

# Aritmie ventricolari: terapia farmacologica

Giuseppe Vergara

Divisione di Cardiologia, APSS del Trentino, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 94S-97S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Vergara

Divisione di Cardiologia  
Ospedale S. Maria  
del Carmine  
Corso Verona  
38060 Rovereto (TN)  
E-mail: vergara@  
rov.aziendasanitaria.  
trentino.it

L'approccio terapeutico alle aritmie ipercinetiche ventricolari si basa su tre pilastri: la ricerca e la rimozione di eventuali fattori contingenti scatenanti e/o favorevoli all'aritmia, la valutazione della cardiopatia di base e, quando un trattamento è necessario, la scelta dell'opzione terapeutica "migliore" per quel singolo soggetto tra le varie disponibili (farmaci, defibrillatore impiantabile-ICD ed ablazione transcateretere). Qui tratteremo della terapia farmacologica delle aritmie ipercinetiche ventricolari, dando per scontato e concluso l'iter valutativo precedente e assumendo che, alla fine di questo iter, si è deciso che una terapia antiaritmica è necessaria.

## Considerazioni generali sulle opzioni terapeutiche

Queste considerazioni, generali, appunto, ma potrei chiamarle "filosofiche", vogliono richiamare l'attenzione sulla filosofia che sottende alle varie opzioni terapeutiche.

La filosofia alla base del trattamento farmacologico presuppone l'induzione, da parte del farmaco o dei farmaci impiegati, di modificazioni "virtuose" delle proprietà elettrofisiologiche (refrattarietà e conduzione) del substrato, tali da non rendere più possibile il verificarsi dell'aritmia. Non è "ingenuo" pensare che un farmaco possa indurre continuamente modificazioni elettrofisiologiche "virtuose" in un soggetto che spesso ha una cardiopatia evolutiva, vive e avanza negli anni, sviluppa co-patologie varie e che, comunque, cambia con il passare del tempo? A me pare questa la remora principale al trattamento antiaritmico farmacologico che deve inoltre fare i conti con la compliance spesso scadente e con la possibilità di effetti collaterali importanti.

Ciò non vuol dire, beninteso, che non c'è più spazio alcuno per il trattamento farmacologico delle aritmie ipercinetiche ventricolari, come vedremo nella seconda parte.

La filosofia alla base del trattamento con ICD non è di prevenire la ricorrenza aritmica, ma di trattare tempestivamente ed efficacemente l'aritmia: una filosofia "grossolana" ma che proprio per questo risulta estremamente efficace prescindendo dall'evoluzione della cardiopatia e del substrato elettrofisiologico.

La filosofia dell'ablazione transcateretere è di abolire o modificare "virtuosamente" il substrato aritmico rendendolo non più idoneo allo sviluppo dell'aritmia. Non è ingenuo pensare di poter sopprimere stabilmente o stabilmente modificare in modo "virtuoso" un substrato che spesso è anatomicamente complesso e fisiopatologicamente evolutivo come la cardiopatia che lo ha generato? A me pare questo il limite più importante dell'ablazione transcateretere che deve inoltre fare i conti con il pleomorfismo, le difficoltà di mappaggio (per la scarsa tolleranza dell'aritmia, per la sede del substrato, per la presenza di trombi) e con rischi non trascurabili.

Queste considerazioni generali devono essere sempre tenute in mente quando siamo chiamati a tracciare una strategia terapeutica antiaritmica che deve sempre essere individualizzata al singolo paziente, ma comunque sempre guidata dalle risultanze dei trial e deve scaturire anche dal raffronto con le varie opzioni disponibili nello scenario in cui operiamo.

Tratteremo prima delle aritmie ipercinetiche ventricolari sostenute, tachicardia ventricolare sostenuta (TVS) e fibrillazione ventricolare, e quindi delle forme non sostenute, tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) e battiti ectopici ventricolari (BEV).

