departments of Anaesthesia and Cardiology, Toronto General and Women's College Hospitals, University of Toronto, Toronto, Ontario.

output in sick patients whose maintenance of ventricular function depends on augmented sympathetic drive. The additive effects of the drug's non-competitive beta adrenergic blocking activity with the depressant effects of general anaesthesia, prolonged cardiopulmonary bypass and reperfusion of the cardiopleged heart may tip the balance.

Even more impressive can be the significant vasodilatation effect which, added to the usual decrease in systemic vascular resistance immediately after bypass, can be refractory to vasopressor therapy. Gallagher's case report³ stressed the extreme unresponsiveness of the marked vasodilatation effect, while Van Dyck *et al.*⁷ of Belgium, in their review of 29 patients coming to cardiac surgery, reported a 24 per cent incidence of pacemaker dependency and one fatal vasoplegia.

The magnitude of the electrophysiologic and antiarrhythmic effects are not explained by the pharmacokinetics of the drug or of its active metabolite. Amiodarone is erratically absorbed from the GI tract with a bioavailability ranging from 22–85 per cent. It is almost completely metabolized to several metabolites of which desethylamiodarone, the major one, has actions and pharmacokinetic activity similar to the parent drug. Amiodarone is strongly bound to serum protein and has an average volume of distribution of $66 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. Elimination half-life ranges from 13.7 to 52.6 days. Many studies have shown a poor correlation between the effects of the drug and the tissue or serum levels of either the parent drug or its major metabolite.¹ Consequently, comparisons of blood and tissue levels between studies are not indicative of drug effect.

Complications of life-threatening proportions have been reported with cardiac surgery, but not with non-cardiac surgery or with induction of anaesthesia.⁸ Most have been post-cardio-pulmonary bypass. Tuczu *et al.*⁹ of the Cleveland Clinic reported an increased incidence of low cardiac index, low systemic vascular resistance and respiratory complications requiring prolonged intubation and an increased mortality rate in patients who received chronic oral amiodarone compared with those who received amiodarone postoperatively.

Amiodarone was introduced as an antianginal agent in 1967, as an intravenous antiarrhythmic in 1970 and as an oral antiarrhythmic in 1974. Since this time it has been used freely and successfully in many European centres. It was not until the 1980's, following its introduction to North America, that the considerable toxicity potential of the drug was recognized, albeit often associated with higher than the usual European doses. The adverse reactions of greatest concern are, of course, the potentially fatal ones, and include pneumonitis and pulmonary fibrosis, hepatitis, central nervous system and peripheral neuropathies and

thyroid dysfunction. Of greatest concern to the anaesthetist are those patients with pre-existing pulmonary toxicity. In the multicentre amiodarone toxicity study¹⁰ the actuarial incidence of this complication (by x-ray and PFTs) at three years was 28 per cent and the mortality was 25–33 per cent. Nalos *et al.*¹¹ reported that of four patients with previously diagnosed amiodarone pulmonary toxicity who developed ARDS after cardiothoracic operations, two died of progressive hypoxia.

Other side effects include increasing pacing threshold, failure of pacemaker capture and increase in defibrillation threshold. Also, amiodarone has important pharmacokinetic and pharmacologic interactions with digoxin, propranolol, flecainide, quinidine, warfarin, diltiazem and procainide.

Amiodarone is about 70 per cent effective in most studies while the incidence of withdrawal of the drug as a result of toxic side effects ranges from 5 to 30 per cent. The development of toxicity seems to relate to individual susceptibility and/or a function of the duration of therapy or total cumulative dose.

Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death continues to be a major health problem. Contrary to expectations, arrhythmic suppression with Class I antiarrhythmics is proving to be either deleterious or ineffective. The multi-centre CAST Study¹² has determined beyond question that the use of encainide and flecainide, two Class I antiarrhythmics, after myocardial infarction is associated with a substantial increase in sudden death and total mortality. A recent study from Switzerland¹³ has also shown Class I agents to be ineffective in reducing arrhythmic deaths. By contrast amiodarone therapy resulted in a marked reduction in sudden deaths in the first year after myocardial infarction. The alternative therapies for recurrent ventricular arrhythmias have far less general applicability than drug treatment. Arrhythmia surgery with resection and ablation is restricted to well-selected patients with sustained monomorphic ventricular tachycardia. Implantable automatic defibrillators are expensive, reactive rather than proactive and unattractively bulky. In this context it is likely that anaesthetists will continue to encounter patients on amiodarone therapy for some time to come.

