

# L'amiodarone nel trattamento della fibrillazione atriale

Alessandro Capucci, Daniela Pozzetti, Giovanni Quinto Villani

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Piacenza

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 17S-25S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Capucci

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Civile  
Via Taverna, 49  
29100 Piacenza

## Introduzione

L'amiodarone è un farmaco di classe III che presenta anche caratteristiche elettrofisiologiche di classe I (blocco dei canali del sodio a frequenza cardiaca elevata), classe II (attività antisimpatica non competitiva) e classe IV (effetto cronotropo negativo sul nodo atrioventricolare)<sup>1,2</sup>.

Nato come farmaco antianginoso è oggi considerato forse l'antiaritmico più completo in termini di efficacia e sicurezza. Gli effetti proaritmici, infatti, sul ventricolo sono rari e soprattutto in pazienti con ridotta frazione di eiezione e/o scompenso cardiaco e con aritmie ventricolari. In questi pazienti vi è controindicazione assoluta all'impiego della maggior parte dei farmaci antiaritmici<sup>3</sup>. L'insorgenza di effetti avversi sulla tiroide, pelle, fegato, polmoni ne riducono tuttavia l'impiego soprattutto in un'aritmia non mortale come la fibrillazione atriale (FA)<sup>4</sup>.

Anche se la somministrazione dell'amiodarone nella FA è pratica clinica da decenni, solo recentemente trial clinici ne hanno dimostrato l'utilità con dati scientificamente validi. L'amiodarone può essere impiegato nella FA a fronte di diverse strategie terapeutiche:

- ripristinare il ritmo sinusale (carico e.v. e/o orale del farmaco) in FA parossistica o persistente;
- migliorare la percentuale di cardioversione elettrica e ridurre le recidive precoci;
- mantenere il ritmo sinusale.

È stato dimostrato essere utile anche nel controllo della frequenza cardiaca durante FA soprattutto in pazienti in scompenso cardiaco e/o con cardiopatia organica, in acuto.

È importante valutare per ogni singola strategia anche la frequenza degli eventi avversi e gli eventuali schemi posologici.

## Amiodarone endovenoso ed orale

Gli effetti dell'amiodarone in acuto e.v. e cronico sul cuore sono sostanzialmente differenti<sup>5</sup>, ma non sono ancora state stabilite le basi di queste differenze in termini di azioni sulle correnti ioniche.

L'effetto dell'amiodarone e.v. è dominato dai significativi cambiamenti in termini di riduzione dei tempi di conduzione in senso anterogrado attraverso il nodo atrioventricolare e da un aumento del periodo refrattario effettivo dello stesso.

In tessuti isolati l'amiodarone esplica anche un effetto depressivo sull'automatilità del nodo del seno, ma questo non si trasferisce in un'azione bradicardica significativa negli animali o nell'uomo come conseguenza della somministrazione e.v. L'azione bradicardica non si esplica in considerazione del fatto che si controbilanciano l'azione vasodilatatoria periferica e l'effetto depressivo sul nodo del seno<sup>5</sup>.

Gli effetti elettrofisiologici dell'amiodarone *per os* sono numerosi:

- prolungamento della ripolarizzazione (QTc) e della refrattarietà nella maggior parte dei tessuti cardiaci in funzione del tempo; scarsi i cambiamenti della durata del QRS presenti eventualmente a frequenze elevate;
- modesto incremento dell'intervallo HV (effetto di classe I) con un significativo prolungamento dell'intervallo AH<sup>6</sup> causato dalle azioni antiadrenergica e bloccante dei canali del calcio;
- aumento progressivo dell'intervallo QTc nell'uomo a dosi costanti<sup>7</sup> raggiungendo lo "steady-state" a 6-12 mesi<sup>8</sup>;
- azione depressiva sulla frequenza cardiaca raggiunto lo "steady-state" dopo 3 mesi di terapia di mantenimento.

Questi effetti sono compatibili con il lento apparire e scomparire dell'azione del

farmaco per quanto riguarda anche l'efficacia antiaritmica e antifibrillatoria. Tutti gli effetti elettrofisiologici, che sono accompagnati da una progressiva diminuzione della frequenza cardiaca, sono più marcati durante una terapia a lungo termine comparata con una terapia e.v. o *per os* a breve termine. In parte questa differenza è causata dalle proprietà del suo maggior metabolita attivo N-disemetilamiodarone<sup>9</sup>.