## Aritmie ipercinetiche ventricolari sostenute

Tra le tante possibili, una classificazione che dia un giusto risalto al substrato (Tab. I)<sup>1</sup> può essere un'utile guida alla scelta dell'opzione terapeutica: il substrato infatti, con le sue caratteristiche, la sua natura ed evolutività condiziona in gran parte la scelta ed il risultato della terapia. Delle varie forme cliniche prenderemo qui in considerazione le più importanti.

**Cardiopatía postinfartuale.** Il ruolo del trattamento farmacologico (essenzialmente amiodarone e sotalolo) è del tutto marginale: evolutività, natura e complessità del substrato, insieme ai risultati dei grandi trial sulla prevenzione secondaria della morte improvvisa (AVID<sup>2</sup>, CIDS<sup>3</sup>, CASH<sup>4</sup>) e di studi controllati<sup>5</sup> sanciscono la superiorità dell'ICD. L'amiodarone ed il sotalolo possono avere un ruolo in associazione all'ICD per ridurre il numero degli interventi del defibrillatore e per rallentare il ciclo e rendere possibile le terapie di pacing.

**Cardiomiopatia dilatativa.** Nelle forme da rientro branca-branca l'opzione di prima scelta è l'ablazione transcateretere; nelle altre forme l'ICD è sempre preferibile anche se il trattamento con amiodarone nei soggetti con TVS e frazione di eiezione > 40% può essere proposto non trovando, al momento, remore in trial dedicati.

**Cardiomiopatia ipertrofica.** L'impiego dei farmaci antiaritmici in prevenzione secondaria non è proponibile, specialmente dopo la comparsa di studi clinici che orientano fortemente verso l'impianto di un ICD in prevenzione primaria nei soggetti a rischio.

**Malattia aritmogena del ventricolo destro.** Pur in assenza di trial specifici dedicati, la complessità ed evolutività del substrato assegnano all'ICD il ruolo di pri-

**Tabella I.** Classificazione eziofisiopatologica delle tachicardie ventricolari.

1. Forme con substrato anatomico
  - a) Cicatriziale (postinfartuale, postchirurgica)
  - b) Fibrosa o fibroadiposa (MAVD, CMD)
  - c) Muscolare (CMI)
2. Forme senza substrato anatomico (idiopatiche)
  - a) Da cono di efflusso del ventricolo destro
  - b) Intrafascicolare sinistra
  - c) Automatica
3. Forme coinvolgenti il sistema His-Purkinje
  - a) Forme branca-branca
  - b) Forme interfascicolari

CMD = cardiomiopatia dilatativa; CMI = cardiomiopatia ipertrofica; MAVD = malattia aritmogena del ventricolo destro. Da Vergara e Catanzariti<sup>1</sup>, modificata.

ma scelta terapeutica. Il trattamento farmacologico con amiodarone, sotalolo e betabloccanti può avere un suo ruolo collaterale analogamente a quanto già esposto per la forma postinfartuale.

**Cardiopatía postchirurgica.** Questo tipo di TVS è spesso resistente al trattamento farmacologico pur elettroguidato, specie in presenza di elevate pressioni del ventricolo destro: la terapia è pertanto generalmente non farmacologica (ICD, ablazione transcateretere, chirurgia).

**Forme idiopatiche.** Nella forma destra (da cono di efflusso polmonare) l'approccio terapeutico è principalmente farmacologico (betabloccanti, verapamil, antiaritmici di classe I o III). L'ablazione transcateretere va riservata alle forme sintomatiche e refrattarie. Anche nella forma sinistra (da rientro intrafascicolare, verapamil-sensibile) l'approccio di prima scelta è farmacologico (specialmente verapamil e betabloccanti); l'approccio ablativo va riservato alle forme refrattarie e fortemente sintomatiche, anche in considerazione della possibilità di regressione dell'aritmia con il passare del tempo.

