

Focus on amiodarone

Peter J. Schwartz

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 7S-9S)

Per la corrispondenza:

Prof. Peter J. Schwartz

Dipartimento
di Cardiologia
IRCCS Policlinico
San Matteo
Viale Golgi, 19
27100 Pavia

L'evoluzione dei farmaci antiaritmici è stata tutto fuorché lineare. Essa si è sviluppata lentamente per molti anni, limitandosi largamente a farmaci bloccanti prevalentemente la corrente depolarizzante al sodio (lidocaina, mexiletina, procainamide, chinidina, disopiramide, e così via). Questo avveniva in parte per un'incompleta comprensione dei meccanismi aritmogeni (era ancora più o meno ignorato il ruolo della "triggered activity") ed in parte per l'assenza di trial clinici randomizzati controllati con placebo ed aventi una numerosità di pazienti sufficiente a fornire risposte conclusive.

L'esempio più chiaro di queste limitazioni viene dallo studio IMPACT che indicò un aumento di mortalità del 56% (!) nei pazienti trattati con mexiletina rispetto a quelli che ricevevano placebo, ma che tuttavia non raggiunse il magico livello di $p < 0.05$ in quanto erano stati arruolati meno di 700 pazienti¹. La mancanza di significatività statistica, nonostante il chiaro messaggio biologico, e l'inadeguata educazione dei medici ad una lettura critica dei dati pubblicati in letteratura hanno fatto sì che l'IMPACT non avesse alcun effetto sulle prescrizioni dei farmaci antiaritmici.

Fu soltanto con i risultati del CAST² che la comunità cardiologica fu brutalmente costretta a rivedere i propri schemi semplicistici ed a confrontarsi con la realtà: i farmaci antiaritmici non solo possono essere di efficacia limitata ma possono addirittura causare un aumento di mortalità. Nulla testimonia meglio l'ottimismo spensierato – e poco scientifico – degli aritmologi degli anni '80 del fatto che il disegno statistico del CAST prevedeva un'analisi con una *p* ad una coda sola. Di cosa stiamo par-

lando e cosa c'entra la statistica? Se noi assumiamo che un farmaco possa soltanto o ridurre la mortalità o non avere effetto alcuno useremo un'analisi statistica "ad una coda sola", cioè esploreremo soltanto questa possibilità, il che ci consente di dimezzare – con grandi riduzioni di costi – la popolazione da studiare rispetto a quanto accade con la tradizionale *p* a due code. Quest'ultima considera sia la possibilità che il farmaco riduca la mortalità sia che possa aumentarla, un effetto tremendamente negativo e ovviamente non previsto sulla base dei dati precedenti ma che noi non possiamo escludere *a priori*. Il CAST costrinse i cardiologi a rivedere molte delle loro convinzioni, distrusse la venerata ipotesi per cui la soppressione dei battiti prematuri ventricolari avrebbe portato ad una riduzione della morte cardiaca improvvisa, ma pose anche le basi per aprire nuove prospettive, come lucidamente analizzato dalla prima Task Force del Working Group on Arrhythmias della Società Europea di Cardiologia³.

Il dato più chiaro emerso dal CAST era che, nei pazienti con cardiopatia organica, i farmaci bloccanti il canale del sodio non solo non prevenivano la morte improvvisa ma anzi la facilitano. Questo risultato spinse immediatamente sia i ricercatori che la grande industria farmaceutica alla ricerca di nuovi farmaci con caratteristiche diverse. In che direzione andare? Due elementi, strettamente collegati fra loro, furono importanti. Il primo fu una metanalisi di Salim Yusuf⁴ sugli effetti sulla mortalità post-infartuale di quattro classi di farmaci identificati secondo la classificazione di Vaughan Williams⁵. Il secondo fu questa stessa classificazione. Infatti, avendo Yusuf ripor-

tato dati incoraggianti con i farmaci della III classe di Vaughan Williams ed essendo questa classe definita dalla capacità di allungare il potenziale d'azione, questi dati ebbero l'effetto di dare il via ad una corsa per identificare e studiare farmaci che allungassero il potenziale d'azione, in altre parole che bloccassero in modo più selettivo possibile i canali del potassio.