When the indications for amiodarone are life-threatening arrhythmias we do not recommend discontinuation of therapy prior to surgery. Most patients do well. However, in patients scheduled for cardiopulmonary bypass surgery, anaesthetists should stay alert to the possibility of the development of a non-competitive alpha and beta sympathetic blockade necessitating pharmacological doses of inotropes and/or vasopressors and a resistant bradycardia requiring pacing. Until the mechanism of amiodarone's multifaceted effects is understood, we would be

reluctant to recommend amiodarone as prophylaxis for postoperative ventricular arrhythmias in the short-term as these can usually be adequately controlled by less complex antiarrhythmics.

Amiodarone et anesthésie

Doit-on s'inquiéter quand notre patient cédulé sous anesthésie générale reçoit une thérapie chronique à l'amiodarone? Depuis 1981, les études cliniques de la littérature anesthésique ont suggéré qu'on doit l'être. Cependant Chassard *et al.* dans ce numéro du journal rapportent une anesthésie sans problème ainsi qu'une évolution périopératoire bénigne chez 19 patients dont dix ont reçu électivement une dose orale cumulative de 10 gr d'amiodarone avant une chirurgie cardiaque sur une valve unique.

On doit être reconnaissant envers ces auteurs qui ont démontré que les patients recevant de l'amiodarone par voie orale peuvent subir une anesthésie générale pour chirurgie cardiaque avec des conséquences hémodynamiques minimales. Ce message est important et ceux parmi nous qui ont eu de tels patients le savent tout en n'ignorant pas la possibilité omniprésente de complications. Il n'est pas clair si l'amiodarone provoque une idiosyncrasie chez un petit pourcentage de patients ou si'il induit un bloc variable au niveau cellulaire que certains patients tolèrent plus que d'autres. Les patients étudiés par Chassard *et al.* n'étaient pas nombreux, ils ont reçu de l'amiodarone pour une courte période de temps et représentent une population différente de celle qui a un ventricule tellement mis en tension ou tellement ischémique que l'amiodarone a été prescrit en désespoir de cause pour tenter de contrôler une arythmie maligne quand tous les autres anti-arythmiques ont échoué.

L'amiodarone, un dérivé iodé du benzofurane, a une structure similaire à la tri-iodothyronine. Même si le mécanisme de sa puissance anti-arythmique exceptionnelle n'est pas clair, il produit un bloc adrénergique modéré non compétitif des récepteurs alpha et bêta. Une bradycardie, indépendante du blocage des récepteurs bêta, se développe en gradin en fonction du temps avec une dose constante d'amiodarone. Comme dans l'hypothyroïdie, on croit qu'elle est due à une diminution de la densité des récepteurs bêta sans que l'affinité de ces récepteurs soit affectée.¹ Etant donné qu'il n'y a pas habituellement d'altération majeure dans la fonction

thyroïdienne chez ces patients, Singh et autres ont postulé qu'il y aurait une inhibition directe de la liaison nucléaire de T₃ au niveau cellulaire myocardique.

Contrairement aux autres anti-arythmiques de la classe I (e.g., xylocaïne), l'amiodarone n'exerce pas son effet en bloquant la voie d'excitation de la ré-entrée mais en atténuant le facteur déclenchant. En fait, un stimulus prématuré pourrait initier à une fréquence moindre une tachycardie morphologiquement identique à la tachycardie ventriculaire que le patient aurait déjà exhibée plusieurs années auparavant.

Comme les anti-arythmiques de la classe III l'effet électrophysiologique majeur de l'amiodarone est une prolongation considérable de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire tant dans l'oreillette que dans le tissu ventriculaire. En plus, l'amiodarone et son métabolite majeur, la déséthylamiodarone, produisent une diminution légère du V_{max} de la phase 0 et une diminution de la dépolarisation de la phase 4 dans les tissus de nœud sinusal. Ces effets ont un début d'action lent qui augmente avec le temps à un dosage constant. En réalité une durée définie, habituellement cinq à six semaines d'exposition du myocarde lors d'un traitement chronique, est nécessaire pour un effet optimal. Les patients de Chassard ont reçu une dose modérée pour seulement deux semaines.

Aussi une différence est évidente dans l'état pathophysiologique des patients décrits. Alors que les patients de Chassard ont reçu le médicament sans indication thérapeutique pour des CEC non-complicquées et de courte durée (22–91 minutes), trois Centres Nord Américains^{2–4} ont rapporté des complications chez un total de 18 patients, 15 de ceux-là recevaient de l'amiodarone pour des tachycardies ventriculaires récurrentes et fibrillation soit du à l'ischémie (12) ou avant remplacements valvulaires multiples (trois).

