

Il TDM nelle malattie cardiache è “evidence based”?

Romolo M. Dorizzi

Laboratorio Analisi Chimico Cliniche ed Ematologia
Azienda Ospedaliera di Verona

Riassunto

Per monitoraggio dei farmaci, o TDM, si intende la misurazione della concentrazione di farmaci nei liquidi biologici per aiutare la gestione dei pazienti che assumono farmaci per la cura o la prevenzione delle malattie. L'amiodarone è un farmaco anti-aritmico di classe III molto particolare dotato di grande volume di distribuzione, bassa biodisponibilità e lunga emivita. L'emivita del farmaco, a causa del volume di distribuzione molto grande, è di 10-40 giorni dopo una singola somministrazione e può arrivare a 100 giorni in caso di terapia cronica. Anche se la percentuale dei diversi effetti collaterali riportata in letteratura è variabile, è stato stimato che se la terapia è sufficientemente lunga tutti i pazienti trattati presenteranno almeno un effetto collaterale. L'opportunità del TDM dell'amiodarone è ancora controversa. Dopo vent'anni rimangono valide le parole di Latini “l'amiodarone è un farmaco ingannevole, a causa della sua farmacocinetica complessa e dall'indice terapeutico ristretto”.

I glucosidi cardiaci non hanno solamente degli effetti inotropi positivi e questo spiega perché la digossina non causa l'aumento della mortalità segnalato a proposito degli altri farmaci inotropi positivi. Infatti i glucosidi cardiaci presentano un effetto inotropo positivo a dosi elevate, ed effetti neuroumorali più pronunciati a dosi più basse. Gli effetti neuroumorali più rilevanti sono una diminuzione della concentrazione di noradrenalina, di aldosterone e di renina. Secondo i dati raccolti dallo studio del Digitalis Investigation Group (DIG) i pazienti con una concentrazione di digossina compresa tra 0.5 e 0.8 µg/L avevano una mortalità del 6.3% inferiore a quelli trattati con placebo, quelli con concentrazione compresa tra 0.9 e 1.1 µg/L avevano una mortalità non diversa da quelli trattati con placebo, quelli con concentrazione maggiore a 1.2 µg/L avevano una mortalità dell'11.8% più alta di quelli trattati con placebo.

Non possiamo pertanto esimerci dall'associarci alle numerose fonti che raccomandano di limitare il TDM dell'amiodarone agli studi di farmacocinetica, in quanto non può e non deve avere un ruolo nel laboratorio clinico e di adottare come intervallo terapeutico per la digossina quello di 0.5-0.8 µg/L.

Summary

Is TDM evidence based for cardiac disease?

The Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is the assay of drug concentration in biological fluids in order to assist in the management of patients treated for care or disease prevention. Amiodarone is a class III antiarrhythmic drug with very large distribution volume, low bioavailability and long half-life (about 10-40 days after a single administration and even 100 days in long-term therapy). The percentage of the different adverse effects is different according to the different sources but a sufficiently long administration of amiodarone will yield always at least an adverse effect. Today we can underwrite the comment by Latini “amiodarone is a beguiling but frustrating drug, no doubt a reflection of its complex pharmacokinetics and narrow therapeutic index”.

Higher doses of cardiac glucosides exert an inotropic effect, while lower doses exert more pronounced neurohumoral effects (e.g. lowering of norepinephrine, aldosterone and renin concentration). According to the several Digitalis Investigation Group (DIG) related studies the mortality of heart failure patients with serum digoxin concentration (SDC) of 0.5 to 0.8 µg/L was 6.3% lower compared with patients receiving placebo, that of the patients with SDC of 0.9 e 1.1 µg/L was comparable and that of patients with SDC higher than 1.2 µg/L was 11.8% higher.

Therefore we agree with the several sources that recommend to limit amiodarone assay to pharmacokinetics studies and do not use it in clinical laboratory and to adopt the 0.5-0.8 µg/L as therapeutic interval for digoxin since it is more consistent with the conclusions of the most authoritative trials in the field.

Premessa

Per monitoraggio dei farmaci, o TDM, dall'anglosassone Therapeutic Drug Monitoring, si intende la misurazione della concentrazione di farmaci nei liquidi biologici per aiutare la gestione dei pazienti che assumono farmaci per la cura o la prevenzione delle malattie. Nella pratica medica la somministrazione dei farmaci è modificata secondo le caratteristiche del paziente o dalla risposta ottenuta (farmaci antiipertensivi, analgesici ed ipnotici) o da dati di laboratorio (farmaci anti-coagulanti, ipoglicemizzanti, ipocolesterolemizzanti, ormoni tiroidei). Nei casi in cui l'effetto dei farmaci non è apprezzato facilmente (come nella profilassi della mania e della malattia epilettica) ed in quelli in cui gli effetti tossici sono rilevati quando sono diventati irreversibili (come negli antibiotici aminoglicosidici) trova indicazione il TDM anche se deve essere reiterato che non deve costituire il solo elemento sulla base del quale individualizzare la terapia.

Il TDM origina dagli studi di Marshall degli anni 40 sugli antibiotici, da quelli di Buchthal che negli anni '60 dimostrò una relazione tra la concentrazione plasmatica della fenitoina ed il grado di controllo degli episodi comiziali, e da quelli di Bastrup e Schou, che nel 1967 dimostrarono la relazione tra concentrazione plasmatica ed effetto farmacologico del litio.

La pubblicazione all'inizio degli anni 70 dei primi lavori che illustravano l'individualizzazione della terapia mediante TDM e la commercializzazione dei primi metodi immunoenzimatici in fase omogenea davano in pratica a tutti i laboratori clinici la possibilità di misurare molti dei farmaci usati nella pratica medica¹⁻³.

Tuttavia un editoriale di Lancet dedicato al TDM sosteneva già 20 anni fa che gran parte delle richieste di determinazione della concentrazione del farmaco erano dovute al semplice fatto che il paziente assumeva il farmaco⁴.

L'effetto clinico di molti farmaci non cambia molto anche per grosse differenze di concentrazione; tuttavia, in alcuni casi l'effetto è molto sensibile alla concentrazione. La concentrazione in questi farmaci non può essere stimata dalla dose somministrata ma dipende dalla variabilità interindividuale in quel complesso processo che va dal momento in cui il medico prescrive il farmaco al momento in cui il farmaco raggiunge una concentrazione efficace nel sito d'azione. Questi processi riassunti nella Figura 1 possono essere divisi in farmacocinetici (cosa fa l'organismo al farmaco: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e farmacodinamici (cosa fa il far-

maco all'organismo).

Compliance

Il primo punto cruciale della relazione tra dose prescritta ed effetto clinico è l'assunzione da parte del paziente del farmaco esattamente secondo la prescrizione. In generale, i pazienti sono molto motivati sotto questo riguardo nella fase acuta di una malattia grave e debilitante, mentre lo sono molto meno quando la fase acuta è stata superata. Patologie croniche come asma, epilessia, diabete mellito e psicosi maniaco-depressiva costituiscono casi tipici di frequente cattiva compliance da parte del paziente. Il TDM può facilmente rivelare una non-compliance mentre non sempre può rivelare una cattiva compliance⁵.

Farmacocinetica

Biodisponibilità. La biodisponibilità di un farmaco è la frazione che raggiunge il circolo (biodisponibilità = dose che raggiunge il circolo/dose somministrata). Mentre nel farmaco somministrato per via endovenosa la disponibilità è per definizione del 100%, il farmaco somministrato *per os* presenta una notevole variabilità di assorbimento. La biodisponibilità dipende dalle proprietà di dissoluzione (compresse o capsule), dalla somministrazione contemporanea di cibo o di altri farmaci (soprattutto antiacidi ed agenti chelanti) e dalla integrità e dalla funzionalità del tratto gastroenterico (motilità, pH gastrico ed intestinale). La biodisponibilità indica l'entità, non la velocità d'assorbimento di un farmaco. Un farmaco ha una elevata biodisponibilità se viene assorbito lentamente ma completamente.

Distribuzione. Una volta che i farmaci hanno raggiunto il circolo, comincia il processo della distribuzione agli altri compartimenti dell'organismo in modo proporzionale alla solubilità relativa nei lipidi e nell'acqua e alle capacità leganti del farmaco ai tessuti ed alle proteine plasmatiche. I farmaci fortemente legati alle proteine e con scarsa solubilità ai lipidi e legame ai tessuti mostrano una distribuzione minima nei fluidi tissutali. Di converso, elevata solubilità lipidica e forte legame tessutale combinati a ridotto legame con le proteine porteranno ad ampia distribuzione nell'organismo. Il parametro farmacocinetico usato per descrivere la distribuzione di un farmaco è il volume apparente di distribuzione (compartimento necessario per contenere la quantità totale di un farmaco se fosse presente in tutto il compartimento alla stessa concentrazione misurata nel sangue). Se, per esempio, un organismo contiene 1000 mg di un farmaco e la sua concentrazione plasmatica è di 20 mg/L, il volume apparente di distribuzione è di $1000/20 = 50$ L. Si tratta di un concetto teorico e nel caso dei farmaci molto lipofili come l'amiodarone (≈ 100 L) supera di molto il volume del corpo umano.

Il farmaco, dopo avere raggiunto il circolo, ha una fase di distribuzione nel corso della quale la concentrazione raggiunge l'equilibrio in tutti i compartimenti. La durata di questa fase è varia (15 minuti negli antibiotici aminoglicosidici e sei ore nella digossina). In generale il TDM è molto poco utile durante la fase di distribuzione, anche se deve essere valutato se il recettore o il sito di azione per gli effetti clinici o tossici è in contatto con il plasma stesso (lidocaina) o con i tessuti (digossina).