Tra i numerosi e oggettivi meriti del Sicilian Gambit, la seconda Task Force del Working Group on Arrhythmias della Società Europea di Cardiologia, vi è quello di aver messo a nudo le limitazioni ed i pericoli concettuali insiti nella classificazione di Vaughan Williams⁶. Tra questi uno dei più clamorosi riguarda proprio la cosiddetta III classe. Gli incoraggianti dati di Yusuf sui risultati con questi farmaci riguardavano infatti soltanto l'amiodarone, inserito da Vaughan Williams nella III classe proprio per il suo effetto di allungare il potenziale d'azione e quindi l'intervallo QT. Fu il Sicilian Gambit ad indicare che l'amiodarone faceva molto di più che limitarsi a bloccare i soli canali al potassio. L'amiodarone blocca pure, sia pure in modo minore, il canale del sodio e quello del calcio ed inoltre è un potente farmaco antiadrenergico, esercitando un blocco non competitivo sia sui recettori beta che alfa; infine, e probabilmente di non poca importanza, l'amiodarone è un farmaco antischemico che – non a caso – era stato inizialmente commercializzato come antianginoso. La confusione ingenerata dalla classificazione dei farmaci antiaritmici portò effettivamente allo sviluppo di nuovi bloccanti specifici delle correnti I_{Kr} and I_{Ks} e ad alcuni trial clinici già completati e pubblicati, o in attesa di pubblicazione. La speranza, invero un po' ingenua, che il blocco altamente specifico della sola corrente I_{Kr} potesse fornire la stessa protezione antiaritmica fornita dall'amiodarone svanì con i risultati di SWORD⁷ e DIAMOND⁸. Nel primo caso la mortalità dei pazienti trattati con d-sotalolo risultò addirittura superiore a quella del gruppo placebo, mentre nel secondo soltanto un protocollo particolarmente astuto evitò la stessa sorte alla dofetilide portando al risultato finale di neutralità.

Nel frattempo venivano conclusi i grandi trial con l'amiodarone, EMIAT⁹ e CAMIAT¹⁰, indicanti una significativa riduzione della mortalità aritmica ma non di quella totale e veniva completata la metanalisi¹¹ indicante una riduzione statisticamente significativa prodotta dall'amiodarone anche della mortalità totale. Come previsto dal Sicilian Gambit, i molteplici meccanismi d'azione dell'amiodarone si sono rivelati utili nel trattare o prevenire aritmie dipendenti da diversi meccanismi aritmogeni.

Questa breve panoramica dovrebbe aver chiarito perché, nonostante siano passati 30 anni dalla sua commercializzazione, l'amiodarone rimanga un farmaco di grande interesse per il cardiologo. Al di là delle mode e delle fughe in avanti, la realtà è che pochi farmaci utilizzati nella prevenzione delle aritmie (con l'eccezione

dei betabloccanti) sono stati studiati in modo così approfondito e completo come l'amiodarone. Questo ha permesso di comprendere meglio non solo i suoi meccanismi d'azione ma anche le sue controindicazioni ed il suo profilo in termini di sicurezza per i pazienti. È proprio dalla sua importanza pratica per il cardiologo clinico e dalla necessità di inquadrare bene le implicazioni degli studi più recenti che è scaturita l'esigenza, e l'importante funzione didattica, di una monografia sull'amiodarone destinata al cardiologo italiano.

Questa serie di articoli è stata resa possibile dalla collaborazione di un gruppo di valenti cardiologi tutti esperti nell'uso e nello studio dell'amiodarone. Sono state esaminate tutte le aree di maggiore interesse conoscitivo e terapeutico: dalla farmacologia agli effetti collaterali, dall'uso dell'amiodarone nella terapia delle aritmie sopraventricolari a quella delle aritmie ventricolari compresa la prevenzione della morte improvvisa, dal suo ruolo nella terapia "ibrida" a quello in popolazioni particolari. Sono stati discussi con particolare attenzione alcuni dati recenti e non tutti facilmente prevedibili *a priori*; tra questi, l'effetto sinergistico osservato nei pazienti con infarto miocardico quando l'amiodarone è somministrato in congiunzione ai betabloccanti e la possibilità di poterlo usare in pazienti aritmici con cardiopatia organica e disfunzione ventricolare sinistra.

A me che ho avuto il privilegio di svolgere il ruolo di coordinatore, oltre che di coautore, di questo volume spetta anche il gradito compito di dire grazie: a tutti gli autori per un lavoro fatto bene e con massima professionalità anche quando le mie richieste comportavano un imprevisto lavoro aggiuntivo, alla Sanofi-Synthelabo che ha svolto il ruolo di sponsor con grande correttezza rispettando sempre ed in modo assoluto la totale indipendenza degli autori, ed al personale della CEPI che ha assicurato nel tempo richiesto la stampa di un volume di eccellente qualità.

Bibliografia

1. IMPACT Research Group. International mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial: I. Report on arrhythmia and other findings. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1148-63.
2. The 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.
3. Akhtar M, Breithardt G, Camm AJ, et al. CAST and beyond. Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Eur Heart J* 1990; 11: 194-9, and *Circulation* 1990; 81: 1123-7.
4. Yusuf S, Teo KK. Approaches to prevention of sudden death: need for fundamental reevaluation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2 (Suppl): S233-S239.
5. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129-47.
6. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the Eu-

- ropean Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Eur Heart J* 1991; 12: 1112-31, and *Circulation* 1991; 84: 1831-51.
7. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al, for the SWORD Investigators. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1023-7.
 8. 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.
 9. Julian DG, 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.
 10. 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.
 11. 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.