



# Kontroversi Penggunaan Amiodaron untuk Terapi *Atrial Fibrillation* pada Penderita Sindrom Wolff-Parkinson-White

**Aaron Tumewu**

Dokter Umum, Kendal, Jawa Tengah, Indonesia

## ABSTRAK

Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW) dikombinasi dengan *atrial fibrillation* (AF) merupakan kondisi yang mengancam nyawa, sehingga dibutuhkan terapi segera. Amiodaron, yang berdasarkan klasifikasi Vaughan-Williams merupakan agen antiaritmia kelas III, memiliki mekanisme kerja mencakup seluruh kelas antiaritmia dan paling sering digunakan dalam terapi terminasi AF. Akan tetapi, pada kondisi sindrom WPW dengan AF, amiodaron dapat memperburuk aritmia hingga menjadi *ventricular fibrillation* (VF) akibat efek kerjanya yang dapat menghambat konduksi di nodus atrioventrikular (AV).

**Kata kunci:** Amiodaron, aritmia, atrial fibrilasi, Wolff-Parkinson-White

## ABSTRACT

Wolff-Parkinson-White (WPW) *syndrome* combined with atrial fibrillation (AF) is a life-threatening condition that needs immediate treatment. Amiodarone, according to Vaughan-Williams classification, is a class III antiarrhythmic with activities of all four antiarrhythmic classes; it is the most common drug used for AF termination. But in AF with WPW syndrome, amiodarone may aggravate the condition into ventricular fibrillation (VF) due to its effect on inhibiting atrioventricular (AV) node conduction. **Aaron Tumewu. Controversies on Amiodarone Use for Atrial Fibrillation in Wolff-Parkinson-White Syndrome**

**Keywords:** Amiodarone, arrhythmia, atrial fibrillation, Wolff-Parkinson-White

## PENDAHULUAN

Amiodaron merupakan agen antiaritmia kelas III dengan efek terapeutik utamanya memperpanjang durasi potensial aksi dan periode refrakter seluruh otot jantung. Amiodaron dianggap sebagai agen antiaritmia yang paling efektif dan diindikasikan pada aritmia atrial dan ventrikel.<sup>1-3</sup> Secara umum, obat ini dianggap memiliki profil keamanan yang tinggi dengan insidens rendah kejadian pro-aritmia dan menjadi obat yang paling sering digunakan dalam terapi AF.<sup>4</sup> Meski demikian, amiodaron memiliki efek samping melibatkan hampir seluruh organ tubuh seperti mata, kulit, saluran cerna, tiroid, jantung, saraf, hepar, hingga paru yang dapat berakibat fatal.<sup>1,4</sup> Efek samping amiodaron cenderung tergantung dosis dan durasi pemakaiannya.<sup>1,4,5</sup>

Pada panduan Resusitasi Kardiopulmoner AHA (2005), amiodaron merupakan agen antiaritmia yang dianjurkan untuk terminasi takikardia ventrikel akibat WPW-AF.<sup>6,7</sup> Akan tetapi, beberapa laporan kasus<sup>8-10</sup>

menyebutkan bahwa penggunaan amiodaron untuk *rate control* pada WPW-AF malah akan memperburuk kondisi aritmianya.<sup>6</sup>

### Farmakokinetik Amiodaron

Amiodaron diabsorpsi lambat, inkomplit, dan bervariasi pada tiap individu, dengan bioavailabilitas sistemik berkisar 35%-65%. Hal ini diduga disebabkan oleh metabolisme CYP3A4 di dinding usus dan juga ekskresi dari saluran cerna yang diperantarai *P-glycoprotein*. Konsentrasi plasma memuncak 3-7 jam setelah dosis oral tunggal. Pada pemberian intravena, waktu puncak konsentrasi serumnya 15 menit pasca-penyuntikan. Mula kerja pasca-pemberian intravena adalah 1-2 jam, sedangkan mula kerja pasca-pemberian oral mencapai 2-3 hari, bahkan hingga 3 minggu. Dosis *loading* akan mengurangi interval waktu mula kerjanya. Amiodaron terikat kuat dengan protein plasma, diperkirakan mencapai 96%.<sup>3,11</sup> Distribusi amiodaron amat kompleks, setidaknya mencakup tiga kompartemen tubuh manusia. Yang pertama adalah kompartemen sentral atau intravaskuler,

