

# Amiodarone: farmacologia clinica

Alessandro Mugelli

Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica "Mario Aiazzi Mancini", Università degli Studi, Firenze

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 10S-16S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Alessandro Mugelli

Dipartimento di  
Farmacologia Preclinica  
e Clinica  
"Mario Aiazzi Mancini"  
Università degli Studi  
Viale Pieraccini, 6  
50139 Firenze

Una trattazione della farmacologia dell'amiodarone non può prescindere da una breve introduzione sulle proprietà elettrofisiologiche delle cellule cardiache e sui meccanismi cellulari e molecolari delle aritmie. Le tecniche elettrofisiologiche e quelle di biologia molecolare hanno infatti consentito notevoli progressi in questo settore e riteniamo essenziale dare alcune informazioni che renderanno meglio comprensibile la complessa farmacologia dell'amiodarone.

## Il potenziale d'azione cardiaco

Il potenziale d'azione cardiaco è determinato dall'ordinata attivazione di vari tipi di canali ionici presenti sulla membrana.

I canali ionici, che consentono il passaggio di ioni attraverso la membrana, e le pompe ioniche presentano proprietà diverse e sono distribuiti con densità differenti nelle varie cellule, rendendo pertanto conto della diversa morfologia del potenziale d'azione cardiaco nelle varie zone del cuore, della loro diversa funzione e della diversa sensibilità ai farmaci.

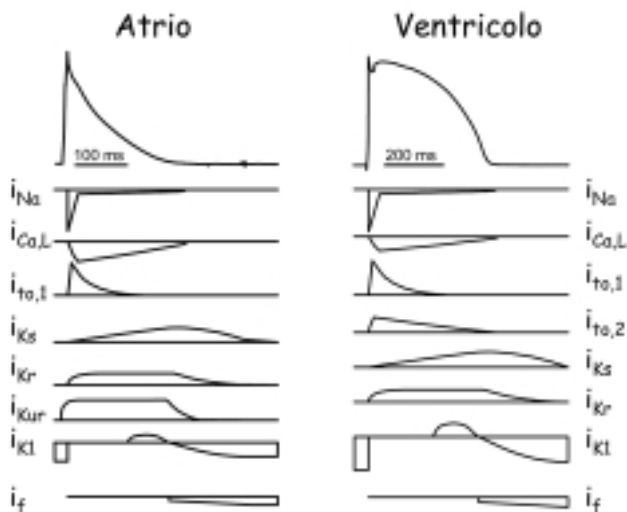
Almeno una dozzina di canali influenzati dal potenziale di membrana e in grado di interagire l'uno con l'altro sono implicati nel determinare il potenziale di riposo e il potenziale d'azione sia nella cellula atriale che in quella ventricolare. La figura 1 riporta la registrazione di un potenziale d'azione di un miocita ventricolare umano e di un miocita atriale umano, schematizzando le varie correnti ioniche che contribuiscono alla sua genesi. In corso di patologia, ad esempio nell'insufficienza cardiaca o nella fibrillazione atriale, le proprietà elettrofisiologiche cellulari vanno incontro a modificazioni sostanziali<sup>1</sup>.

La fase rapida (upstroke) del potenziale d'azione atriale, ventricolare e delle fibre

del Purkinje è dovuta ad un improvviso aumento della conduttanza al sodio, che fluisce all'interno della cellula seguendo il suo gradiente elettrochimico attraverso i canali del sodio (corrente di sodio o  $I_{Na}$ ). Questo processo, che dura 1-2 ms, è transitorio e termina quando il potenziale di membrana raggiunge il potenziale di equilibrio del  $Na^+$ , cioè gradiente elettrochimico pari a 0. Contemporaneamente si avvia un processo tempo-dipendente detto inattivazione, che riduce progressivamente la conduttanza dei canali ed è innescato dalla depolarizzazione. Nonostante ciò, una piccola corrente di sodio che non inattiva (window  $I_{Na}$ ) continua a fluire durante tutta la fase di plateau (fase 2), e può influenzarne più o meno marcatamente la durata.