Il volume apparente di distribuzione dei farmaci varia con le caratteristiche del singolo soggetto (corporatura, quota del

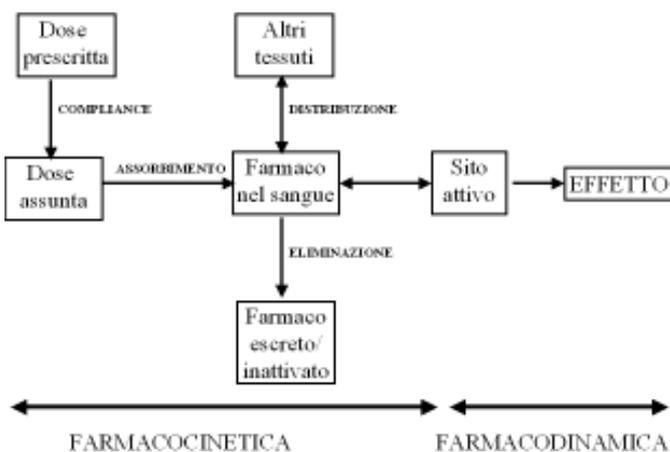


Figura 1. Tappe fondamentali dei processi di farmacocinetica e farmacodinamica

Tabella I. Fattori che influenzano la clearance di un farmaco

Peso corporeo
Area della superficie corporea
Legame proteico
Funzione renale
Funzione epatica
Funzionalità cardiaca

tessuto adiposo, presenza di malattia, presenza di ascite)⁶.

Metabolismo ed escrezione. Una volta che il farmaco è stato completamente distribuito nel suo volume di distribuzione, la concentrazione può essere mantenuta solo se la quantità di farmaco somministrato è uguale a quella perduta. Il farmaco può essere perduto attraverso il metabolismo (in genere epatico) e l'escrezione (in genere renale attraverso le urine o biliare attraverso la bile). Questi due processi sono racchiusi nel parametro farmacocinetico della clearance, che esprime la capacità di un organismo di rimuovere il farmaco. La clearance è espressa in termini di volume teorico di sangue che può essere "purificato" dal farmaco nell'unità di tempo ed è influenzata dai fattori indicati nella Tabella I.

La velocità di eliminazione dei farmaci definiti possedere una cinetica di primo ordine (una percentuale costante del farmaco è rimossa per unità di tempo a qualunque concentrazione del farmaco) è proporzionale alla loro concentrazione. La percentuale di eliminazione per unità di tempo è definita costante di velocità o emivita di eliminazione (tempo richiesto perché la quantità di farmaco nel corpo sia ridotta della metà del suo valore originale).

Legame proteico. I farmaci, analogamente ad altre molecole endogene, sono veicolati in circolo da proteine (di solito albumina e alfa-1 glicoproteina acida) (Tabella II). Si ritiene, anche se non esiste dimostrazione sperimentale, che l'azione di un farmaco ed i processi di metabolismo ed escrezione siano controllati solo dalla forma libera del farmaco mentre la frazione legata alle proteine è inerte. Variazioni nel grado di legame con le proteine nei diversi soggetti portano ad una diversità di frazioni di dose disponibili per escrezione o metabolismo, che risulterà in valori diversi di concentrazione totale del farmaco, mentre la concentrazione di farmaco libero sarà uguale.

Farmacodinamica

Una volta che il farmaco ha raggiunto nel sangue una concentrazione stazionaria, lo steady state, deve ancora determinare il suo effetto a livello di un particolare sito di azione. Lo *steady*

Tabella II. Percentuale di farmaco legato alle proteine

farmaco	% legato a proteine
Litio	0
Gentamicina	< 10
Digossina	20
Amiodarone	22-95
Teofillina	60
Carbamazepina	70-80
Fenitoina	90-94

state può essere raggiunto in tempi diversi ma, una volta raggiunto, riflette la concentrazione a livello del sito di azione. Tuttavia, vi sono delle condizioni (tessuto poco vascolarizzato, sede di infezione poco raggiunta dagli antibiotici) in cui la quantità di sangue che arriva al tessuto è diminuita. La risposta del recettore può essere diminuita anche da condizioni come l'ipopotassiemia o la presenza di farmaci che competono con lo stesso recettore. La variabilità nella farmacodinamica limita fortemente l'utilità del TDM.

I criteri di validità del TDM

I criteri essenziali di un TDM sono riassunti in Tabella III:

Scarsa correlazione tra dose ed effetto (ampia variazione interindividuale farmacocinetica). E' evidente che il TDM non è necessario se la dose somministrata consente di predire l'effetto farmacologico.

Intervallo di concentrazione ristretto tra effetti terapeutici e tossici. In ambito clinico il concetto di indice terapeutico è di scarsa utilità se si intende come il rapporto tra la dose di farmaco che produce tossicità (TD_{50}) o morte (TL_{50}) e la dose che produce l'effetto desiderato nel 50% dei soggetti (ED_{50}). Più utile è il rapporto tra la dose che produce una grave tossicità in una piccola percentuale di soggetti e quella che produce un effetto soddisfacente nella grande maggioranza dei pazienti.

Assenza di marcatori clinici di effetto. I farmaci antiipertensivi ed ipoglicemizzanti producono effetti che possono essere molto facilmente ed accuratamente misurati; in questo caso il TDM non ha alcun ruolo nella cura dei pazienti ma solo in fase di definizione del profilo farmacocinetico del farmaco.

Relazione tra concentrazione plasmatica del farmaco ed effetto. Notevole importanza hanno, per esempio, i metaboliti attivi e la misurazione di un farmaco non è clinicamente utile se una frazione considerevole della sua azione è dovuta ad un suo metabolita che non viene misurato e che si trova in circolo in una concentrazione non definita o molto variabile.

L'importanza della relazione tra concentrazione del farmaco ed effetto risiede nella dimostrazione che intensità e durata della risposta farmacodinamica ad un farmaco deve essere correlata temporalmente alla sua concentrazione a livello del recettore. Il legame del farmaco al recettore deve essere reversibile e la sua azione deve terminare quando il farmaco non è più presente a livello del recettore.

La Tabella IV contiene i farmaci per i quali il TDM è sicuramente utile e quelli per i quali non è stata ancora dimostrata.

Requisiti per un TDM efficace

Perché un TDM possa davvero essere utile al paziente sono necessari:

1. un'indicazione razionale alla richiesta di misurazione
2. un campione corretto
3. un'analisi accurata
4. una corretta interpretazione
5. un intervento appropriato.

Indicazione razionale alla richiesta di misurazione. La frequente mancanza di un'indicazione corretta alla richiesta di analisi rappresenta un problema in tutta la Medicina di Laboratorio ma in modo particolare per il TDM. Quando non è chiara la domanda che è posta al laboratorio, la risposta non potrà che essere di scarsa utilità.

Campione corretto. Il campione deve essere raccolto, tranne nei casi in cui si sospetti un'intossicazione, allo *steady state* della posologia che il paziente sta assumendo in quel momento.

Tabella III. I criteri che rendono valido un TDM

1) Scarsa correlazione tra dose ed effetto
2) Intervallo di concentrazioni ristretto tra effetti tossici e terapeutici
3) Assenza di buoni marcatori clinici di effetto del farmaco
4) Buona correlazione tra concentrazione plasmatica ed effetto
a) Scarsa variabilità farmacodinamica
b) Assenza di metaboliti attivi
5) Azione reversibile a livello del recettore

Tabella IV. Utilità del TDM per alcuni farmaci^{1,6}

Farmaci per i quali è stata dimostrata l'utilità del TDM	Antibiotici aminoglicosidi (Gentamicina/Kanamicina/Tobramicina/Vancomicina) Anticonvulsivanti (Fenitoina/Carbamazepina) Ciclosporina Digossina Litio Teofillina Metotrexate
Farmaci per i quali non è stata dimostrata l'utilità del TDM	Antiarritmici (Amiodarone/Disopiramide/Lidocaina/Procainamide/Chinidina) Anticonvulsivanti (al di fuori di Fenitoina/Carbamazepina)

Poiché il 90% del valore di *steady state* è raggiunto dopo 3.3 emivite del farmaco, il 97% dopo cinque emivite ed il 99% dopo sette emivite, si ritiene che la determinazione debba essere eseguita dopo 3-5 emivite. Anche nel caso della somministrazione per via venosa l'equilibrio tra concentrazione in circolo e nel compartimento tissutale richiede un certo tempo.

Analisi accurata. I metodi impiegati nel laboratorio clinico per la misurazione dei farmaci sono oggi sostanzialmente cromatografici ed immunometrici. Un limite dei metodi immunometrici è quello di impiegare anticorpi che possono riconoscere anche metaboliti del farmaco con nessuna attività biologica o con attività biologica ridotta. Notevole interesse ha suscitato e suscita il caso particolare delle Digoxin-Like Immunoreactive Substances (DLIS), sostanze interferenti di natura non ben precisata rilevate inizialmente nei pazienti affetti da insufficienza renale e successivamente anche in pazienti con epatopatia, nel corso di gravidanza e in neonati prematuri.

Corretta interpretazione. Lo scopo del TDM non dovrebbe essere quello di portare la concentrazione del farmaco circolante all'interno di un determinato intervallo ma quello di migliorare la sintomatologia del paziente. L'intervallo terapeutico deve essere considerato come una indicazione grossolana e molti autori hanno proposto/raccomandato che il limite inferiore sia abolito dato che vi sono evidenze che i farmaci possono essere efficaci in molti pazienti a concentrazione "subterapeutiche" mentre altri richiedono concentrazioni superiori al limite superiore dell'intervallo terapeutico. In generale il TDM non è indicato nel paziente clinicamente stabile che non presenta segni di tossicità se non per avere un valore di base con cui confrontare i risultati successivi.

Intervento. Solo in alcuni casi concentrazioni di farmaco al di sopra del limite superiore dell'intervallo terapeutico in assenza di segni di tossicità richiedono la riduzione della posologia. D'altra parte, la posologia non va aumentata nei pazienti che appaiono sotto controllo e presentano concentrazioni al di sotto dell'intervallo terapeutico; si dovrà eventualmente valutare se necessitano ancora della terapia.