Vi sono molte differenze con i farmaci di classe III per quanto riguarda gli effetti sulla ripolarizzazione: principalmente il farmaco riduce la dispersione spaziale e temporale della ripolarizzazione (intervallo QT)<sup>8,10</sup>. Nonostante un marcato effetto bradicardico ed un sostanziale prolungamento dell'intervallo QT l'incidenza di torsioni di punta è molto bassa<sup>11</sup>.

### Ripristino del ritmo sinusale

La tabella I<sup>12-23</sup> mostra i principali studi dove l'amiodarone è impiegato per via venosa. Risultati controversi sono stati pubblicati in merito all'efficacia dell'amiodarone nella conversione della FA a ritmo sinusale, con percentuali tra 43 e 92%<sup>24-33</sup>. Nel valutare questi dati devono essere considerati questi punti. Primo, solo pochi studi sono randomizzati e/o con placebo. Secondo, l'efficacia della terapia viene valutata nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, un intervallo nel quale, nella FA parossistica, è stata dimostrata un'alta percentuale di conversione spontanea in ritmo sinusale<sup>34</sup>. Terzo, l'efficacia della terapia con amiodarone pur presente avviene dopo un tempo medio di conversione più lungo rispetto ad esempio ai farmaci di classe IC<sup>34</sup>.

**Trattamento della fibrillazione atriale persistente di recente insorgenza.** Recentemente, nella FA persistente in studi controllati diversi autori hanno valutato nuovi dosaggi nella somministrazione dell'amiodarone per migliorarne l'efficacia antiaritmica.

Hou et al.<sup>18</sup> hanno verificato in uno studio, randomizzato, aperto, controllato con digossina l'efficacia e la sicurezza di dosi di amiodarone volte a raggiungere un picco di concentrazione plasmatico ad 1 ora ed a mantenere una concentrazione stabile durante l'infusione. In una popolazione di pazienti con FA persistente di recente insorgenza o flutter atriale con alte frequenze ventricolari (> 130/min) nella maggior parte dei casi in classe funzionale NYHA III/IV, l'amiodarone veniva infuso in 24 ore con i seguenti schemi: 5, 3, 1 e 0.5 mg/min per 1, 3, 6, 14 ore rispettivamente per un soggetto di 70 kg. Il ripristino del ritmo sinusale si è osservato in percentuale maggiore nel gruppo trattato con amiodarone (92 vs 71%,  $p = 0.0048$ ). La media della frequenza cardiaca nel gruppo amiodarone è diminuita significativamente da  $157 \pm 20$  a  $122 \pm 25$  b/min dopo 1 ora ( $p < 0.05$  vs basale) e poi ulteriormente sino a stabilizzarsi attorno a  $95 \pm 25$  b/min dopo 6 ore ( $p < 0.05$ ). Il gruppo digossina aveva riduzioni inferiori della frequenza cardiaca, confrontato con quello in amiodarone nelle prime 8 ore ( $p < 0.05$ ). Sono stati osservati effetti collaterali maggiori: l'infusione di amiodarone era interrotta precocemente in 2 pazienti per severa bradicardia con successiva morte dopo conversione e per comparsa di scompenso cardiaco nell'altro.

Kochiadakis et al.<sup>35</sup> hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di propafenone, amiodarone, placebo e.v. nel trattamento della FA di recente insorgenza (durata < 48 ore). Una dose di amiodarone di 300 mg e.v. in 24 ore, seguita da 20 mg/kg in 1 ora, più 1800 mg/die in 3 dosi ha mostrato un'efficacia a 24 ore dell'83.3% confrontata al propafenone (78%). L'unica differenza significativa era il tempo medio di conversione in ritmo sinusale ( $2 \pm 3$  ore per il propafenone,  $7 \pm 5$  ore per l'amiodarone,  $p < 0.05$ ).

Questo dato è confermato da uno studio multicentrico, randomizzato, prospettico di Blanc et al.<sup>36</sup> che hanno confrontato il tempo di conversione in ritmo sinusale ottenuto con una dose di carico *per os* di propafenone o amiodarone (30 mg/kg nelle prime 24 ore e se

**Tabella I.** Amiodarone e.v. per la conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale parossistica di breve durata.