pemberian agresif akan segera membuat kompartemen sentral mengalami oversaturasi dalam 24 jam. Kompartemen kedua disebut juga kompartemen perifer mencakup hampir seluruh organ tubuh. Setelah pemberian dosis *loading* amiodaron, kompartemen perifer akan mengalami oversaturasi setelah 5-7 hari. Kompartemen perifer merupakan bagian penting dari distribusi amiodaron karena diduga efek antiaritmia amiodaron bisa tercapai jika kompartemen perifer sudah terisi penuh. Kompartemen terakhir adalah kompartemen jaringan lemak tubuh. Kompartemen ini baru mengalami oversaturasi setelah berbulan-bulan, bahkan mungkin tidak pernah benar-benar tersaturasi penuh. Akibat luasnya kompartemen ketiga ini, dan sifat amiodaron beserta metabolitnya yang lipofilik, volume distribusinya teramat luas dan diduga dapat mencapai hingga 500 L. Konsentrasi tertinggi amiodaron didapatkan pada jaringan paru dan hepar. Kandungan iodine pada amiodaron, disertai efek akumulasi jangka panjangnya dapat menjelaskan munculnya efek samping jangka panjang

**Alamat Korespondensi** email: arxn6080@gmail.com

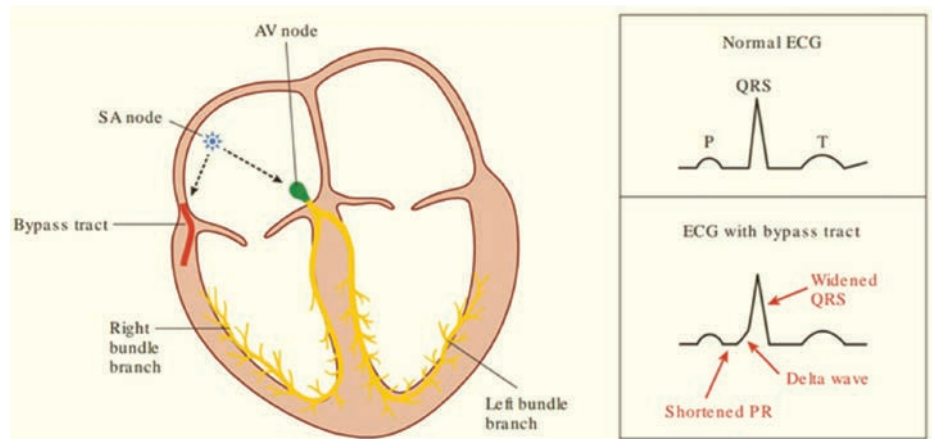


seperti fibrosis paru dan peningkatan enzim hati.<sup>12,13</sup>

Metabolisme lintas pertama di hepar oleh enzim CYP450 akan mengubah amiodaron menjadi *N-desethylamiodaron*, senyawa metabolit aktif dan memiliki efek elektrofisiologis mirip amiodaron. Setelah melalui proses distribusi yang kompleks di atas, obat ini akan melewati berbagai jaras metabolisme dan kemudian mengalami glukuronidasi di hepar dan diekskresikan melalui sistem bilier ke dalam feses. Eliminasi amiodaron secara multifasik, dengan waktu paruh awal 3-10 hari pasca-penghentian obat dan waktu paruh terminal mencapai 26-107 hari. Ekskresi melalui ginjal tidak terlalu berarti, sehingga penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pasien gangguan ginjal, termasuk yang menjalani dialisis. Eliminasi amiodaron dari kompartemen perifer dan kompartemen dalam paling lambat, dapat mencapai 60 hari.<sup>11,13,14</sup>