Per inattivare parzialmente o completamente i canali del sodio è sufficiente che il potenziale di membrana rimanga per un tempo brevissimo ( $> 1-3$  ms) a valori più positivi dei  $-90/-80$  mV, tipici del potenziale di riposo. Qualunque intervento o fenomeno che produca una depolarizzazione riduce l'ampiezza della corrente di sodio e dell'upstroke del potenziale d'azione, quindi l'eccitabilità cellulare. Una volta inattivati, i canali del sodio recuperano la loro conformazione originale (stato di riposo) rapidamente, via via che il potenziale di membrana ritorna a valori più negativi. Durante il potenziale d'azione, il recupero dall'inattivazione coincide con la durata del periodo refrattario (assoluto e relativo) e termina con la completa ripolarizzazione.

Quando l'upstroke del potenziale d'azione supera la soglia di  $-30$  mV, vengono attivati anche i canali del calcio di tipo L ("long-lasting",  $I_{Ca,L}$ ) che danno origine ad una corrente transitoria dovuta appunto all'ingresso di tali ioni. Benché qualitativamente simili, le cinetiche di attivazione e inattivazione dei canali del calcio sono più



**Figura 1.** Profilo del potenziale d'azione di un miocita atriale umano (atrio) e di un miocita ventricolare umano (ventricolo) e "time course" delle principali correnti ioniche responsabili del potenziale d'azione. Per le correnti è stata mantenuta la terminologia inglese comunemente usata; per la descrizione delle varie correnti vedi testo. Le correnti in ingresso (inward) sono indicate da una deflessione verso il basso, le correnti in uscita (outward) da una deflessione verso l'alto.

lente di quelle dei canali del sodio di almeno un ordine di grandezza (le costanti di tempo sono  $\approx 10$  e  $200$  ms, rispettivamente), e l'ampiezza della corrente è 10 volte minore.

Il flusso di calcio determina la durata della fase di plateau del potenziale d'azione nelle cellule cardiache caratterizzate da risposte rapide (Fig. 1), in cui il ruolo fisiologico prominente è quello di stimolo del rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmico. Nelle cellule del nodo seno-atriale ed atrioventricolare la corrente  $I_{Ca,L}$  contribuisce anche all'upstroke del potenziale d'azione e alla depolarizzazione diastolica. Il recupero dall'inattivazione è, analogamente agli altri processi tempo-dipendenti, più lento di quello dei canali del sodio: anche quando il potenziale d'azione è terminato, molti dei canali del calcio non hanno recuperato il loro stato di riposo. Per questo motivo, il periodo refrattario delle cellule caratterizzate da potenziali d'azione lenti calcio-dipendenti (nodo seno-atriale e atrioventricolare) è più lungo di quello delle cellule del miocardio "comune".

La durata della fase di plateau (fase 2) è determinante per la durata complessiva del potenziale d'azione e dipende dall'equilibrio dinamico di piccole correnti in ingresso ( $I_{Ca,L}$ ,  $I_{Na}$ ) ed in uscita (le varie correnti di potassio). Non appena l'equilibrio si sposta verso un flusso netto di cariche verso l'esterno della cellula, grazie all'attivazione della principale corrente ripolarizzante, la corrente di potassio "delayed rectifier" (lenta o rapida,  $I_{Ks}$  o  $I_{Kr}$ ) inizia la fase 3 o ripolarizzazione finale rapida che termina alla fine del potenziale d'azione. Al progressivo ritorno al potenziale di riposo corrisponde un parallelo aumento della permeabilità al potassio, in particolare del canale "inward rectifier" ( $I_{K1}$ ): il flusso di potassio in uscita attraverso questo ca-

nale conclude la ripolarizzazione e mantiene poi il potenziale a valori che approssimano il potenziale di equilibrio del potassio per tutta la diastole.

Nei centri pacemaker primari (nodo seno-atriale) e sussidiari (nodo atrioventricolare, fascio di His e fibre del Purkinje), il potenziale di membrana diastolico non rimane in realtà costante, ma depolarizza gradualmente. Vari flussi ionici contribuiscono alla depolarizzazione diastolica (fase 4), tra cui la corrente di calcio già citata ( $I_{Ca,L}$ ), la corrente di calcio attraverso i canali del calcio di tipo T ( $I_{Ca,T}$ ), ed una corrente mista di potassio e sodio attivata in iperpolarizzazione detta  $I_f$  o corrente pacemaker. La corrente  $I_f$  è presente anche nelle cellule atriali e ventricolari, anche se la sua ampiezza in condizioni fisiologiche è tale che non è in grado di influenzare la fase diastolica, che rimane piatta.