**Forme da rientro branca-branca.** Sono forme abitualmente resistenti ai farmaci antiaritmici, peraltro spesso controindicati o a scarso margine terapeutico per la presenza di grave disfunzione sistolica e di gradi variabili di depressione dell'eccitoconduzione. L'ablazione transcateretere è la terapia di prima scelta, ma l'evolutività del substrato con possibilità di forme intramiocardiche e la grave compromissione ventricolare sinistra generalmente presente consigliano abitualmente l'associazione di un impianto di ICD.

## Aritmie ipercinetiche ventricolari non sostenute

Sono queste le forme in cui più spesso la terapia farmacologica trova applicazione: più per "abitudine" e per motivazioni "psicologiche", a mio avviso, che per motivazioni razionali, cliniche o basate sull'"evidence-based medicine"<sup>6</sup>. Quali prove abbiamo infatti che sopprimere i BEV e/o le TVNS migliora la prognosi dei nostri pazienti? E su quali trial poggia l'impiego dei farmaci antiaritmici nel trattamento dei BEV e delle TVNS?

**La soppressione delle aritmie ipercinetiche ventricolari non sostenute migliora la prognosi?** La discordanza tra soppressione delle aritmie ipercinetiche ventricolari non sostenute e outcome è emersa prepotentemente con lo studio CAST<sup>7</sup> e si è ritenuto e si ritiene ancora oggi che il suo rivoluzionario risultato sia legato alla tipologia dei pazienti arruolati nello studio ed ai farmaci di classe IC in esso impiegati. In effetti la discordanza tra effetto antiaritmico e mortalità emerge chiara anche per l'amiodarone in altri trial quali quello

di Nicklas et al.<sup>8</sup>, il CHF-STAT<sup>9</sup> e l'SSSD<sup>10</sup> in cui il farmaco ha avuto un ottimo effetto antiaritmico ma nessun effetto sulla mortalità totale.

**Cosa dicono i trial?** I dati dei numerosi trial *ad hoc* dedicati e conclusi negli anni scorsi non supportano certamente anzi scoraggiano fortemente l'impiego dei farmaci antiaritmici specie nei soggetti con bassa frazione di eiezione e/o elevata classe funzionale NYHA. La flecainide e il d-sotalolo hanno portato ad un eccesso di mortalità nel CAST<sup>7</sup> e nello SWORD<sup>11</sup> rispettivamente, mentre la dofetilide non ha mostrato alcun beneficio nel DIAMOND-MI<sup>12</sup> e nel DIAMOND-CHF<sup>13</sup>. Parimenti deludenti, se ben analizzati, sono i dati riguardanti l'amiodarone. Di fatto solo lo studio GESICA<sup>14</sup> è a favore del trattamento con amiodarone, ma questo orientamento non è suffragato dai risultati di numerosi altri studi quali il CAMIAT<sup>15</sup> (che non richiedeva un cut-off minimo di frazione di eiezione), l'EMIAT<sup>16</sup>, l'SSSD<sup>10</sup>, il CHF-STAT<sup>9</sup>, e lo studio di Nicklas et al.<sup>8</sup> che non hanno mostrato alcun beneficio dell'amiodarone sulla mortalità totale ed il BASIS<sup>17</sup> ed il PAT<sup>18</sup> in cui l'amiodarone ha avuto un beneficio solo nel sottogruppo con buona frazione di eiezione. Talora, ad esempio nell'EMIAT e nel CHF-STAT, c'è stata una riduzione della mortalità improvvisa (supposta aritmica) che tuttavia non si è tradotta in una riduzione della mortalità totale: come può giustificarsi questo dato se non con un aumento della mortalità non aritmica indotto dal farmaco? Questo dato, vale a dire di un eccesso di mortalità non aritmica, si può evincere anche dall'analisi della mortalità nel MADIT I<sup>19</sup> in cui l'ICD è risultato superiore al trattamento farmacologico (in gran parte i pazienti erano trattati con amiodarone) non solo nella riduzione della morte improvvisa, ma anche nella riduzione della mortalità non improvvisa.