**Farmakodinamik Amiodaron**

Kerja amiodaron berbeda tergantung saat pemberiannya, akut, atau kronik. Pada pemberian akut, amiodaron akan menghasilkan efek blokade arus masuk natrium (antiaritmia kelas I), arus masuk kalsium (antiaritmia kelas IV), serta efek blokade reseptor alfa dan beta nonselektif (antiaritmia kelas II) yang kemudian akan menghambat eksitabilitas kardiomyosit (**Gambar 1**). Amiodaron akan secara signifikan menghambat durasi potensial aksi di serabut Purkinje, tetapi memperpanjang durasi potensial aksi di sel otot ventrikel. Efek lain pemberian akut adalah penekanan otomatisitas nodus sinoatrial (SA) dan peningkatan masa refrakter nodus AV, sehingga terjadi penekanan fungsi nodus AV. Konduksi impuls di nodus AV akan makin lambat karena efek blokade kanal kalsium dan



**Gambar 1.** Jaras aksesoris yang mengalirkan impuls secara *anterograde* bersamaan dengan jalur konduksi normal dan membentuk gelombang delta di EKG.<sup>2</sup>

reseptor beta.<sup>3,13,15</sup>

Efek kronik paling utama adalah inhibisi arus keluar kalium (antiaritmia kelas III) dan pemanjangan durasi potensial aksi tidak hanya di otot atrial dan ventrikel, tetapi juga di nodus SA dan nodus AV. Pemanjangan durasi potensial aksi ini akan diikuti dengan pemanjangan periode refrakter efektif.<sup>13</sup>

**Kontroversi Penggunaan Amiodaron pada WPW-AF**

Panduan algoritma penanganan takikardi AHA (2005) menganjurkan amiodaron untuk terminasi takikardia ventrikel akibat WPW-AF.<sup>7</sup> Akan tetapi, terdapat beberapa laporan perburukan pasien WPW-AF menjadi VF pasca-infus amiodaron.<sup>8-10</sup> Beberapa studi perburukan aritmia pasien WPW-AF pasca-pemberian amiodaron telah dirangkum oleh Simonian, dkk. (2010)<sup>2,6</sup> (**Tabel**).

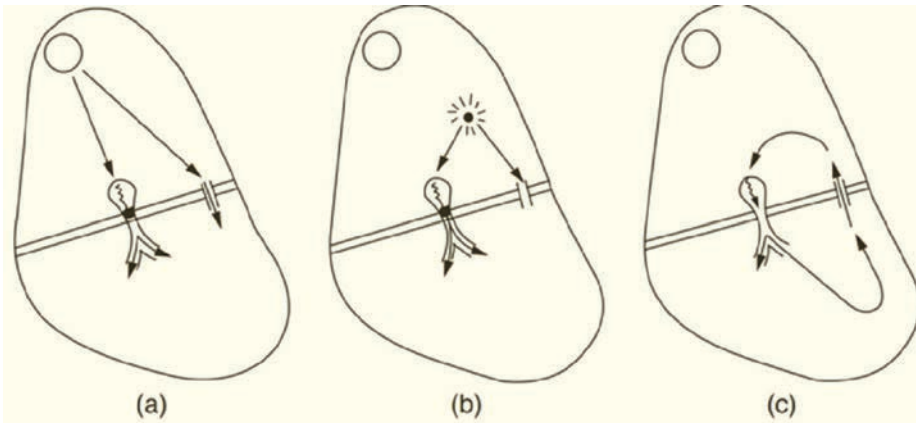
*Randomized controlled trials* (RCT) oleh Freemantle, dkk. (2011) membandingkan efikasi dan tolerabilitas amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol, dan plasebo pada terapi AF atau *atrial flutter*.