**Nuove conoscenze sui canali ionici derivano dalle ricerche di biologia molecolare.** I recenti progressi della biologia molecolare hanno permesso di individuare le sequenze geniche che codificano per la maggior parte dei canali ionici, e di ipotizzare la topologia della proteina in base alla sequenza aminoacidica dedotta. La combinazione con tecniche elettrofisiologiche di "patch-clamp" ha portato alla comprensione del rapporto struttura-funzione di alcuni tra i più importanti canali cardiaci, e all'identificazione della relazione tra sequenze geneticamente mutate e canali funzionalmente alterati.

È ragionevole ipotizzare che, come nelle forme ereditarie, anche in patologie cardiache acquisite, come ad esempio nell'insufficienza cardiaca, la sotto o sovra-espressione di canali ionici o la sintesi di canali mutati e quindi non attivi predisponga alla comparsa di aritmie ventricolari e morte improvvisa, la cui elevata incidenza in queste condizioni è ampiamente documentata. Queste alterazioni influenzano punti strategici dell'eccitabilità e conduzione ventricolare (durata del periodo refrattario, ripolarizzazione, fase diastolica), predisponendo alla comparsa dei meccanismi aritmogeni. L'efficacia stessa dei farmaci antiaritmici, o il rischio di effetti proaritmici, possono risultare influenzati dalla presenza di un substrato elettrofisiologico alterato, in cui l'interazione farmaco-canale o farmaco-recettore produce conseguenze diverse da quelle desiderate.

### Farmaci antiaritmici e meccanismi aritmogeni

I farmaci antiaritmici sono stati classificati utilizzando i criteri più diversi, che prendevano in considerazione la sede dell'aritmia (sopraventricolare o ventricolare) o il grado di "selettività" dei vari farmaci. La classificazione più utilizzata è stata quella di Vaughan Williams, basata sul principale effetto farmacologico diretto su preparati cardiaci *in vitro*. Secondo questa classificazione, i farmaci antiaritmici vengono suddivisi in quattro classi principali:

- I classe: farmaci che deprimono la fase 0 del potenziale d'azione;
- II classe: farmaci che esercitano un effetto simpatico-litico ( $\beta$ -bloccanti);
- III classe: farmaci che rallentano la ripolarizzazione e prolungano la durata del potenziale d'azione;
- IV classe: farmaci che bloccano i canali del calcio.

Le azioni di questi farmaci sono però molto più complesse di quanto questa classificazione faccia capire, dipendendo dal tipo di tessuto, dalla specie, dalla frequenza cardiaca, dalla presenza di alterazioni acute o croniche, dal potenziale di membrana e da molti altri fattori. Inoltre, non tutti i farmaci della stessa classe presentano gli stessi effetti (vedi ad esempio le marcate differenze tra bretilio, sotalolo e amiodarone, tutti farmaci della III classe). Queste poche considerazioni fanno capire come questa classificazione sia da molti ritenuta inadeguata e come, pur essendo ancora usata, essa sia semplicistica rispetto alla complessità dell'azione dei farmaci antiaritmici. Un modo più appropriato di guardare ai farmaci antiaritmici è rappresentato dal "Sicilian Gambit"<sup>2</sup>. Questo approccio alla classificazione dei farmaci antiaritmici è ormai riportato nei principali trattati di Farmacologia e di Cardiologia; è basato sul tentativo di identificare i meccanismi responsabili di una data aritmia, di determinare il parametro vulnerabile dell'aritmia più facilmente modificabile, di definire il bersaglio che può più efficacemente influenzare il parametro vulnerabile e quindi di scegliere il farmaco che, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, sia in grado di interagire con quel bersaglio. Questi semplici concetti forniscono la cornice entro cui devono essere studiate le proprietà dei farmaci antiaritmici e rendono conto della necessità da parte del cardiologo di conoscere in modo preciso le proprietà caratterizzanti la farmacologia clinica di ogni farmaco antiaritmico che vorrà utilizzare.