I farmaci antiarritmici

I gruppi principali di farmaci usati in cardiologia sono:

1. farmaci per il trattamento dell'angina
2. farmaci per il trattamento dell'aritmia
3. farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio⁷.

Per l'angina sono usati soprattutto i nitroderivati ed i calcioantagonisti o gli antagonisti beta-adrenergici. Per i farmaci per la terapia delle aritmie, gli antiarritmici, è ancora usata la classificazione in quattro classi derivata da quella proposta da Vaughan Williams (Tabella V)⁸. La classe I comprende i farmaci che bloccano il canale del sodio, la classe II i bloccanti beta-adrenergici (ad esempio il propranololo), la classe III i farmaci che prolungano la ripolarizzazione (ad esempio l'amiodarone), la classe IV i farmaci che bloccano il canale del calcio (ad esempio il verapamile) e i farmaci della classe V, proposta successivamente⁹, alterano la responsività della membrana cellulare (ad esempio la digossina). La classe I è ulteriormente divisa in classe IA (ad esempio la chinidina), IB (ad esempio la lidocaina) e IC (ad esempio la flecainide)¹⁰⁻¹¹. Nello scompenso cardiaco, come vedremo poi più in dettaglio, sono usati i glucosidi cardiaci come la digossina, i diuretici come i tiazidici, e gli inibitori dell'enzima angiotensina convertente come il captopril.

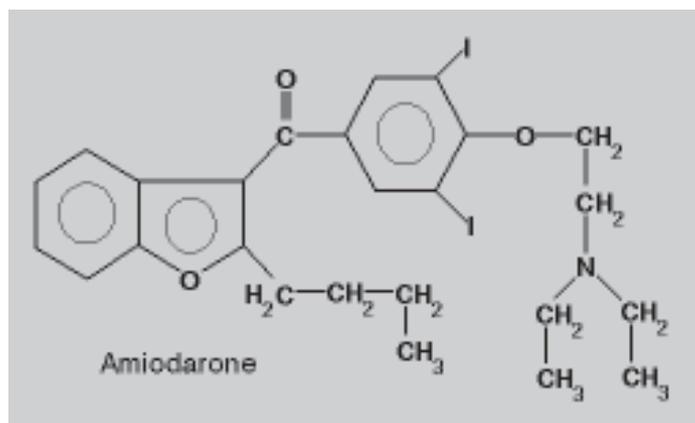


Figura 2. Formula dell'amiodarone

Amiodarone

Uso clinico

L'amiodarone è un derivato del benzofurano (2-butil-3-benzofuranil 4-[2(dietilamino)-etossi]-3,5-diiodofenil metadone, idrocloruro che non è chimicamente correlato a nessun altro antiaritmico¹². Un aspetto importante della sua formula (Figura 2) è la presenza di 2 ioni iodio che rappresentano il 37.3% del peso della molecola.

L'amiodarone idrocloruro è un farmaco anti-aritmico di classe III e prolunga sicuramente il potenziale di azione cardiaco in caso di assunzione cronica. Possiede numerose altre azioni che possono contribuire sia alla sua azione antiaritmica che a quella proaritmica. Queste comprendono un blocco significativo del canale del sodio (azione di classe I anche se non presenta il tipico effetto proaritmico dei farmaci di tipo I, non aumenta la mortalità, non deprime la funzionalità ventricolare e raramente aggrava l'insufficienza cardiaca), una significativa azione antisimpatica di tipo non competitivo (anche senza presentare i tipici effetti collaterali dei beta-bloccanti) e un certo blocco del canale del calcio. L'azione antiaritmica dell'amiodarone sulla ripolarizzazione è conservata in un ambito esteso di frequenze, riduce consistentemente la dispersione del tratto QT e produce raramente *torsade de pointes*¹³⁻¹⁵. In Tabella VI sono illustrate le differenze tra gli effetti della somministrazione endo-

venosa acuta e di quella cronica. Anche se la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso per via orale dell'amiodarone per la terapia delle aritmie ricorrenti recidivanti con pericolo di vita, come la fibrillazione ventricolare e la tachicardia ventricolare con instabilità emodinamica, vi è consenso sul fatto che sia l'antiaritmico di scelta (in combinazione di farmaci come i beta-bloccanti) nei pazienti con tachiaritmia ventricolare con cardiopatia ed alterazioni della funzionalità del ventricolo sinistro. Agisce sul nodo AV quando somministrato per via *ev* e sul tessuto cardiaco attivo elettricamente se somministrato *per os*.

Farmacocinetica.

L'amiodarone è un farmaco molto particolare dotato di ridotta velocità di clearance, grande volume di distribuzione, bassa biodisponibilità e lunga emivita¹³. L'amiodarone è assorbito lentamente dopo somministrazione orale ed il picco è raggiunto dopo 3-7 ore. La bassa disponibilità e la variabilità di questa (tra il 22 e il 95%) sono dovute al fatto che l'amiodarone deve essere dealcolato prima di raggiungere il sistema portale. L'amiodarone in circolo è quasi completamente legato alle proteine e presenta un volume di distribuzione molto grande (62 L/Kg) indicando un'elevata concentrazione in tessuti. Si localizza nel miocardio, dove raggiunge una concentrazione molto maggiore rispetto a quella nel plasma (10-50 volte) e nel tessuto adiposo, fegato e polmoni dove si raggiungono concentrazioni ancora maggiore tanto che, allo steady-state, il coefficiente di partizione con questi tessuti rispetto al plasma può arrivare a valori compresi tra 100 e 1000. E' stato stimato che sono necessari circa 15 g di farmaco per saturare questi grandi depositi. Questi aspetti hanno delle conseguenze cliniche rilevanti (richiedono che la terapia sia iniziata con una dose di carico, il pieno effetto antiaritmico e gli eventuali effetti collaterali compaiono solo dopo tempo ed il tempo di eliminazione dopo l'interruzione della terapia è lungo)¹⁴⁻¹⁵. Secondo Kowey, l'amiodarone comincia ad esprimere i suoi effetti dopo 7-10 giorni (mentre procainamide e chinidina dopo solo 1-2 giorni)¹⁶. La "latenza" terapeutica prima di ottenere la piena soppressione dell'aritmia può richiedere anche un mese o più di terapia e la frequenza cardiaca può abbassarsi anche al quarto o al quinto mese sug-

Tabella V. Classificazione di Vaughan Williams delle azioni dei farmaci antiaritmici

	Farmaco	Azione
Classe I	Chinidina	Blocca il canale del sodio (rallenta la conduzione)
	Procainamide	
	Dispiramide	
	Lidocaina	
	Mexiletina	
	Flecainide	
	Propafenone	
Classe II	Bloccanti recettori beta-adrenergici	Bloccano le azioni delle catecolamine
Classe III	Amiodarone	Prolungano il potenziale di azione e quindi la refrattarietà bloccando il canale del potassio
	Sotalolo	
Classe IV	Verapamile	Bloccano i canali del calcio miocardici
	Diltiazem	

Tabella VI. Azioni elettrofisiologiche e farmacodinamiche della somministrazione ev e orale di amiodarone

Parametro	Amiodarone ev	Amiodarone per os
Frequenza cardiaca	+/-	Riduzione +++
Intervallo QT/QTc	+/-	Allungamento +++
QRS Slow rate	+/-	+/-
Fast rate	+/-	Aumento ++
Conduzione nodo AV	Diminuzione +/-	Diminuzione ++
Periodo Refrattario Effettivo atriale	Aumento +/-	Aumento +++
Periodo Refrattario Effettivo nodo AV	Aumento ++	Aumento +++
Periodo Refrattario Effettivo ventricolare	Aumento +/-	Aumento +++
Blocco beta non competitivo	++	+++
Effetto antiadrenergico netto	++	+++
Effetto inotropo negativo	+	+/-
N-desetilamiodarone	+/-	+++

gerendo una sorta di *building up* degli effetti del farmaco. In generale, più è difficile ottenere il controllo dell'aritmia, più lunga è la latenza dell'effetto e più breve è la persistenza degli effetti¹⁶. La clearance del farmaco comprende la deiodazione ma la via principale di eliminazione è attraverso il metabolismo epatico verso un singolo metabolita principale, il desetilamiodarone, che è dotato di attività anti-aritmica all'incirca identica a quella dell'amiodarone. Le due molecole si accumulano nei diversi organi in modo simile anche se l'amiodarone è più concentrato nel tessuto adiposo e il desetilamiodarone in tutti gli altri organi. L'emivita di eliminazione del metabolita è più lunga di quella dell'amiodarone e nel corso della terapia cronica presenta concentrazioni plasmatiche comprese tra la metà ed il doppio di quella dell'amiodarone. L'amiodarone può inibire il metabolismo epatico ed il rapporto farmaco/metabolita è più alto nel corso di terapia di breve durata. L'emivita del farmaco, a causa del volume di distribuzione molto grande, è di 10-40 giorni dopo una singola somministrazione e può arrivare a 100 giorni in caso di terapia cronica. L'emivita media è stata stimata in circa 50 giorni anche se l'eliminazione del farmaco dopo la sospensione della terapia è bifasica; nei primi 7-14 giorni la concentrazione plasmatica all'incirca si dimezza mentre la successiva eliminazione è molto più lenta. La maggior parte degli autori concordano sostanzialmente con un approccio che comprende una posologia di 1200-1800 mg/die per 1-2 settimane, seguita da 800 mg/die per 2-4 settimane, 600 mg/die per 4 settimane ed una terapia di mantenimento di 200-400 mg/die. E' stato ipotizzato che una iniziale redistribuzione rapida dal compartimento centrale, compreso il cuore, è seguita da una clearance molto più lenta dai compartimenti periferici molto meno perfusi (soprattutto il tessuto adiposo). La posologia del farmaco non deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale poiché l'escrezione attraverso quella via è quasi nulla, mentre deve essere diminuita nei pazienti con insufficienza epatica.