Hasilnya menunjukkan bahwa amiodaron memiliki efek terbesar mencegah rekurensi AF (OR= 0,22; 95% CI= 0,16-0,29), tetapi paling mungkin menimbulkan efek samping serius (OR= 2,41; 95% CI= 0,96-6,06) dan penghentian terapi akibat efek samping tersebut (OR= 2,91; 95% CI= 1,66-5,11).<sup>16</sup>

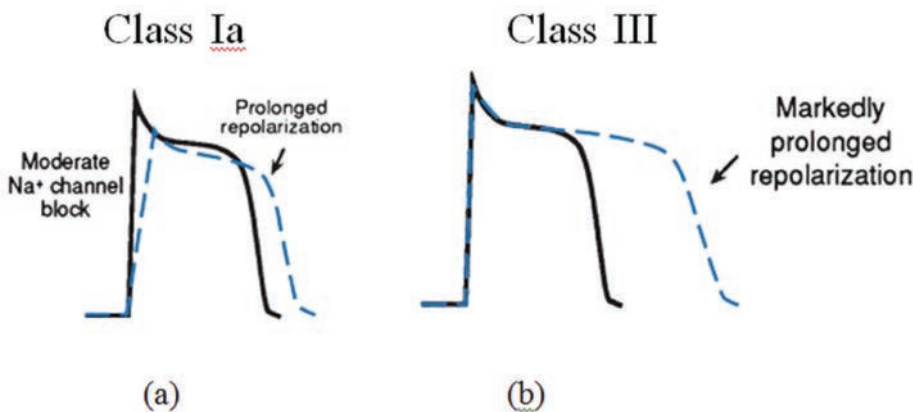
Pada pasien WPW dengan jaras aksesoris yang mampu menghantarkan impuls secara anterograd dan kemudian mengalami AF, aktivasi ventrikel terjadi melalui konduksi kombinasi jaras aksesoris dan nodus AV. Secara umum, jaras aksesoris memiliki periode refrakter lebih pendek dibandingkan nodus AV, sehingga laju ventrikel akan terlampaui cepat jika konduksi impuls ke ventrikel hanya dialirkan melalui jaras aksesoris saja. Oleh karena itu, obat-obat yang bekerja memblokir konduksi nodus AV seperti amiodaron, adenosin, penyekat beta, dan penyekat kanal kalsium seharusnya dihindari karena akan makin melancarkan konduksi impuls melalui jaras aksesoris dan akibatnya timbul fibrilasi ventrikel.<sup>17,18</sup>

**Tabel.** Laporan mengenai perburukan kondisi aritmia pasca-pemberian amiodaron pada pasien AF dengan WPW<sup>6</sup>

Penelitian	Tahun	Dosis Amiodaron	Irama Awal	Hasil
Sheinman, dkk	1982	1200 mg dalam 24 jam	AF, laju ventrikel 130-170 x/menit dengan takikardia kompleks QRS sempit dan lebar	Pemberian amiodaron semakin meningkatkan laju ventrikel, hingga mencapai 230 x/menit
Kappenberger, dkk	1984	600-800 mg/hari	AF yang diinduksi	Laju ventrikel 8 dari 12 pasien tetap cepat pasca-pemberian infus amiodaron dan akhirnya dilakukan ablasinya
Schutzenberger, dkk	1987	5 mg/kg dalam 10 menit	AF, laju ventrikel 140 x/menit dengan kompleks QRS lebar	10 menit pasca-pemberian amiodaron, laju ventrikel meningkat hingga 210 x/menit dan tekanan darah sistolik jatuh hingga 80 mmHg
Boriani, dkk	1996	5 mg/kg dalam 20 menit	QF, laju ventrikel 250 x/menit	Dalam beberapa menit pasca-pemberian bolus amiodaron, pasien jatuh ke kondisi fibrilasi ventrikel. Dilakukan kardioversi 200J pada pasien dan irama sinus kembali muncul