Le aritmie cardiache sono la conseguenza di alterazioni nella genesi e/o conduzione dell'impulso. Si pos-

sono avere aritmie dovute a difetti nella genesi dell'impulso senza spostamento della localizzazione del pacemaker (bradicardia o tachicardia sinusale) o con comparsa di un pacemaker ectopico. Per ogni tipo di aritmia si può tentare di identificare il meccanismo aritmogeno: i meccanismi responsabili delle aritmie sono fondamentalmente 1) l'aumentato automatismo, 2) la "triggered activity", 3) il rientro. Negli ultimi anni le nostre conoscenze sulle basi ioniche di questi meccanismi sono notevolmente aumentate: non è possibile in questa sede una trattazione completa di questi fenomeni e rimandiamo pertanto a specifici testi<sup>3</sup>.

### Amiodarone

L'amiodarone è un derivato iodinato del benzofurano, che presenta alcune analogie strutturali con la tiroxina; è stato considerato come il prototipo della III classe dei farmaci antiaritmici secondo la classificazione di Vaughan Williams. Rispetto agli altri farmaci della cosiddetta III classe, ha però un profilo farmacologico estremamente complesso essendo in grado di interagire con molteplici bersagli molecolari (canali ionici, pompe, recettori). Queste sue proprietà rendono l'amiodarone un farmaco del tutto peculiare nel panorama dei farmaci antiaritmici; inoltre le sue azioni elettrofisiologiche ed i suoi effetti farmacodinamici sono diversi in acuto o dopo trattamento cronico. Ancora oggi, non è possibile definire con certezza quale o quali delle sue proprietà farmacologiche siano responsabili della sua elevata efficacia antiaritmica.

La complessità farmacodinamica dell'amiodarone è associata ad un altrettanto complesso profilo farmacocinetico e farmacotossicologico. Questi vari aspetti della farmacologia dell'amiodarone saranno oggetto di trattamento separato in questo articolo.

La tabella I mostra le proprietà dell'amiodarone sintetizzate utilizzando la rappresentazione ormai familiare del Sicilian Gambit. Gli effetti dell'amiodarone sono

**Tabella I.** Profilo farmacologico dell'amiodarone.

	Canali				Recettori				Pompe (Na/K ATPasi)	Effetti clinici			ECG				
	Na			Ca	K	I <sub>r</sub>	$\alpha$	$\beta$		M <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	Funzione VS	Frequenza sinusale	Extra-cardiaci	PR	QRS	JT
	Veloce	Medio	Lento														
Amiodarone	○			○	●			●	●		→	↓	●	↑		↑	
Effetti acuti	⊙			●	●			○	○		↓	↓→	○	↑	↓→	→	
Effetti cronici				○	●			●	●	○	→	↓	●	→	→	↑	

È stata utilizzata la tipica cornice del Sicilian Gambit e sono stati indicati gli effetti dopo somministrazione acuta e dopo somministrazione cronica. Con ⊙ si indica che il blocco dei canali del sodio avviene nello stato inattivato. I cerchi indicano un'azione di blocco e l'intensità dell'ombreggiatura dà una misura dell'intensità del blocco (○ modesto, ● moderato, ● elevato). Le frecce indicano la direzione degli effetti clinici e delle modificazioni elettrocardiografiche (aumento, diminuzione, cambiamento non apprezzabile). VS = ventricolare sinistra.

scomposti in effetti acuti e cronici. Gli effetti su canali e recettori sono dettagliati nella tabella II per mettere in evidenza le azioni sui vari tipi di canali del potassio, che contribuiscono alla fase di ripolarizzazione. Sono riportati per confronto gli effetti del sotalolo (*d* e *d,l*), della dofetilide e dell'azimilide.

**Effetti farmacodinamici in acuto.** L'amiodarone è un farmaco altamente lipofilo e quasi insolubile in acqua o in soluzioni acquose. Negli esperimenti tesi a valutare le azioni acute del farmaco, il composto viene normalmente sciolto in soluzioni idrosaline usando vari veicoli (etanolo, albumina, polisorbato 80, tween 80) che a determinate concentrazioni possono modificare le proprietà che si intendono studiare. A causa poi dell'elevata liposolubilità, l'amiodarone penetra profondamente nella matrice lipidica delle membrane da cui è rilasciato molto lentamente quando il farmaco viene allontanato. La conseguenza di questo è che non si riescono a far revertire gli effetti acuti dell'amiodarone nel corso dell'esperimento, rendendo a volte difficile l'interpretazione dell'esperimento stesso. Queste difficoltà sperimentali rendono complesso e difficile il confronto tra i diversi risultati sperimentali ottenuti con la perfusione o superfusione acuta di amiodarone.