Se dunque la soppressione delle aritmie ipercinetiche ventricolari con farmaci antiaritmici non migliora (e talora peggiora) l'outcome clinico e se non c'è evidenza clinica del beneficio del trattamento farmacologico antiaritmico, amiodarone compreso, che senso ha la terapia farmacologica delle aritmie ipercinetiche ventricolari non sostenute (BEV e TVNS)?

**Aritmie ipercinetiche ventricolari non sostenute: che fare?** C'è evidenza clinica netta che, nei soggetti con cardiopatia postinfartuale e bassa frazione di eiezione, con o senza aritmie ipercinetiche ventricolari non sostenute documentate, l'ICD riduce significativamente la mortalità rispetto alla "migliore" terapia farmacologica antiaritmica: i risultati degli studi MADIT I<sup>19</sup>, MUSTT<sup>20</sup> e MADIT II<sup>21</sup> non lasciano dubbi al riguardo. L'atteggiamento che a me pare oggi più razionale è quello di dirottare, in questi pazienti, sforzi e risorse dal trattamento farmacologico antiaritmico, alla stratificazione accurata e routinaria per l'individuazione dei soggetti "a rischio" di morte aritmica che, una volta individuati, vanno trattati con l'impianto di un ICD.

## Conclusioni e prospettive

In tema di trattamento antiaritmico farmacologico delle aritmie ipercinetiche ventricolari il quadro che attualmente emerge è deludente e tale da consigliare estrema cautela, attenta valutazione dei pro/contro ed accurato raffronto con le altre opzioni terapeutiche antiaritmiche non farmacologiche, ICD innanzitutto. Il nocciolo della questione è, a mio avviso, l'individuazione dei soggetti che necessitano di una strategia antiaritmica: quindi ricerca preliminare ed accurata e rimozione dei fattori contingenti con particolare riguardo all'ischemia ed accurata stratificazione per la valutazione del rischio di mortalità aritmica. Una volta però che la decisione di intraprendere una strategia antiaritmica è stata presa, c'è poco spazio per i farmaci antiaritmici e la strada porta decisamente verso l'impianto di un defibrillatore.

## Bibliografia

1. Vergara G, Catanzariti D. La tachicardia ventricolare. In: ANMCO, ed. Trattato di cardiologia. San Donato Milanese (MI): Excerpta Medica, 2000: 2425-56.
2. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 675-82.
3. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
4. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
5. Bocker D, Haverkamp W, Block M, Borggrefe M, Hammel D, Breithardt G. Comparison of d,l-sotalol and implantable defibrillators for treatment of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1996; 94: 151-7.
6. Vergara G. L'evidence based medicine e la prevenzione primaria della morte improvvisa: figli e figliastri. Parte I: I farmaci antiaritmici. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmiologia* 2001; 1-2: 61-2.
7. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
8. Nicklas JM, McKenna W, Stewart RA, et al. Prospective double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe heart failure and asymptomatic frequent ventricular ectopy. *Am Heart J* 1991; 122 (Part 1): 1016-21.
9. Singh SN, Fletcher RD, Fisher S, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
10. Navarro-Lopez F, Cosin J, Marrugat J, Guindo J, Bayes de Luna A. Comparison of the effects of amiodarone versus

- metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. SSSD Investigators. Spanish Study on Sudden Death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1243-8.
11. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
  12. Kober L, Bloch-Thomsen PE, Moller M, et al, for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2052-8.
  13. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen E, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65.
  14. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-8.
  15. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
  16. Julian D, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
  17. Pfisterer M, Kiowski W, Burckardt D, Follath F, Burkart F. Beneficial effect of amiodarone on cardiac mortality in patients with asymptomatic complex ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction and preserved but not impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1399-402.
  18. Ceremuzynski Z, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-62.
  19. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
  20. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary heart disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
  21. Moss AJ, Zareba W, Hall J, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.