**Gambar 2.** Jaras aksesoris menjadi sirkuit *reentry*. (a) Impuls sinus normal ditransmisikan ke ventrikel melalui 2 jalur yang berbeda. Jaras aksesoris biasanya memiliki periode refrakter lebih panjang dibandingkan dengan sistem kondisi normal, sedangkan nodus AV akan mengalirkan impuls lebih lambat daripada jaras aksesoris sehingga terbentuk sirkuit *reentry* yang ideal. (b) Kompleks atrial prematur yang muncul saat periode refrakter jaras aksesoris akan dialirkan secara lambat melalui nodus AV. (c) Karena aliran impuls melalui nodus AV lambat, jaras aksesoris sudah kembali pulih ketika impuls normal dari nodus AV telah mencapai ventrikel dan impuls akan kembali mengalir ke atrium melalui jaras aksesoris dan menghasilkan sirkuit *reentry* makro.<sup>7</sup>



**Gambar 3.** Efek antiaritmia terhadap potensial aksi sel otot jantung. (a) Antiaritmia kelas Ia bekerja menghambat kanal natrium cepat secara *moderate*, sehingga menurunkan kecepatan depolarisasi fase 0 dan potensial aksi sel, akibatnya periode refrakter sel menjadi panjang. (b) Antiaritmia kelas III secara umum bekerja dengan menghambat arus keluar kalium pada fase 3 repolarisasi sel otot jantung, sehingga potensial aksi sel dan periode refrakternya akan memanjang.<sup>2</sup>

**Perbandingan Efikasi dan Keamanan Amiodaron IV dengan Prokainamid IV pada Takikardia QRS Lebar**

Studi PROCAMIO (2017)<sup>19</sup> membandingkan efikasi amiodaron dan prokainamid pada pasien takikardia kompleks QRS lebar dan kondisi hemodinamik stabil. Diagnosis pasti takikardia, seperti (*ventricular tachycardia*) VT,

takikardia supraventrikular dengan konduksi aberans, dan lain-lain tidak menjadi fokus karena pada kondisi klinis nyata sering sulit membuat diagnosis pasti dan belum ada kriteria EKG untuk menegakkan diagnosis. Studi *multicenter*, acak, dan *open-label*, pada 29 pasien di grup amiodaron (5 mg/kg dalam 20 menit) dan 33 pasien di grup prokainamid

(10 mg/kg dalam 20 menit) menunjukkan bahwa prokainamid lebih aman dan efektif dibandingkan amiodaron pada pasien takikardia kompleks QRS lebar, termasuk pasien dengan kelainan struktur jantung. Studi Marill, dkk. (2006)<sup>20</sup> dan Tomlinson, dkk. (2008)<sup>21</sup> menunjukkan bahwa amiodaron hanya efektif pada 29% kasus VT stabil. Berdasarkan panduan AHA 2014 mengenai manajemen pasien dengan AF, amiodaron dikontraindikasikan untuk terapi AF dengan kondisi pre-eksitasi.<sup>18,22</sup>

**SIMPULAN**

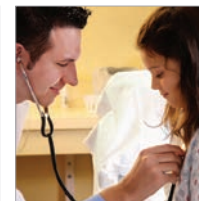
Amiodaron secara umum dapat dianggap sebagai agen antiaritmia dengan spektrum luas karena efikasinya terhadap hampir semua tipe aritmia. Amiodaron sering digunakan sebagai agen antiaritmia untuk mengonversi irama AF menjadi irama sinus terutama pada pasien-pasien dengan kondisi hemodinamik stabil. Walaupun belum dilakukan penelitian dalam skala besar, tetapi beberapa laporan kasus menyatakan bahwa penggunaan amiodaron pada pasien AF dengan kondisi preeksitasi (WPW) akan memicu timbulnya VF.