**Effetti elettrofisiologici.** Gli effetti elettrofisiologici acuti e cronici dell'amiodarone sono stati recentemente passati in rassegna<sup>4,5</sup>.

Il più consistente effetto dell'amiodarone, in tessuti o cellule cardiache che dipendono per il processo di attivazione dai canali rapidi del sodio, è una riduzione della massima velocità di depolarizzazione (un indice della corrente di sodio). Questo effetto risulta più marcato all'aumentare della frequenza, analogamente a

quanto succede con gli altri farmaci che interagiscono con i canali del sodio (blocco frequenza- o uso-dipendente). La cinetica con cui si instaura il blocco e quella di recupero dal blocco sono relativamente rapide, confrontabili con quelle della lidocaina e mexiletina. L'inibizione della massima velocità di depolarizzazione appare più marcata a potenziali di membrana più positivi. I dati sulla corrente di sodio sono in accordo con quelli prima descritti e consentono di concludere che l'amiodarone blocca i canali del sodio preferenzialmente quando si trovano nello stato inattivato.

Meno univoci sono i risultati relativi agli effetti acuti dell'amiodarone sulla durata del potenziale d'azione: infatti, sono stati descritti allungamento, accorciamento o nessun effetto sulla durata del potenziale d'azione registrato da preparazioni atriali o ventricolari di varie specie animali. Questa variabilità dell'effetto dell'amiodarone può in parte essere determinata dalle diverse correnti ioniche che controllano la ripolarizzazione nell'atrio e nel ventricolo e dal diverso contributo che queste correnti hanno nelle varie specie animali. Una delle principali correnti di potassio che controlla la fase di ripolarizzazione è la corrente  $I_{K_r}$  ("delayed rectifier") con le sue due componenti a rapida attivazione ( $I_{K_r}$ ) e a lenta attivazione ( $I_{K_s}$ ). Acutamente l'amiodarone sembra preferenzialmente inibire  $I_{K_r}$ , mentre un trattamento prolungato riduce  $I_{K_s}$ <sup>6</sup>. In acuto, l'amiodarone non sembra avere un effetto sulla "transient outward current" ( $I_{to}$ ), anch'essa importante per la ripolarizzazione, mentre sono necessarie alte concentrazioni per modificare la  $I_{K1}$  ("inward rectifier") che ha un ruolo importante per mantenere il potenziale di membrana. L'amiodarone inibisce alcuni canali del potassio attivati da ligandi, come il canale del potassio attivato dal sodio ( $I_{K,Na}$ ), il canale del potassio sensibile all'acetilcolina ( $I_{K,Ach}$ ), il ca-

**Tabella II.** Effetti dell'amiodarone su canali ionici, recettori e pompe.

	Canali					Recettori		Pompe (Na/K ATPasi)			
	Na			Ca	K				$I_f$	$\alpha$	$\beta$
	Veloce	Medio	Lento	$I_{K_r}$	$I_{K_s}$	$I_{K,Ach}$	$I_{K,Na}$		$I_{to}$		
Amiodarone (acuto)	○			●	●	●	●		○	○	
Amiodarone (cronico)				○	●			●	●	○	
Dofetilide				●							
<i>d</i> -Sotalolo				●							
<i>d,l</i> -Sotalolo				●						●	
Azimilide				○	●	●					

Gli effetti sui canali del potassio sono stati dettagliati indicando la particolare corrente bloccata dal farmaco. Con ○ si indica che il blocco dei canali del sodio avviene nello stato inattivato. I cerchi indicano un'azione di blocco e l'intensità dell'ombreggiatura dà una misura dell'intensità del blocco (○ modesto, ● moderato, ● elevato). Il significato delle varie sigle si ritrova nel testo.