Contrastant avec les conséquences hémodynamiques dramatiques rapportées lors de l'administration intraveineuse d'amiodarone, la thérapie orale chronique n'a pas été prouvée comme étant la cause d'une dépression significative de la fonction ventriculaire gauche chez l'homme, possiblement à cause d'un équilibre entre l'effet de diminution de la post-charge et le début d'action graduel. Néanmoins, le fait qu'il a été démontré que l'amiodarone déprime significativement la fonction cardiaque chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 0.35 lorsqu'administrée par voie intraveineuse⁵ et qu'il déprime le dp/dt et le LVSWI chez les animaux ayant reçu de l'amiodarone par voie orale pour deux semaines,⁶ suggère que le débit cardiaque pourrait être affecté chez les patients qui ont une fonction ventriculaire maintenue uniquement grâce à une stimulation sympathique. Les effets additifs de l'action bêta

bloquante non-compétitive du médicament et la dépression créée par l'anesthésie générale, une CEC prolongée et une reperfusion cardiaque post cardioplégie peuvent débalancer cet équilibre.

Plus impressionnante sera aussi la vasodilatation significative qui, lorsqu'ajoutée à la diminution habituelle de la résistance vasculaire systémique immédiatement après CEC, peut être réfractaire aux vasopresseurs. Le cas rapporté par Gallagher³ met l'accent sur l'état de vasodilatation marquée qui ne répond à aucune stimulation, alors que Van Dyck *et al.*⁷ de Belgique, dans leur revue de 29 patients en chirurgie cardiaque, ont rapporté une incidence de 24 pour cent de dépendance sur une pace maker et un cas de vasoplégie fatale.

L'ampleur des effets électrophysiologiques et anti-arythmiques n'est pas expliquée par la pharmacocinétique du médicament ou son métabolite actif. L'amiodarone est absorbée d'une façon erratique du tractus digestif avec une disponibilité biologique entre 22 et 85 pour cent. Il est presque complètement métabolisé en plusieurs métabolites parmi lesquels le plus important est le déséthylamiodarone, qui a des actions et une activité pharmacocinétique similaire à l'amiodarone elle-même. L'amiodarone est fortement liée aux protéines sériques et présente un volume de distribution moyen de $66 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. La demi-vie d'élimination varie de 13.7 à 52.6 jours. Plusieurs études ont démontré une corrélation faible entre les effets du médicament et les niveaux sériques ou tissulaires du médicament ou de son métabolite principal.¹ Par conséquent, des comparaisons avec les niveaux sériques et tissulaires entre les études ne sont pas indicatifs des effets des médicaments.

Des complications mortelles ont été rapportées uniquement lors de la chirurgie cardiaque, aucune n'a été rapportée lors des chirurgies non-cardiaques ou lors de l'induction de l'anesthésie.⁸ La majorité des complications étaient post-CEC. Tuczu *et al.*⁹ de la Cleveland Clinic ont rapporté une augmentation de l'incidence d'un index cardiaque bas, de résistance vasculaire systémique basse, et de complications respiratoires requérant une intubation prolongée ainsi qu'une augmentation du taux de mortalité chez les patients ayant reçu une thérapie orale chronique d'amiodarone comparativement à ceux ayant reçu l'amiodarone en période postopératoire uniquement.

L'amiodarone a été introduit comme agent anti-angineux en 1967, comme anti-arythmique intraveineux en 1970 et comme anti-arythmique oral en 1974. Depuis ce temps, il a été utilisé librement et avec succès dans plusieurs Centres Européens. Ce n'est qu'en 1980 après son introduction en Amérique du Nord que le potentiel considérable de toxicité de ce médicament a été reconnu bien que souvent associé à des doses supérieures aux doses Européennes. Les réactions adverses qui nous

concernent le plus sont de toute évidence celles qui ont un potentiel fatal incluant la pneumonie et la fibrose pulmonaire, l'hépatite, les neuropathies périphériques et centraux et la dysfonction thyroïdienne. Les patients ayant une toxicité pulmonaire pré-existante inquiètent le plus l'anesthésiste. Dans une étude multicentrique sur la toxicité de l'amiodarone¹⁰ l'incidence de cette complication (par RX et TFP) à trois ans était de 28 pour cent et la mortalité de 25–33 pour cent. Nalos *et al.*¹¹ ont rapporté que des quatre patients ayant une toxicité pulmonaire à l'amiodarone préalablement diagnostiquée et qui ont développé un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte après des opérations cardio-thoraciques, deux sont morts d'hypoxie progressive.

D'autres effets secondaires inclus: un seuil croissant de stimulation du pace maker, une difficulté de capture du pace maker et une augmentation dans le seuil de défibrillation. Aussi l'amiodarone présente des interactions importantes au point de vue pharmacocinétique et pharmacologique avec le digoxin, propranolol, flécaïnide, quinidine, warfarine, diltiazem et procainamide.