Indicazioni per l'uso.

L'amiodarone è raccomandato come agente anti aritmico di scelta nei pazienti con tachiaritmia ventricolare persistente. Il suo impiego nella prevenzione primaria della morte improvvisa nei pazienti a rischio elevato ha dato risultati controversi.

Una recente metanalisi di 13 studi di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio ha mostrato una lieve riduzione nella mortalità (dal 12.3% al 10.9%; *absolute risk reduction* (ARR): 2.4%; *number needed to treat* (NNT): 42; mentre l'effetto era maggiore nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (dal 24.3% al 19.9%; ARR: 4.4%; NNT: 23)¹⁷. Anche se gli studi proseguono, oggi i defibrillatori impiantabili sono ritenuti più efficaci nel ridurre la mortalità nei pazienti a rischio elevato con precedente infarto del miocardio. Anche se l'FDA non ne ha approvato l'uso, l'amiodarone è raccomandato da numerose *Practice Guidelines* nella fibrillazione atriale. Questa posizione è discussa in quanto, poiché il mantenimento rigido del ritmo sinusale non migliora gli outcome nei pazienti relativamente asintomatici, non è ritenuto da tutti giustificato esporre tali pazienti, soprattutto se assumono anticoagulanti orali, ai numerosi effetti tossici.

Tossicità.

Gli effetti collaterali dell'amiodarone non sono inattesi considerata la complessa struttura e la complessa farmacocinetica del farmaco (Tabella VII). La lunga emivita spiega perchè la tossicità a livello di organo (polmone, tiroide, fegato, occhio, pelle, sistema nervoso) può essere potenzialmente più grave e più difficile da gestire rispetto a quella di altri farmaci ad emivita più breve. Lo spettro di gravità degli effetti collaterali è molto ampio e va da disturbi lievi, che possono essere facilmente tollerati e corretti, ad effetti molto gravi che possono anche non essere corretti dalla sospensione della terapia. Il meccanismo della tossicità è multi-fattoriale e può derivare da accumulo di sostanze come lo iodio o l'amiodarone stesso, dallo sviluppo di una fosfolipidosi secondaria alla inibizione della fosfolipasi, dalla formazione di radicali liberi, da alterazione delle funzioni cellulari e da un danno immunologico. La maggior parte di questi effetti non sono correlati alla posologia, compaiono dopo settimane o mesi di terapia e aumentano di incidenza nel tempo. Anche se la percentuale dei diversi effetti collaterali riportata in letteratura è variabile è stato stimato che, se la terapia è sufficientemente lunga, tutti i pazienti trattati presenteranno almeno un effetto collaterale (Tabella VII).

Tossicità cardiovascolare. I segni di tossicità vascolare comprendono una accentuazione degli effetti elettrofisiologici del farmaco: bradicardia sinusale, anomalie nella conduzione nel

Tabella VII. Organi in cui compaiono effetti tossici dell'amiodarone

Organo	Incidenza (%)	Diagnosi	Terapia
Polmone	1-20	Clinica (tosse); radiografia suggestiva di pneumopatia interstiziale; esami di funzionalità respiratoria	Interruzione terapia; terapia cortisonica;
Tratto gastro-enterico	30 15-50 < 3	Nausea, anoressia, stipsi Aumento di AST e/o ALT di 2 volte Epatite-cirrosi	Ridurre dose Proseguire indagini Considerare interruzione o biopsia
Tiroide	1-32 1-23%	Ipotiroidismo Iperitiroidismo	Tiroxina Cortisone, metimazolo considerare tiroidectomia
Cute	< 10 25-75	Pigmentazione bluastra Fotosensibilizzazione	Terapia locale Terapia locale
Sistema nervoso centrale	3-30	Atassia, parestesie, polineuropatia periferica, disturbi della memoria, tremori	Migliora o scompare con riduzione della posologia
Occhio	< 5 1 90-100%	Visione ad alone Neurite ottica Fotofobia, visione poco nitida, microdepositi	I microdepositi corneali sono sempre presenti; interrompere se compare neurite
Cuore	5 < 1	Bradycardia e blocco AV Proaritmia	Può richiedere pace-maker Può richiedere interruzione
Apparato genito-urinario	< 1	Epididimite e disfunzione erettile	Può risolversi spontaneamente

nodo atrio-ventricolare ed arresto cardiaco; l'azione inotropica negativa può indurre insufficienza cardiaca congestizia e la somministrazione per *ev* può dare ipotensione in circa un terzo dei casi mentre l'azione di aggravamento dell'aritmia che l'amiodarone condivide con tutti gli altri antiaritmici è presente in circa il 3-5% dei casi. Per quanto riguarda questo aspetto è da considerare che i tempi molto lunghi con cui l'amiodarone produce la sua azione possono rendere difficile discriminare tra un'aggravamento dell'aritmia di base del paziente da un effetto tossico¹⁸.

Tossicità polmonare. L'alveolite polmonare rappresenta il più importante effetto collaterale dell'amiodarone; presenta una patogenesi multifattoriale anche se è correlata alla dose e compare più frequentemente nei pazienti con precedente patologia polmonare. L'effetto del farmaco può essere correlato alla natura anfifilica dell'amiodarone che contiene un anello aromatico molto apolare ed una catena polare con un atomo di azoto a carica elevata. Il farmaco si lega ai fosfolipidi (la cui massima sintesi avviene a livello polmonare) ed inibisce la loro degradazione enzimatica, producendo un accumulo nei lisosomi. La tossicità può insorgere nelle prime settimane di terapia con sintomatologia acuta collegata presumibilmente ad una reazione di ipersensibilità al farmaco ed è associata ad un infiltrato eosinofilo polmonare. Più frequentemente compare come reazione ritardata dopo molti mesi di terapia; può essere confusa con insufficienza cardiaca congestizia e polmonite e, se non diagnosticata tempestivamente, può portare ad insufficienza respiratoria e morte. Gli esami di funzionalità respiratoria non sono predittivi di tossicità polmonare poiché sono quasi sempre alterati nei pazienti in terapia con

amiodarone ed il migliore esame di screening è la radiografia del torace che mostra infiltrati diffusi o fibrosi estesa^{19,20}.

Tossicità tiroidea. La formula dell'amiodarone è molto simile a quella della tiroxina e, poiché circa il 10% della molecola è deiodata ogni giorno, si può stimare che nella fase di mantenimento ogni giorno circa 7-21 mg di iodio, una quantità molto maggiore dell'introito ottimale quotidiano di iodio di 50-200 µg, sono resi disponibili. Si verifica quindi una notevole espansione del pool dello iodio e la concentrazione di iodio nel sangue e nelle urine aumenta di 40 volte mentre l'*uptake* e la clearance da parte della tiroide diminuiscono in modo significativo; la dinamica degli ormoni tiroidei si modifica quindi in quasi tutti i pazienti in terapia²¹. L'amiodarone ha infatti numerosi effetti; tra gli altri, riduce la deiodinazione della tiroxina in triiodotironina inibendo la deiodasi ed inibisce l'entrata della tiroxina e della triiodotironina nei tessuti periferici. Più della metà dei pazienti trattati con amiodarone presenta delle alterazioni biochimiche della funzionalità tiroidea:

- aumento di circa il 40% della concentrazione di tiroxina libera dopo 1-4 mesi di terapia; la concentrazione può superare il limite superiore dell'intervallo di riferimento anche senza comportare ipertiroidismo
- diminuzione della concentrazione di triiodotironina
- aumento della concentrazione di *reverse* T3
- aumento transitorio o diminuzione della concentrazione di TSH²².

La maggior parte di questi pazienti rimangono clinicamente eutiroidei e richiedono solamente il monitoraggio della concentrazione di TSH.

Nei pazienti con funzionalità tiroidea stabile prima dell'inizio

della terapia con amiodarone deve essere sospettata una tirotossicosi quando insorgono stintomi (tra i quali non si presenta comunque la tachicardia che è inibita dalla terapia). I dati di laboratorio comprendono un aumento di tiroxina e triiodotironina libere ed una inibizione del TSH²³. La scelta di terapia più appropriata dipende dal tipo di tirotossicosi:

- Tipo I: colpisce pazienti con patologia tiroidea preesistente o latente ed è più frequente in aree a basso introito di iodio. E' causata da tessuto tiroideo funzionante in modo autonomo in risposta allo iodio

- Tipo II: colpisce pazienti senza patologia tiroidea preesistente o latente ed è causata da una tiroidite infiammatoria distruttiva causata dallo iodio o dall'amiodarone stesso²⁴.

Il principale fattore di rischio di sviluppare un ipotiroidismo è la presenza di una malattia autoimmune della tiroide. Mentre la tirotossicosi può comparire in qualunque momento nel corso della terapia e anche dopo la sua interruzione, l'ipotiroidismo compare di rado dopo i primi 18 mesi di terapia. La sintesi dell'ormone tiroideo è inibita per un blocco persistente nella organificazione dello iodio intratiroideo e l'ipotiroidismo potrebbe essere causato da una aumentata sensibilità della tiroide all'azione inibitrice dello iodio sulla sintesi ormonale (il cosiddetto effetto Wolff-Chaikoff). La sintomatologia è scarsa e la diagnosi è fatta sulla base di un aumento del TSH ed una diminuzione della concentrazione della tiroxina libera.

La terapia con amiodarone richiede un monitoraggio regolare della funzionalità epatica e tiroidea, che è riassunto nella Tabella VIII^{25,26}.

Tossicità epatica. Gli enzimi epatici aumentano frequentemente (fino al 96% dei casi) nel corso di terapia anche se tali aumenti sono di rado sintomatici. Il meccanismo della tossicità epatica rimane non chiarito; la sua analogia con la cirrosi alcolica suggerisce un coinvolgimento dei radicali liberi. Poiché l'amiodarone altera il metabolismo dei farmaci P-450, è possibile che la via metabolica sia deviata verso la produzione di tali intermedi tossici. Studi biotici hanno dimostrato inclusioni lamellari lisosomiali nel citoplasma degli epatociti. Posologie basse di amiodarone producono scarsi danni epatici e, con l'eccezione di soggetti particolarmente sensibili all'amiodarone, la tossicità epatica è dose-dipendente. La determinazione dell'ALT è sufficiente per il monitoraggio di base di tale tossicità²⁷.