nale del potassio attivato dall'adenosina trifosfato ( $I_{K,ATP}$ ). L'azione dell'amiodarone sui canali  $I_{K,Ach}$  potrebbe contribuire all'effetto del farmaco nel terminare e nel prevenire la fibrillazione atriale. La recente dimostrazione che concentrazioni di amiodarone, confrontabili a quelle che si raggiungono clinicamente, sono in grado di inibire l'attività dei canali  $I_{K,ATP}$  ha fatto ipotizzare che anche questa azione possa essere importante nell'effetto antiaritmico del farmaco<sup>7</sup>. È stato anche ipotizzato che l'effetto inibitorio che l'amiodarone ha sullo scambiatore  $Na^+/Ca^{2+}$  possa favorire un'attività di cardioprotezione<sup>8</sup>. A questo riguardo occorre segnalare anche che l'amiodarone ha un'azione "scavenger" diretta e risulta in grado di proteggere i cardiomiociti dal danno causato da radicali liberi dell'ossigeno<sup>9</sup>.

Nonostante gli studi sperimentali non siano numerosi, gli effetti dell'amiodarone su quelle strutture cardiache che dipendono per la loro attivazione dai canali lenti del calcio o direttamente sulla corrente di calcio, dimostrano un effetto di blocco dell'amiodarone sui canali del calcio di tipo L. I risultati suggeriscono che anche il blocco dei canali del calcio da parte di concentrazioni "terapeutiche" di amiodarone avvenga in modo preferenziale quando questi si trovano nello stato inattivato. Queste proprietà dell'amiodarone rendono conto degli effetti elettrofisiologici osservati in seguito alla somministrazione endovenosa nell'uomo: con dose tra 2.5 e 10 mg/kg si osservano effetti scarsi o nulli sulla frequenza sinusale, sulla refrattarietà atriale e ventricolare, si ha un prolungamento dell'intervallo PR e un rallentamento della conduzione atrioventricolare; si osserva un piccolo ma significativo aumento della conduzione intraventricolare con aumento della durata del QRS<sup>10,11</sup>.

Il desetilamiodarone (DEA), principale metabolita dell'amiodarone, ha un effetto più marcato sui canali del sodio dell'amiodarone. Si ritiene che gli effetti del metabolita possano avere un ruolo importante nell'azione antiaritmica dell'amiodarone in corso di terapia cronica, ma non per gli effetti acuti.

*Effetti emodinamici.* L'amiodarone provoca vasodilatazione coronarica e periferica (ricordiamo che fu introdotto per la prima volta in terapia nel 1967 come antianginoso); gli effetti emodinamici dopo somministrazione acuta dipendono dalla velocità di somministrazione. La somministrazione endovenosa di dosi di 2.5-10 mg/kg può causare ipotensione e ridurre la contrattilità cardiaca. A causa del possibile effetto inotropo negativo, la somministrazione endovenosa deve essere eseguita con molta attenzione in pazienti con funzione contrattile compromessa.

**Effetti farmacodinamici in trattamento cronico.** Durante il trattamento cronico (sia nell'animale da esperimento che nell'uomo), non solo l'amiodarone, ma anche il suo metabolita DEA si accumulano a livello plasmatico e a livello cardiaco. Gli effetti farmacodinami-

ci del trattamento prolungato per via orale con l'amiodarone sono pertanto la risultante degli effetti dell'amiodarone e del DEA sulle proprietà elettrofisiologiche cardiache; a questi effetti si aggiungono quelli sulla funzione tiroidea e quelli antiadrenergici.