Studio	N. pazienti	Dosaggio	Follow-up (ore)	Frequenza di successo (%) <sup>*</sup>
Boriani et al. <sup>12</sup>	377	5 mg/kg bolo, 1800 mg/24 ore	8	43
Hohnloser et al. <sup>13</sup>	77	300 mg/2 ore, 4600 mg/96 ore	96	Incidenza FA 5%
Kerin et al. <sup>14</sup>	32	5 mg/kg bolo, 2952 mg/48 ore	48	44
Donovan et al. <sup>15</sup>	98	7 mg/kg in 24 ore	8	59
Boriani et al. <sup>16</sup>	62	5 mg/kg bolo, 1800 mg/24 ore	24	89
Horner et al. <sup>17</sup>	52	300 mg/3 ore, 900 mg/21 ore	24	64
Hou et al. <sup>18</sup>	50	1620 mg/24 ore	24	92
Vietti-Ramus et al. <sup>19</sup>	44	2400 mg/24 ore, 3 mg/kg bolo	24	89
Chapman et al. <sup>20</sup>	26	10 mg/kg/24 ore	24	70
Zehender et al. <sup>21</sup>	40	3.600 mg/72 ore	72	60
Negrini et al. <sup>22</sup>	36	Non disponibile	24	78
Galve et al. <sup>23</sup>	103	5 mg/kg, 1200 mg/24 ore	24	68

\* percentuale di successo valutabile al massimo del follow-up riportato.

necessario una dose ripetuta di 15 mg/kg per 24 ore). I risultati hanno confermato un tempo medio di ripristino del ritmo sinusale più lungo ( $p = 0.05$ ) nel gruppo amiodarone (6.9 ore) rispetto al gruppo propafenone (2.4 ore). Capucci et al.<sup>2</sup> hanno evidenziato come l'amiodarone sia tuttavia inferiore alla flecainide come efficacia e velocità di ripristino del ritmo sinusale: in una popolazione di 62 pazienti con FA di recente insorgenza ( $\leq 1$  settimana) ed esenti da cardiopatia significativa, il farmaco ha permesso di ottenere la riconversione a ritmo sinusale a 8 ore nel 37% dei casi vs 91% della flecainide. Tuttavia dopo 24 ore di osservazione non vi erano differenze significative tra i due trattamenti (amiodarone 89% vs flecainide 95%).

Peuhkurinen et al.<sup>37</sup> hanno studiato 72 pazienti con FA parossistica ( $< 48$  ore) trattati con amiodarone (30 mg/kg) o placebo in una dose unica *per os*. L'amiodarone era più efficace del placebo nel convertire la FA in ritmo sinusale ( $p < 0.0001$ ); dopo 8 ore il 50% nel gruppo amiodarone era in ritmo sinusale e solo il 20% nel gruppo placebo; dopo 24 ore l'87% e il 35% rispettivamente.

Bianconi et al.<sup>38</sup>, in uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco dofetilide placebo ed amiodarone, hanno valutato 150 pazienti con FA e flutter atriale (durata 2-6 mesi) trattati con dofetilide (infusione e.v. in 15 min 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), amiodarone (5 mg/kg e.v.) e placebo monitorizzati per 3 ore. Il ritmo sinusale è stato ripristinato nel 35, 4 e 4% dei pazienti rispettivamente ( $p < 0.001$  dofetilide vs placebo,  $p = \text{NS}$  amiodarone vs placebo). La dofetilide era più efficace nel flutter atriale che nella FA ( $p < 0.004$ ) e prolungava l'intervallo QTc (+16% a 20 min). Due pazienti (4%) avevano tachicardia ventricolare non sostenuta e 4 (8%) "torsade de pointes", in 1 caso è stato necessario effettuare una cardioversione elettrica. L'amiodarone ha ridotto in misura importante la frequenza ventricolare durante FA (-18 b/min a 30/min).

Tieleman et al.<sup>39</sup> hanno studiato 129 pazienti con FA e flutter atriale refrattari a precedenti trattamenti antiaritmici. Prima della cardioversione elettrica sono stati trattati con amiodarone 600 mg *per os* per 4 settimane. Il 18% dei pazienti è stato convertito in ritmo sinusale prima della terapia elettrica. La conversione in ritmo sinusale è risultata in relazione al livello plasmatico di desetilamiodarone. Poiché dosi di carico prolungate possono aumentare la concentrazione del desetilamiodarone, questo migliora l'efficacia del farmaco e può evitare la necessità di cardioversione elettrica. Inoltre la frequenza cardiaca della FA, durante carico, diminuiva da  $100 \pm 25$  a  $87 \pm 27$  b/min ( $p < 0.001$ ).