Tossicità cutanea. La fotosensibilizzazione è comune nel corso della terapia ed i pazienti devono essere informati della neces-

sità di proteggersi dalla luce; la posologia e la concentrazione plasmatica non sono correlate con l'entità del fenomeno. Nei pazienti che si espongono in modo esteso e ripetuto alla luce solare si può verificare una pigmentazione bluastra che si risolve anche molti mesi dopo l'interruzione della terapia.

Tossicità oculare. Depositi oculari bilaterali e simmetrici e dipendenti dalla posologia e dalla durata della terapia sono pressoché costanti. Cominciano con una linea che si dispone orizzontalmente al disotto della metà della cornea che si ispessisce e prende un colore grigio-brunastro anche se di rado la visione viene disturbata o si verifica fotofobia.

In corso di terapia con amiodarone va ridotta l'assunzione di farmaci tra cui la warfarina, la digossina e la fenitoina. Non è chiaro se l'aumento della concentrazione di digossina indotto dall'amiodarone è causato da riduzione della clearance o da aumento della biodisponibilità ma in generale è opportuno dimezzare la posologia di digossina e monitorarne la concentrazione plasmatica fino al raggiungimento della posologia piena dell'amiodarone e di concentrazioni stabili di digossina. L'amiodarone può deprimere i cofattori della coagulazione vitamina K dipendenti aumentando quindi l'effetto anticoagulante della warfarina. Altri effetti su numerosi farmaci sono riassunti in Tabella IX.

Monitoraggio.

L'opportunità del TDM dell'amiodarone è ancora controverso. Dopo vent'anni rimangono valide le parole di Latini "l'amiodarone è un farmaco ingannevole, sicuramente a causa della sua farmacocinetica complessa e dall'indice terapeutico ristretto"¹⁴.

Definizione di un end point terapeutico. Pazienti diversi richiedono delle posologie diverse durante la terapia a lungo termine e gli effetti degli aggiustamenti della terapia sono mascherati dalla clearance lenta del farmaco. L'ottimizzazione del dosaggio rappresenta un lavoro complesso che dura molte settimane nel corso del quale episodi della storia clinica come la tachicardia ventricolare successiva ad un infarto possono modificare drammaticamente la soglia dell'efficacia antiaritmica. Secondo la classica definizione di Michelson e Morganroth un effetto antiaritmico significativo è rappresentato da una riduzione dei complessi ventricolari prematuri di almeno l'83%, delle coppie ventricolari del 75% e delle triplette ventricolari del 65%²⁹.

Evidenza di una relazione concentrazione-effetto. Numerosi autori hanno affrontato questo tema come sintetizzato da Maling²⁹:

Tabella VIII. Esami periodici per il monitoraggio dei pazienti che ricevono amiodarone

Tipo di esame	Quando deve essere eseguito
ALT	Prima di iniziare e ogni 6 mesi
FT4 e TSH	Prima di iniziare e ogni 6 mesi
Creatinina ed elettroliti	Prima di iniziare e ogni 6 mesi
Radiografia torace	Prima di iniziare e ogni anno
Visita oculistica	Prima di iniziare e in caso di sintomi
Esami funzionalità respiratoria	Prima di iniziare e in caso di dispnea senza spiegazioni (soprattutto in presenza di pneumopatie) in caso di anomalie alla radiografia torace
ECG	Prima di iniziare e ogni 3 mesi/ogni anno

Tabella IX. Principali interazioni dell'amiodarone con farmaci

<i>Farmaco</i>	<i>Effetto</i>
Digossina	Aumento della concentrazione e depressione del seno AV
Warfarina	Aumento della concentrazione
Chinidina, procainamide, disopiramide	Aumento della concentrazione
Diltiazem o verapamil	Bradycardia e blocco AV
Beta-bloccanti	Bradycardia e blocco AV
Flecainide	Aumento della concentrazione e dell'azione
Fenitoina	Aumento della concentrazione e dell'azione
Anestetici	Ipotensione
Simvastatina	Aumenta l'incidenza di miopatia quando la posologia di simvastatina è maggiore di 20 mg/die
Sildenafil	Aumenta la concentrazione di sildenafil
Ciclosporina	Aumento della concentrazione e dell'azione

- Mostow *et al.* non hanno trovato una correlazione tra concentrazione del farmaco e frequenza dell'aritmia; concentrazioni superiori a 2 mg/L erano associate ad una riduzione media del 70% nella frequenza dei complessi ventricolari prematuri rispetto a concentrazioni inferiori a 2 mg/L. Gli autori hanno proposto un limite inferiore dell'intervallo terapeutico (2 mg/L) non un limite superiore

- Haffaje *et al.* non hanno trovato differenze di concentrazione né tra pazienti che rispondevano e pazienti che non rispondevano alla terapia né tra quelli che avevano e quelli che non avevano presentato effetti collaterali. 8 dei pazienti che avevano risposto avevano recidivato quando la concentrazione era scesa al di sotto di 1 mg/L; la frequenza di effetti collaterali quando la concentrazione era superiore a 2.5 mg/L non si è ridotta quando è scesa al di sotto di tale concentrazione

- Staubli ha riportato che nessuno dei pazienti da lui studiati ha presentato aritmia a concentrazioni superiori a 1 mg/L e, anche se la comparsa di effetti collaterali non era correlata in modo consistente con la concentrazione del farmaco, ha definito un intervallo terapeutico compreso tra 0.9 e 2.7 mg/L

- Rotmensch *et al.* hanno riportato una recidiva dell'aritmia nel 47% dei pazienti con concentrazione di amiodarone allo *steady state* inferiore a 1 mg/L e solo nel 14% dei pazienti con concentrazione superiore

- Kannan *et al.* ottennero la soppressione di aritmie nel 91% dei bambini e giovani trattati; la concentrazione del farmaco era simile nei due gruppi

- secondo Rosenfeld la concentrazione di amiodarone e desetilamiodarone correlavano poco con le alterazioni elettrocardiografiche e con la comparsa di effetti collaterali nella fase di carico

- il coefficiente di variazione della concentrazione di amiodarone e desetilamiodarone allo *steady state* risulta rispettivamente del 24.2% e del 46.3% ed era 4-5 volte più alto nell'eritrocita impedendo tale monitoraggio come indice della concentrazione di farmaco libero.

Maling concluse quindi che l'intervallo terapeutico ed, in particolare, il limite superiore non erano stati definiti ed esisteva un grande *overlap* tra le concentrazioni associate e quelle non associate ad effetti collaterali. L'evidenza di un intervallo terapeutico compreso tra 1 e 2.5 mg/L era quindi modesta (i pazienti investigati non erano spesso allo *steady state*, la variabi-

lità individuale della concentrazione era grande, il tipo di aritmie trattate era molto eterogeneo). Il TDM dell'amiodarone non era secondo l'autore evidence-based e i pazienti andavano trattati con il minimo dosaggio che otteneva il risultato terapeutico indipendentemente dalla concentrazione circolante²⁸.

L'articolo di Maling rappresentava il tentativo di fare il punto della situazione al 1988 ma la letteratura successiva ha sostanzialmente confermato le sue conclusioni²⁸.

- Secondo Holt la determinazione dell'amiodarone e del suo metabolita rappresenta un utile strumento di ricerca nello studio della farmacocinetica del farmaco ma il volume di distribuzione eccezionalmente grande e la complicata cinetica di distribuzione rendono non utilizzabili le concentrazioni circolanti del farmaco nella pratica clinica²⁹.

- Il gruppo di Maling ha dimostrato in un gruppo di pazienti studiato per almeno 6 mesi che gli effetti collaterali non erano correlati né alla posologia né alla concentrazione plasmatica ed eritrocitaria³⁰.

- Roden riporta che concentrazioni di amiodarone > 0.5-1 mg/L sono state associate a soppressione della aritmia sopraventricolare e ventricolare documentata con il monitoraggio Holter anche se non è nota la concentrazione minima in grado di esercitare un effetto. Riferisce che concentrazioni superiori a 2.5-4 mg/L possono essere associate ad effetti collaterali neurologici e gastro-intestinali³¹.

- Nessuno studio prospettico ha dimostrato che il monitoraggio della concentrazione di amiodarone riduceva l'incidenza di effetti collaterali e la maggior parte degli studi che hanno valutato la tossicità polmonare mostrano una sostanziale sovrapposizione nella concentrazione plasmatica tra i pazienti che tollerano il farmaco e quelli che interrompono la terapia per effetti collaterali o inefficacia. Singh conclude che i dati non supportano il TDM dell'amiodarone per predire l'efficacia o la tossicità della terapia acuta e cronica³².

- Zipes *et al.* concludono che l'intervallo terapeutico è compreso tra 1 e 3.5 mg/L; la concentrazione di mantenimento è compresa tra 0.6 e 2.8 mg/L con una grande variabilità inter-soggetto dopo l'assunzione della stessa posologia; recidive sono comparse quando la concentrazione scendeva sotto 1 mg/L. Esisteva quindi un notevole *overlapping* tra le concentrazioni associate ad azione terapeutica e quelle associate ad effetto tossico³³.