Pada pasien WPW dengan konduksi anterograd yang disertai AF, ventrikel akan mengalami depolarisasi dari dua tempat, yaitu dari impuls yang menjalar secara normal melalui nodus AV ke serabut Purkinje dan dari impuls yang menjalar melalui jaras aksesoris, sehingga pemberian amiodaron akan memperburuk kondisi aritmianya karena kerja amiodaron yang menghambat konduksi nodus AV, sehingga depolarisasi ventrikel hampir seluruhnya terjadi oleh impuls yang menjalar melalui jaras aksesoris.

Penelitian terkini mengenai manajemen takiaritmia dengan kompleks QRS lebar menunjukkan bahwa penggunaan obat prokainamid lebih superior dibandingkan dengan amiodaron, sehingga mungkin dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana pasien takiaritmia dengan kompleks QRS lebar seperti WPW-AF.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Siddiqui MA, Khan A, Zaka M. A review of structure activity relationship of amiodarone and its derivatives. *Open J Med Chemistr.* 2016;06(02):37-42.
2. Tijunelis MA, Herbert ME. Myth: Intravenous amiodarone is safe in patients with atrial fibrillation and Wolff-Parkinson-White syndrome in the emergency department. *Cjem.* 2005;7(4):262-5.
3. Hrudikova VE, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: Pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect



- and dose/concentration. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia.* 2017;161(2):134-43.
4. Victor CU, Jorge TR, Ignacio FL. Preventing recurrences: Classic and modern antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. *Cardiovasc Pharmacol: Open Access.* 2014;04(01):1-8.
  5. Badshah A, Mirza B, Janjua M, Nair R, Steinman RT, Cotant JF. Amiodarone-induced torsade de pointes in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Hellenic J Cardiol / Hellenike kardiologike epitheoresi.* 2009;50(3):224-6.
  6. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med.* 2010;5(5):421-6.
  7. ECC Committee S, Task forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112(24 Suppl):IV1-203.
  8. Schutzenberger W, Leisch F, Gmeiner R. Enhanced accessory pathway conduction following intravenous amiodarone in atrial fibrillation. A case report. *Internat J Cardiol.* 1987;16(1):93-5.
  9. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, Azzolini U, Sabbatani P, Bronzetti G, et al. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1996;131(6):1214-6.
  10. Sheinman BD, Evans T. Acceleration of ventricular rate by amiodarone in atrial fibrillation associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6347):999-1000.
  11. Miller ZM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 697-8.
  12. Fogoros RN. *Antiarrhythmic drugs a practical guide.* 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publ.; 2007.
  13. Herendael HV, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:465-73.
  14. Regional Center for Poison Control and Prevention Serving Massachusetts and Rhode Island. Amiodarone. *Clin Toxicol Rev.* 2003;25(5):1-4.
  15. Leiria TLL, Mantovani A, Ronsoni RM, Pires LM, Kruse ML, deLima GG. Ventricular fibrillation during amiodarone infusion in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation: A case report. *J Medical Cases.* 2012;3(5):300-3.
  16. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13(3):329-45.
  17. Stewart AM, Greaves K, Bromilow J. Supraventricular tachyarrhythmias and their management in the perioperative period. *Cont Ed in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2015;15(2):90-7.
  18. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071-104.
  19. Ortiz M, Martin A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1329-35.
  20. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, Stair TO, Setnik GS, Ruskin JN. Amiodarone is poorly effective for the acute termination of ventricular tachycardia. *Ann Emerg Med.* 2006;47(3):217-24.
  21. Tomlinson DR, Cherian P, Betts TR, Bashir Y. Intravenous amiodarone for the pharmacological termination of haemodynamically-tolerated sustained ventricular tachycardia: Is bolus dose amiodarone an appropriate first-line treatment? *Emerg Med J.* 2008;25(1):15-8.
  22. Mattu A. IV Amiodarone for WCT: Time to say goodbye? [Internet]. 2016 [cited 2018 15 Feb]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/869433>.