La majorité des études sur l'amiodarone citent une efficacité d'environ 70 pour cent alors que l'incidence de retrait du médicament à cause des effets secondaires toxiques varie de 5 à 30 pour cent. Le développement de la toxicité apparaît relié à une susceptibilité individuelle et/ou une fonction de la durée du traitement ou de la dose cumulative totale.

L'arythmie ventriculaire et l'arrêt cardiaque soudain demeurent toujours le problème majeur. Contrairement aux attentes, la suppression de l'arythmie par les anti-arythmiques de la classe I est prouvée comme étant soit nuisible, soit inefficace. L'étude multicentrique de CAST¹² a déterminé sans ambiguïté que l'utilisation de l'encainide et le flécaïnide, deux anti-arythmiques de la classe I après l'infarctus du myocarde est associée avec une augmentation substantielle de mort soudaine et de la mortalité en général. Une étude Suisse récente¹³ a aussi démontré que les anti-arythmiques de la classe I sont inefficaces pour diminuer les morts par arythmie. Par contre, la thérapie à l'amiodarone a amené une réduction marquée de la mort soudaine dans la première année après l'infarctus du myocarde. Les thérapies alternatives pour les arythmies ventriculaires récurrentes sont généralement moins applicables que la thérapie pharmacologique. La chirurgie des arythmies par une résection et ablation est indiquée chez certains patients bien sélectionnés présentant une tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue. Les défibrillateurs automatiques implantés sont dispendieux, réactifs plutôt que proactifs et grossièrement non-attractifs. Dans ce contexte il est probable que les anesthésistes continueront à faire face à des patients sous thérapie à l'amiodarone pour les temps à venir.

Lorsque l'amiodarone est prescrite pour des arythmies morbides on ne recommande pas sa discontinuation avant la chirurgie car la majorité des patients s'en tirent bien. Cependant, chez les patients cédulés pour chirurgie avec CEC, les anesthésistes doivent demeurer alertes à la possibilité du développement d'un bloc alpha et bêta non-compétitif nécessitant des doses pharmacologiques d'inotropes et/ou de vasopresseurs et une bradycardie résistante requérant un pace maker. Jusqu'à ce que le mécanisme des différents effets de l'amiodarone soit compris, on ne pourrait recommander son administration prophylactique contre les arythmies ventriculaires post-opératoires car ceux-ci peuvent être habituellement adéquatement contrôlés par des anti-arythmiques moins complexes.

References

- 1 Singh BN, Venkatesh N, Nademanee K, Josephson MA, Kannan R. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; XXXI, 4: 249–80.
- 2 Liberman BA, Teasdale SJ. Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 629–38.
- 3 Gallagher JD, Lieberman RW, Meranze J, Spielman SR, Ellison N. Amiodarone induced complications during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1981; 55: 186–8.
- 4 MacKinnon G, Landymore R, Marble A. Myocardial depressant effects of oral amiodarone and their significance in the surgical management of sustained ventricular tachycardia. *Can J Surg* 1983; 26: 355–7.
- 5 Kosinski EJ, Albin JB, Young E, Lewis SM, Leland OS. Hemodynamic effect of intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1983; 146: 848–56.
- 6 Landymore R, Marble A, MacKinnon G, Leadon R, Gardner M. Effects of oral amiodarone on left ventricular function in dogs: clinical implications for patients with life-threatening ventricular tachycardia. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 141–6.
- 7 Van Dyck M, Baele P, Rennotte MT, Matta A, Dion R, Kestens-Servaye Y. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anaesthesia Belg* 1988; 39: 3–10.
- 8 Elliott PL, Schauble JF, Rogers MC et al. Risk of decompensation during anesthesia in presence of amiodarone. *Circulation* 1983; 68: Supp III 280.
- 9 Tuczu M, Maloney JD, Sangani F et al. Effects of amiodarone therapy on acute post-operative period of cardiac surgical patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 91A.
- 10 Kopelman HA, Horowitz LN. Efficacy and toxicity of amiodarone for treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 355–66.
- 11 Nalos PC, Kass RM, Gang ES, Fishbein MC, Mandel WJ, Peter T. Life threatening post-operative pulmonary complications in patients with previous amiodarone pulmonary toxicity undergoing cardiothoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 904–12.
- 12 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). Investigators' Preliminary Report. Effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–12.
- 13 Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Burckhardt D, Follath F. Improved survival of patients with asymptomatic ventricular arrhythmias after myocardial infarction with amiodarone: a randomized controlled trial. *Circulation Suppl II* 1989; 80: II–119.