- Giardina mette in guardia contro l'impiego del TDM dell'amiodarone in quanto dimostra che non esiste correlazione tra concentrazione miocardica e concentrazione plasmatica di amiodarone e del suo principale metabolita³⁴.
- Goldschlager *et al.* nelle loro Practical Guidelines concludono che il monitoraggio della concentrazione di amiodarone è di scarsa utilità³⁵.
- Siddoway nelle linee guida per l'uso del farmaco che ha preparato per i medici di famiglia degli Stati Uniti non menziona il TDM³⁶.
- Harris ha riportato solo un correlazione ($r = 0.59$) tra concentrazione di amiodarone e transaminasi anche se la biopsia epatica di due soggetti con elevati enzimi epatici non è risultata significativa³⁷.
- Lo studio multicentrico condotto in Italia nel 1995 ha riportato concentrazioni di amiodarone simili in pazienti responsivi e non al farmaco e non ha trovato una correlazione tra concentrazione e risposta clinica³⁸.
- Escoubet *et al.*, mentre concludono che la concentrazione dell'amiodarone nel plasma è più utile di quella nell'eritrocita dopo la somministrazione acuta di amiodarone, non valutano l'efficacia del monitoraggio nella somministrazione cronica³⁹.

Un aspetto da considerare è che nessuno dei grossi trial clinici che sono stati condotti e i cui risultati sono pubblicati negli anni scorsi sui giornali più autorevoli circa l'impiego dell'amiodarone ha monitorato la concentrazione circolante del farmaco⁴⁰⁻⁴³.

Un recente studio ha indagato l'impiego di farmaci antiaritmici in 5 ospedali giapponesi di importanza nazionale⁴⁴ ed ha dimostrato che il TDM era eseguito solo in 2 ospedali, in un caso nel 26% ed in uno nel 77% dei pazienti trattati e questo conferma la incertezza diffusa anche in quel paese circa il reale significato dell'esame.

Stelfox ha recentemente passato in rassegna 43 articoli che fornivano raccomandazioni specifiche per il monitoraggio ed ha rilevato che nessuna confrontava gli *outcome* dei pazienti gestiti con protocolli diversi. Il monitoraggio era eseguito in modo molto variabile anche per quanto riguarda gli esami di base e questo è stato attribuito al fatto che le raccomandazioni sono legate alle opinioni di esperti più che ad evidenze solide⁴⁵.

Per cercare di arrivare ad una sintesi della letteratura possiamo concludere che noi riteniamo convincenti le ragioni che sono state sostenute per raccomandare di non monitorare la concentrazione dell'amiodarone nella pratica clinica (gli effetti collaterali non sono correlati alla concentrazione nel sangue, alcuni di questi sono legati ad indiosincrasia del singolo paziente ed infine l'intervallo terapeutico è talmente ampio da rendere il concetto di concentrazione ottimale completamente priva di senso)¹⁴.

Altri aspetti sono la rilevanza del problema principale che distoglie l'attenzione del medico e la complessità delle procedure previste dal monitoraggio che possono ostacolare l'organizzazione pratica di questo. Infatti è importante sottolineare le ricadute pratiche di questi aspetti teorici e scientifici. Per esempio, recentemente il Bollettino dei farmaci e delle terapie dell'Associazione dei consumatori inglesi ha diffuso una brochure molto informativa circa l'uso sicuro dell'amiodarone che indica in modo molto puntuale gli accertamenti da eseguire prima di iniziare la terapia e nel corso di questa senza

fare cenno al TDM⁴⁶. Nessun cenno al TDM è contenuto nella Newsletter dell'OMS dedicato ai farmaci⁴⁷ che riprende il comunicato che l'FDA ha imposto alla ditta produttrice dell'amiodarone per mettere in guardia il paziente ed il medico prescrittore nei confronti dei rischi della terapia con amiodarone⁴⁸.

Digossina

Uso clinico.

Classicamente è stata attribuito ai glicosidi cardiaci (digossina, digitossina, uabaina) un effetto inotropo positivo (aumentano la forza e la velocità della contrazione cardiaca) e si attribuiva tale azione ad una inibizione potente ed altamente selettiva della "pompa del sodio", l'enzima adenosina Na^+, K^+ "trifosfatasi". L'inibizione è reversibile e permette al sodio di rimanere nella cellula cardiaca da cui è espulso usando un processo di scambio sodio-calcio che porta ad un aumento del calcio intracellulare (anche del miocita). L'aumento del calcio intracellulare incrementa la forza della contrazione miocardica aumentando la velocità e l'entità dell'accorciamento del sarcomero e quindi della forza di contrazione. L'effetto inotropo si verifica sia sul tessuto miocardico atriale e ventricolare normale che "insufficiente". L'eccessivo aumento della concentrazione del calcio può contribuire alla tossicità della digossina, poiché si possono verificare dei cicli spontanei di rilascio e *reuptake* del calcio che portano a depolarizzazione ed effetti elettrofisiologici tossici. Tuttavia i glicosidi cardiaci non hanno solamente degli effetti inotropi positivi e questo spiega perché la digossina non ha quegli effetti di aumento della mortalità segnalati negli altri farmaci inotropi positivi. Se i glicosidi cardiaci presentano un effetto inotropo positivo a dosi elevate, a dosi più basse hanno effetti neuroormonali più pronunciati. Tra gli effetti neuro-ormonali più rilevanti registriamo una diminuzione della concentrazione di noradrenalina, di aldosterone e di renina. Nell'insufficienza cardiaca la digossina ha di solito una azione simpatico-inibitoria che è stata attribuita alla normalizzazione dei meccanismi inibiti dei barocettori.

La digossina presenta numerose azioni elettrofisiologiche che interessano l'attività del tessuto cardiaco di conduzione; aumenta il tono vagale e diminuisce l'attività del sistema nervoso simpatico prolungando il periodo refrattario e diminuendo la velocità di conduzione nel tessuto atrio-ventricolare. A concentrazioni più elevate può causare bradicardia sinusale, prolungamento della conduzione atrio-ventricolare fino al-

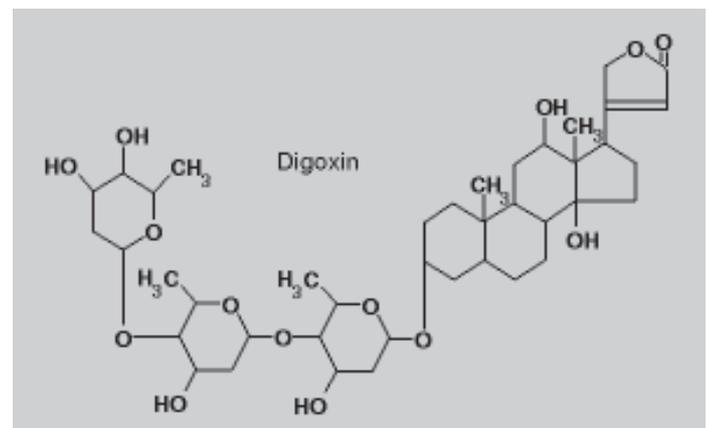


Figura 3. Formula della digossina

l'arresto. La digossina induce diuresi in pazienti con insufficienza cardiaca poiché vasodilatazione e aumentata gittata aumentano l'emodinamica renale, l'inibizione del riassorbimento tubulare del sodio e la secrezione del peptide natriuretico atriale. Digossina e digitossina sono ottenuti in forma cristallina rispettivamente da foglie di *Digitalis lanata* e *Digitalis purpurea* e, mentre la digossina è poco solubile in acqua, cloroformio, etere, etilacetato ed acetone ma solubile in alcol diluito (50%), la digitossina, una molecola non-polare, è più solubile in solventi organici^{1-3,6,7}.

Farmacocinetica.

La biodisponibilità varia nelle diverse formulazioni e va dal 40 al 75% nelle compresse con punte dell'80% nel caso dell'elisir. Le compresse sono assorbite di meno nelle sindromi da malassorbimento ed in pazienti che assumono farmaci che stimolano la motilità come il metoclopramide (Maalox). Dopo somministrazione *er*, la digossina presenta 2 fasi distinte: alfa (o di distribuzione) in cui si equilibra tra compartimento centrale (sangue ed organi ad elevata perfusione come fegato e rene) e periferico (soprattutto muscolature scheletrica e miocardica compresi i recettori per la digossina) e beta (o di eliminazione). Dopo la fase di equilibrio, la concentrazione a livello del tessuto cardiaco è 15-30 volte quella circolante e quindi la concentrazione in circolo prima del completamento di questa fase non è rappresentativa della concentrazione tissutale. L'emivita è di circa 40 ore ma aumenta fino a 100 ore nella insufficienza renale. La concentrazioni steady-state è raggiunta in una settimana (in tre settimane nei pazienti con insufficienza renale) ed i campioni per il TDM devono essere raccolti almeno sei ore dopo la somministrazione. La maggior parte dei pazienti metabolizza meno del 20% della digossina e quindi la presenza di metaboliti attivi è di solito poco importante. Una minoranza dei pazienti metabolizza più della metà della digossina producendo anche dei metaboliti attivi (questo potrebbe spiegare alcuni dei casi di intossicazione digitalica con concentrazioni del farmaco all'interno dell'intervallo terapeutico). Una quota minore di digossina è legata alle proteine e variazioni del legame proteico non hanno rilevanza clinica mentre circa il 95% della digitossina è legata alle proteine⁴⁹⁻⁵¹.

Effetti clinici.

Insufficienza cardiaca. Il ruolo della digossina nell'insufficienza cardiaca è stato chiarito da alcuni trial clinici condotti nel corso degli anni 90. Il più importante è quello del (DIG) che ha coinvolto 7788 pazienti in ritmo sinusale e in gran parte trattati anche con diuretici e beta-bloccanti^{52,53}. I pazienti sono stati randomizzati e 3397 sono stati trattati con digossina alla posologia mediana di 0.25 mg/die e 3403 con placebo e sono stati monitorati per 37 mesi. La terapia con digossina non ha avuto effetto sulla mortalità ma ha ridotto i ricoveri sia complessivi sia per insufficienza cardiaca. I benefici della digossina tendevano ad essere maggiori nei pazienti più gravi (frazione di eiezione più bassa, cardiomegalia maggiore e classe NYHA più alta). Conclusioni simili sono state raggiunte anche da studi più piccoli e più brevi che sono andati a monitorare gli effetti della sospensione della terapia con digossina: il PROVED (Prospective Randomized study of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin) e il RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of

Angiotensin Converting Enzyme). Nei due studi la sospensione della terapia con digossina era associata a declino nella capacità di esercizio, deterioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro e aumento del rischio di ricovero per peggioramento della insufficienza cardiaca.