*Effetti elettrofisiologici.* Il principale effetto elettrofisiologico che si ha con il trattamento cronico con amiodarone è il prolungamento della durata del potenziale d'azione cardiaco, che è stato dimostrato sia a livello del miocardio di lavoro (atriale e ventricolare) come pure a livello del tessuto di conduzione (nodo senoatriale, nodo atrioventricolare, fibre di Purkinje) di numerose specie animali. Il prolungamento della durata del potenziale d'azione si associa ad un aumento del periodo refrattario effettivo. L'effetto dell'amiodarone sulla durata del potenziale d'azione non sembra influenzato dalla frequenza, nel senso che la durata è aumentata a tutte le frequenze di stimolazione e l'effetto non è più marcato alle frequenze più basse. L'amiodarone non mostra cioè quel fenomeno che va sotto il nome di "reverse" uso- o frequenza-dipendenza e che è invece presente in altri farmaci che prolungano la durata del potenziale d'azione. Questa proprietà può in parte spiegare la modesta incidenza di "torsioni di punta" che si osservano con l'uso clinico dell'amiodarone. Le conoscenze sulle basi ioniche responsabili di questo comportamento dell'amiodarone sono ancora limitate e in qualche modo discordanti. Un recente studio su miociti ventricolari isolati da cuori di coniglio trattati per 4 settimane con amiodarone per via orale suggerisce che la riduzione della corrente  $I_K$  tipicamente causata dall'amiodarone sia riconducibile ad una riduzione della componente  $I_{Ks}$ , rimanendo la componente  $I_{Kr}$  praticamente immodificata<sup>6</sup>. Il trattamento acuto sembra invece inibire soprattutto la componente  $I_{Kr}$ <sup>6</sup>. Altri autori hanno invece riportato riduzioni comparabili delle due componenti dopo somministrazione per 7 giorni per via intraperitoneale nella cavia<sup>12</sup>. Occorre anche ricordare che il trattamento cronico con amiodarone è in grado di modificare in modo significativo anche altre correnti che controllano la durata del potenziale d'azione, come la corrente  $I_{Ca,L}$  o  $I_{to}$ .

*Effetti sulla funzione tiroidea.* L'amiodarone e il DEA inibiscono la conversione periferica della tiroxina a triiodotironina da parte della 5'-deiodinasi. Questo processo può avvenire in quasi tutti i tessuti, ma principalmente nel rene e nel fegato ed è responsabile della produzione nel sangue di ormone tiroideo attivo. Amiodarone e DEA causano anche un'inibizione del legame della triiodotironina ai recettori nucleari e inibiscono il trasporto della tiroxina e della triiodotironina attraverso le membrane cellulari. A causa dell'alto contenuto di iodio possono anche inibire la sintesi e la secrezione dell'ormone tiroideo. Nei pazienti con normale funzione tiroidea trattati con amiodarone, i livelli di triiodotironina diminuiscono del 20-25% e rimangono bassi. In

un certo numero di pazienti (tra il 5 e il 25%) l'amiodarone causa ipotiroidismo; in molti di questi pazienti preesiste una malattia tiroidea. In una percentuale più piccola di pazienti, l'amiodarone può causare ipertiroidismo<sup>13</sup>.

È stato ipotizzato che uno dei meccanismi attraverso cui l'amiodarone esercita i suoi effetti sia attraverso l'induzione di uno stato di "ipotiroidismo cardiaco". È infatti ben documentato che gli ormoni tiroidei hanno importanti effetti sul sistema cardiovascolare e sulla funzionalità ed espressione di canali ionici, pompe e recettori a livello cardiaco<sup>13</sup>. Questa ipotesi è però rigettata da diversi autori sulla base del fatto che l'ipotiroidismo non mima tutti gli effetti del trattamento cronico con amiodarone sul cuore, ed in particolare non ha gli stessi effetti elettrofisiologici<sup>12</sup>.

**Effetti antiadrenergici.** L'amiodarone presenta un effetto antiadrenergico che si manifesta nei confronti delle azioni sia alfa- che beta-mediate delle catecolamine<sup>14</sup>. L'antagonismo è di tipo non competitivo; numerosi studi *in vivo* e *in vitro* indicano che l'amiodarone è capace di ridurre la densità dei recettori beta-adrenergici ("down-regulation"), attraverso un'azione diretta o più probabilmente indiretta, che coinvolge l'antagonismo nei confronti della triiodotironina, prima descritto<sup>15</sup>.

L'importanza di questi effetti antiadrenergici nell'efficacia clinica dell'amiodarone non è nota.

**Farmacocinetica.** Come già detto, l'amiodarone è sostanza altamente lipofila che presenta una lunga emivita di eliminazione con una variabilità incredibilmente ampia tra paziente e paziente (tra 35-110 giorni). Possono essere necessari mesi perché le concentrazioni plasmatiche raggiungano lo stato stazionario; occorre ricordare che le concentrazioni plasmatiche non sono correlate con l'effetto clinico. L'assorbimento per somministrazione orale è lento, variabile ed incompleto. La biodisponibilità orale varia tra il 30 e il 50%. Il cibo aumenta in modo significativo sia la velocità che l'entità dell'assorbimento, per cui se ne raccomanda l'assunzione a stomaco pieno. L'escrezione renale è minima e pertanto non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con patologie renali. Amiodarone e DEA non sono dializzabili.

Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico, essendo il principale metabolita il DEA, che è farmacologicamente attivo ed ha un'emivita più lunga dell'amiodarone. A causa della loro lipofilia, sono entrambi accumulati nel fegato, polmone, grasso, cute ed altri tessuti. Nel cuore si possono avere concentrazioni da 10 a 50 volte più alte di quelle plasmatiche. La formazione di DEA è mediata dal citocromo P4503A (CYP3A4) e la marcata variabilità tra soggetti nell'eliminazione dell'amiodarone può essere in parte spiegata da differenze interindividuali nel citocromo CYP3A4. Il CYP3A4 è inibito dal succo di pompelmo, che altera in modo rilevante il metabolismo dell'amiodarone<sup>16</sup>.

Il volume di distribuzione è variabile, ma molto grande con valore medio di 60 l/kg. È ampiamente legato alle proteine plasmatiche (96%), passa la placenta (10-50%) e si ritrova nel latte materno. L'effetto, dopo somministrazione endovenosa, comincia a manifestarsi entro 1-2 ore; per avere un effetto dopo somministrazione orale sono necessari 2-3 giorni, spesso 1-3 settimane e talvolta anche di più. Una dose di carico riduce questo intervallo. Esiste una ragionevole linearità tra le concentrazioni plasmatiche e la dose di amiodarone; i livelli plasmatici nei pazienti trattati con successo variano tra 1.5 e 2.5  $\mu\text{g/ml}$ . Anche i livelli di DEA aumentano in funzione del tempo e raggiungono valori anche superiori a quelli dell'amiodarone. Come già affermato, non vi è correlazione tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti clinici o tossici dell'amiodarone. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche è di scarsa utilità; ovviamente, concentrazioni plasmatiche > 3-4  $\mu\text{g/ml}$  per periodi di tempo lunghi sono associate ad un aumento dell'incidenza di reazioni avverse. È possibile che l'amiodarone influenzi in qualche modo la sua stessa eliminazione durante la terapia cronica, contribuendo alle differenze tra l'emivita che si riscontra in una fase precoce della terapia rispetto a quella che si ha dopo una terapia prolungata. Sono state recentemente pubblicate delle linee guida pratiche per il trattamento dei pazienti con amiodarone, con lo scopo di ridurre la disomogeneità di comportamento nell'uso del farmaco<sup>17</sup>.

## Bibliografia

1. Cerbai E, Zaza A, Mugelli A. Pharmacology of membrane ion channels in human myocytes. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 167-73.
2. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84: 1831-51.
3. Members of the Sicilian Gambit. Antiarrhythmic therapy: a pathophysiologic approach. New York, NY: Futura Publishing Company, 1994.
4. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol* 1999; 84: 20R-28R.
5. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 13-29.
6. Kamiya K, Nishiyama A, Yasui K, Hojo M, Sanguinetti MC, Kodama I. Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier K(+) current. *Circulation* 2001; 103: 1317-24.
7. Holmes DS, Sun ZQ, Porter LM, et al. Amiodarone inhibits cardiac ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1152-8.
8. Watanabe Y, Kimura J. Inhibitory effect of amiodarone on Na(+)/Ca(2+) exchange current in guinea pig cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 2000; 13: 80-4.
9. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Takeshita A. Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation* 1999; 100: 690-2.

10. Morady F, DiCarlo LA Jr, Krol RB, Baerman JM, de Buitelir M. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 148-57.
11. Kulakowski P, Karczmarewicz G, Karpinski G, Soszynska M, Ceremuzynski L. Effects of intravenous amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction, and ventricular tachycardia induction. *Europace* 2000; 2: 207-15.
12. Bosch RF, Li GR, Gaspo R, Nattel S. Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 156-65.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
14. Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 131-4.
15. Vassy R, Starzec A, Yin Y, Nicolas P, Perret GY. Amiodarone has exclusively non-genomic action on cardiac beta-adrenoceptor regulation. *Eur J Pharmacol* 2000; 408: 227-32.
16. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 373-8.
17. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741-8.