I risultati di questi studi hanno drammaticamente influenzato le nozioni relative al ruolo della digossina in clinica ma interessano profondamente anche il TDM di questo farmaco modificando le opinioni tradizionali.

Il TDM della digossina prima del DIG.

Secondo la letteratura i segni di tossicità della digossina (nausea, vomito, diarrea, bradicardia, visione confusa, visione colorata in verde e giallo, poliuria, incontinenza, convulsioni) sono frequenti ed erano stati stimati arrivare al 20% e possono essere gravi ed arrivare a sincope e morte. Si possono verificare numerosi disturbi del ritmo e della conduzione (extrasistoli ventricolari e blocco atrio-ventricolare di primo e di secondo grado). Si riteneva che fosse difficile rilevare effetti terapeutici a concentrazioni inferiori a 0.8 µg/L (1 nmol/L) mentre effetti tossici fossero molto frequenti a concentrazioni superiori a 3.0 µg/L (3.8 nmol/L). Anche se l'intervallo terapeutico era (ed è) di solito compreso tra 0.8 e 2.0 µg/L (1-2.6 nmol/L), in alcuni pazienti si possono ottenere risultati molto buoni anche con concentrazioni superiori (ricercando attentamente la presenza di segni di tossicità).

E' frequente l'effetto complicante della ipopotassiemia causata dalla somministrazione di diuretici; in presenza di ipopotassiemia si può avere un'intossicazione digitalica a concentrazioni "terapeutiche". Cause meno frequenti di aumento della sensibilità dei tessuti alla digitale sono l'ipercalcemia, l'ipomagnesiemia e l'ipotiroidismo (mentre l'ipertiroidismo la diminuisce). Alcuni gruppi di pazienti (neonati, donne in gravidanza e pazienti con insufficienza epatica) presentano delle sostanze, le Digoxin Like Immunoreactive Substances che reagiscono con gli anticorpi usati da alcune metodiche rendendo inaffidabili le determinazioni.

Le indicazioni corrette per il TDM della digossina erano state quindi limitate a:

- cattiva risposta iniziale al trattamento (ovvero quando si registra un peggioramento delle condizioni dopo una iniziale buona risposta)
- conferma di diagnosi di intossicazione digitalica. L'esame clinico rimane sempre il mezzo più importante per diagnosticare una tossicità e la somministrazione del farmaco deve essere interrotta quando l'intossicazione è fortemente sospettata. La richiesta in emergenza della determinazione di digossina è di rado giustificata. Quando è sospettata un'intossicazione di digitale va sempre misurato anche il potassio
- difficoltà di raccolta di una anamnesi farmacologica corretta. E' problema frequente negli anziani.
- continuazione della terapia. Se un paziente in terapia protratta ha una concentrazione di digossina inferiore a 0.8 mg/L (1.0 nmol/L) non vedrà deteriorate le sue condizioni in caso di interruzione della terapia
- variazioni della funzionalità renale o variazioni nella somministrazione di farmaci interferenti come verapamil e chinidina.

Il TDM della digossina dopo il DIG.

I dati raccolti dallo studio del DIG sono stati rianalizzati ed

hanno portato a conclusioni che interessano anche il laboratorio in quanto sostanziano l'opinione che la concentrazione ottimale di digossina degli uomini (nelle donne secondo Rathore la terapia con digossina era addirittura associata ad un aumento della mortalità)⁵⁵ con insufficienza cardiaca fosse più bassa rispetto a quella tradizionalmente accettata e precisamente è compresa tra 0.5 e 0.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ ⁵⁴. I dati sono davvero suggestivi:

- i pazienti con una concentrazione di digossina compresa tra 0.5 e 0.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ avevano una mortalità del 6.3% inferiore a quelli trattati con placebo

- quelli con concentrazione compresa tra 0.9 e 1.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ avevano una mortalità non diversa da quelli trattati con placebo

- quelli con concentrazione maggiore a 1.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ avevano una mortalità dell'11.8% più alta di quelli trattati con placebo

Questo studio è stato estesamente ripreso, dibattuto e sostanzialmente confermato con l'eccezione dell'effetto negativo della digossina nella donna che non è stato recentemente confermato da una ricerca eseguita sui dati dello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)⁵⁶.

Probabilmente la migliore conclusione dal punto di vista pratico è quella contenuta nell'editoriale di Ruelaz *et al.*⁵⁷ secondo cui:

- concentrazioni superiori a 1.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ devono essere considerate tossiche

- la concentrazione ideale di digossina deve essere compresa tra 0.5 e 1 $\mu\text{g}/\text{L}$

- la concentrazione di digossina non deve mai superare 1.3 $\mu\text{g}/\text{L}$

- la posologia iniziale nella maggior parte dei casi deve essere di 0.25 mg/die e la concentrazione di digossina deve essere misurata dopo 5 giorni

- se la clearance della creatinina è diminuita, la posologia deve essere diminuita: a valori di 60-89 mL/min la posologia va abbassata a 0.125 mg con controllo della digossina dopo 5 giorni; a valori di clearance della creatinina compresa tra 30-59 mL/min la posologia va abbassata a 0.125 mg ogni 2 giorni con controllo della digossina dopo 4 giorni; la digossina va usata con grandissima cautela a valori di clearance più bassa.

Anche se questi dati non sono consistenti con la pratica della maggior parte dei laboratori clinici per quanto riguarda l'intervallo terapeutico impiegato per la digossina, sono coerenti con numerosissime segnalazioni che nell'ultimo quarto di secolo sono provenute da tutto il mondo⁵⁸⁻⁷⁴.

Le implicazioni nella pratica clinica di tale dibattito della definizione di intervalli terapeutici e nella refertazione sono evidenti. Nelle figure 4 e 5 sono mostrati i risultati di tutte le determinazioni della concentrazione di amiodarone eseguite nel Laboratorio dell'Azienda Ospedaliera di Verona nel I semestre del 2000 e II semestre del 2004. E' molto evidente che l'andamento delle concentrazioni misurate è molto diverso; se consideriamo l'intervallo terapeutico usato dal laboratorio, solo l'8% dei risultati rientrava in esso *vs* l'88% se consideriamo l'intervallo raccomandato dalla letteratura più recente. Nel corso del 2004 la percentuale sale al 23% se valutata con l'intervallo del laboratorio ma cala al 55% se consideriamo quello proposto più recentemente e più accreditato. Per quanto riguarda la digossina: se consideriamo l'intervallo terapeutico indicato dal laboratorio l'86.9% dei risultati rientrava in esso *vs* il 36.2% se consideriamo l'intervallo raccomandato dalla

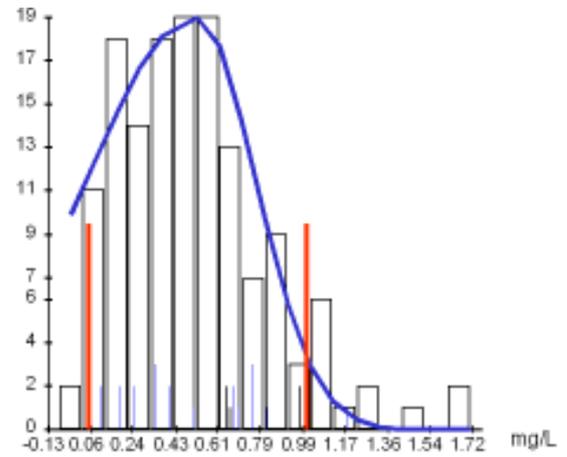


Figura 4. Risultati della determinazione di amiodarone ottenuti nel I semestre 2000 presso il Laboratorio Analisi dell'OCM

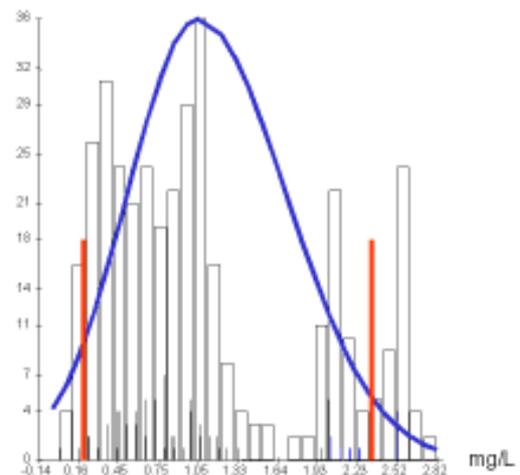


Figura 5. Risultati della determinazione di amiodarone ottenuti nel 2004 presso il Laboratorio Analisi dell'OCM dell'Azienda Ospedaliera di Verona

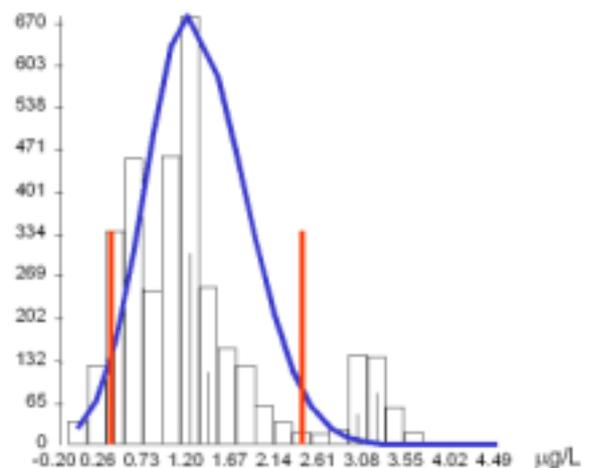


Figura 6. Risultati della determinazione di digossina ottenuti nel II semestre 2004 presso il Laboratorio Analisi dell'OCM dell'Azienda Ospedaliera di Verona

letteratura più recente. Nel II semestre del 2004, la percentuale scende lievemente al 76.8% se valutati con l'intervallo del laboratorio e del 32.5% se consideriamo le indicazioni più recenti (Fig. 6).

Appare a nostro avviso rimarchevole come il lavoro teorico e pratico che i clinici ed i laboratoristi a livello internazionale hanno condotto su due farmaci così diversi come digossina ed amiodarone che ha portato a conclusioni e raccomandazioni così evidence based abbia scalfito così poco la pratica clinica di un Ospedale Universitario. Sembra quasi che non solo il laboratorio non usa intervalli terapeutici evidence based ma addirittura induce un uso dei farmaci non coerente con quanto sostenuto dagli orientamenti clinici più recenti.

Non possiamo pertanto esimerci dall'associarci alle numerose fonti che raccomandano di limitare il TDM dell'amiodarone agli studi di farmacocinetica in quanto non può e non deve avere un ruolo nel laboratorio clinico e di adottare come intervallo terapeutico per la digossina quello di 0.5-0.8 µg/L⁷⁵⁻⁸¹. Il nostro appello di 10 anni fa commentando dati che avevamo ottenuto nella determinazione della chinidina (il 90% delle determinazioni in 4 laboratori del Veneto aveva prodotto risultati più bassi del limite inferiore dell'intervallo di riferimento senza nessun risultato "tossico") rimane valido. E' professionalmente ed economicamente urgente eliminare gli esami di laboratorio di cui non è stata provata la validità e i medici di laboratorio devono guidare lo sforzo per fermare "la tragedia di produrre numeri non interpretabili e clinicamente irrilevanti" (e fuorvianti)⁸².

Bibliografia

- Hallworth M, Capps N. Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Biochemistry. London: ACB Venture; 1993.
- National Academy of Clinical Biochemistry. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring Services. Washington: NACB; 1999.
- Pesce A, Kasdan L. Laboratory Medicine Version 3.11. Chicago: Pesce Kaplan Publ.; 1998.
- Editorial. What therapeutic drugs should be monitored? *Lancet* 1985; 2(8450):309-10.
- Miura T, Kojima R, Mizutani M, Shiga Y, Takasu F, Suzuki Y. Effect of digoxin noncompliance on hospitalisation and mortality in patients with heart failure in long-term therapy: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:77-83.
- Dorizzi RM. Monitoraggio dei farmaci. In: Pigoli G, ed. Gli esami di laboratorio: prescrizione e interpretazione. Torino: UTET; 2002. p. 477-94.
- Valdes R, Jr, Jortani SA, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *Clin Chem* 1998; 44:1096-109.
- Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sondoe E, Flensted-Jensen E, Olsen EH, eds. Symposium on cardiac arrhythmias. Amsterdam: Elsevier; 1970. p.449-501.
- Kay G, Bublen RS. Pharmacologic treatment of arrhythmias. In: Kay G, Bublen RS, eds. Symposium on cardiac arrhythmias. Gaithersburg MD. Aspen Publ.; 1991. p.73-98.
- Capucci A, Aschieri D. Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl H):H8-18.
- Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:307-19.
- Physicians' desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company 1996.
- Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122:689-700.
- Latini R, Maggioni AP, Cavalli A. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18:91-103.
- Oates JA, Wood AJJ. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316:455-66.
- Kowey PR. Pharmacological effects of antiarrhythmic drug. *Arch Intern Med* 1998; 158:325-32.
- Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:791-8.
- Heger JJ. Relationship between amiodarone dosage, drug concentrations and adverse side effects. *Am Heart J* 1983; 106:931-5.
- Jessurun GAJ, Boersma WG, Crijns HJGM. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Drug Safety* 1998; 18:339-44.
- Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JS. Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med* 1998; 24:626-30.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126:63-73.
- Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:588-95.
- Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Clev Clin J Med* 2003; 70:624-31.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Rev* 2001; 22:240-54.
- Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone. *Heart* 1998; 79:121-7.
- Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76:133-40.
- Pollak PT, Shafer SL. Use of population modelling to define rational monitoring of Amiodarone hepatic effect. *Clin Pharmacol* 2004; 75:342-51.
- Maling T. Amiodarone therapeutic plasma concentration monitoring. *Clin Pharmacokinetics* 1988;14:321-4.
- Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106:840-7.
- Maling TJB, Siebers RWL, Burgess CD, Taylor C, Purdie G. Individual variability of amiodarone distribution in plasma and erythrocytes: implications from therapeutic monitoring. *Ther Drug Mon* 1989; 11:121-6.
- Roden DM. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72:45F-50F.
- Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20:608-18.
- Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:1059-71.

34. Giardina EG, Schneider M, Barr ML. Myocardial amiodarone and desethylamiodarone concentrations in patients undergoing cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:943-7.
35. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshanky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000; 160:1741-8.
36. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Family Physician* 2003; 68:2189-96.
37. Harris L, McKenna W, Rowland E, Krikler DM. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106:916-23.
38. Collaborative Group for amiodarone evaluation. Multi-center controlled observation of a low dose regimen of amiodarone for treatment of severe ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1984; 53:1564-69.
39. Escoubet B, Jaillon P, Berger Y, Commin P, Meneaschè P, Piwnica A, *et al.* Amiodarone and N-desethylamiodarone concentrations in plasma, red blood cells, and myocardium after a single oral dose: relation to hemodynamic effects in surgical patients. *Am Heart J* 1986; 111:280-5.
40. Roy D, Talajc M, Dorian P, Connolly, Eisenberg MJ, Green M, *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342:913-20.
41. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Arch Intern Med* 2003; 163:777-85.
42. Amiodarone Trials Meta-analysis investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
43. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, *et al.* Preoperative amiodarone ad prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337:1785-91.
44. Takada M, Goto T, Kotake T, Saito M, Kawato N, Nakai M, *et al.* Appropriate dosing of antiarrhythmic drugs in Japan requires therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:5-12.
45. Stelfox HT. Monitoring amiodarone's toxicities; recommendations, evidence, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:110-22.
46. Anonimo. Using oral amiodarone safely. *Dtb* 2003; 41(2):1-4.
47. Anonimo. Amiodarone. WHO pharmaceutical newsletter 2005; 1:1.
48. Anonimo. Cordarone. Medication guide. Wyeth Philadelphia, USA 2004.
49. Aronson JK, Hardman M. ABC of monitoring drug therapy: digoxin. *BMJ* 1992; 305:1149-52.
50. Eichorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Progr Cardiol Dis* 2002; 44:251-66.
51. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999; 99:1265-70.
52. Digitalis Investigative Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997 ;336:525-33.
53. Packer M. End of the oldest controversy in medicine. Are we ready to conclude the debate on digitalis? *N Engl J Med* 1997; 336:575-6.
54. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-11.
55. Domanski M, Fleg J, Bristow M, Knox S. The effects of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail* 2005; 11:86-9.
56. Rathore SA, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
57. Ruelaz RA, Rahimtoola SH. Was it digoxin toxicity?....very likely. *J Card Fail* 2005; 11:87-90.
58. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 1970; 49:2377-86.
59. Rahimtoola SH, Gunnar RM. Digitalis in acute myocardial infarction: help or hazard? *Ann Intern Med* 1975; 82:234-40.
60. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in heart failure. *Circulation* 2004; 109:2942-6.
61. Rahimtoola SH, Tak T. The use of digitalis in heart failure. *Curr Prob Cardiol* 1996; 21:781-856.
62. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, *et al.* ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 2101-13.
63. Adams KF Jr, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young TB. Clinical benefits of low serum digoxin concentration in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:946-53.
64. Cayley WE. Digoxin in chronic heart failure. *Fam Practice* 2004; 21:469-72.
65. Li-Saw-Hee, Lip GYH. Digoxin revisited. *Q J Med* 1998; 91:259-64.
66. Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004; 109:2959-64.
67. Campbell TJ, MacDonald PS. Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias. *Fam Practice* 2004; 21:469-72.
68. Haji SA, Movahed A. Update on digoxin therapy in congestive heart failure. *Am Fam Physician* 2000; 62:409-16.
69. Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB, LaPointe NMA, Dunham GD, Cooper AA, *et al.* Digoxin toxicity. *Arch Intern Med* 1998; 158:2444-9.
70. Canas F, Tanasijevic MJ, Ma'luf N, Bates DW. Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring. *Arch Intern Med* 1999; 159:363-8.
71. Mordasini MR, Krahenbul S, Schlienger RG. Appropriateness of digoxin level monitoring. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:506-12.
72. Sidwell A, Barclay M, Begg E, Moore G. Digoxin therapeutic drug monitoring: a n audit and review. *NZ Med J* 2003; 116:1187.
73. Barclay M, Begg E. The practice of digoxin therapeutic drug monitoring. *NZ Med J* 2003; 116:1187.
74. Galanter WL, Polikaitis A, Di Domenico R. A trial of automated safety alerts for inpatients digoxin use with computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2004; 11:270-7.

75. Van Veldhuisen D, De Graeff PA, Remme WJ, Lie KI. Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm: new features of an old drug? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:813-9.
76. Riaz K, Forker AD. Digoxin use in congestive heart failure. *Drugs* 1998; 55:747-58.
77. Li Wan Po A, Kendall MJ. Optimizing digoxin dosage: the long winding road. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28:347-8.
78. Majumdar SR, McAlister FA, Cree M, Chang WC, Packer M, Armstrong PW, *et al*. Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with congestive heart failure already receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Clin Therapeutics* 2004; 26:694-703.
79. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JVD. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiac Fail* 2004; 10:155-64.
80. Yan AT, Yan RT, Liu PP. Narrative review: pharmacotherapy for chronic heart failure: evidence from recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2005; 142-45.
81. Rich MW. Office management of heart failure in the elderly. *Am J Med* 2005; 118:342-8.
82. Dorizzi RM, Dall'Olio G, Caputo M. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *JAMA*. 1996; 275:757-8.