Skoularigis et al.<sup>40</sup> hanno studiato 30 pazienti con FA reumatica, presente da oltre 3 mesi, sottoposti a chirurgia della valvola mitrale con atrio sinistro  $< 60$  mm e trattati con amiodarone *per os* 1200 mg per 2 settimane, poi 600 mg per altre 2 settimane. Sia i pazienti convertiti in ritmo sinusale con solo il farmaco che quelli dopo cardioversione elettrica sono stati mantenu-

ti in terapia con 200 mg per altre 4 settimane. Il 77% è stato convertito in ritmo sinusale: 40% solo con amiodarone, 37% anche con la cardioversione elettrica. Il 70% era ancora in ritmo sinusale dopo 17 mesi di follow-up.

Gosselink et al.<sup>32</sup> hanno valutato amiodarone, dose di carico di 600 mg *per os* per 4 settimane e  $204 \pm 66$  mg di mantenimento dopo conversione in ritmo sinusale, in 89 pazienti con FA/flutter atriale persistente. Durante carico di amiodarone il 16% ripristinava il ritmo sinusale e dopo cardioversione il 90%. Dopo 3 anni il 53% era in ritmo sinusale. Un paziente è deceduto per insufficienza cardiaca e in un altro si sono avuti effetti collaterali intollerabili. Non vi sono stati effetti proaritmici.

L'amiodarone è stato ben tollerato e non sono comparsi effetti collaterali significativi.

### **Trattamento della fibrillazione atriale persistente nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, nello scompenso cardiaco e nel bypass aortocoronarico.**

In pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White il trattamento della FA in acuto con amiodarone e.v. dovrebbe essere evitato per l'alto rischio di indurre fibrillazione ventricolare<sup>25</sup>.

Pochi dati sono disponibili riguardo all'effetto dell'amiodarone e.v. nel trattamento della FA nei pazienti con insufficienza cardiaca. Sono state descritte l'efficacia e la sicurezza dell'amiodarone e.v. in una piccola popolazione di pazienti molto malati con severa depressione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione 15%) e FA<sup>3</sup>, ma studi con grandi numeri sono necessari prima di consigliare questa terapia in un gruppo a così alto rischio. Anche i dati sull'infarto del miocardio<sup>26</sup> e sui pazienti sottoposti ad interventi di bypass aortocoronarico sono rari e non conclusivi: l'amiodarone ha mostrato di essere efficace come la digossina o i farmaci di classe 1C, però il propafenone era di superiore efficacia nel ripristinare il ritmo sinusale nella prima ora di trattamento<sup>28,30</sup>.

Giri et al.<sup>41</sup>, in uno studio randomizzato, doppio cieco con placebo (Atrial Fibrillation Suppression Trial) hanno valutato 220 pazienti (età media 73 anni), che dovevano essere sottoposti ad intervento a cuore aperto. Sono stati trattati preventivamente con amiodarone 6-7 g/die *per os* prima dell'intervento: in particolare i pazienti arruolati  $< 5$  giorni dall'intervento hanno ricevuto, a partire dal giorno -1, 6 g di amiodarone *per os* nell'arco di 6 giorni, i pazienti arruolati  $\geq 5$  giorni dall'intervento, a partire dal giorno -5, hanno ricevuto 7 g di amiodarone *per os* nell'arco di 10 giorni. I pazienti in amiodarone avevano una frequenza più bassa di FA nel postoperatorio (22.5 vs 38%,  $p = 0.01$ ) ed una differenza significativa di FA sintomatica (4.2 vs 18%,  $p = 0.04$ ). Da sottolineare, inoltre, il ruolo favorevole dell'associazione betabloccanti-amiodarone nella prevenzione della FA postchirurgica cardiaca evidenziato da questo studio. Inoltre i pazienti in amiodarone avevano

un numero inferiore di stroke e di tachicardia ventricolare postoperatoria.

Daoud et al.<sup>42</sup> hanno riportato che l'amiodarone ha diminuito la frequenza di FA del 53% dopo bypass aortocoronarico e intervento valvolare.

Redle et al.<sup>43</sup> hanno trattato pazienti con 400 mg di amiodarone *per os* per 1-4 giorni prima e 7 giorni dopo l'intervento di bypass aortocoronarico con una riduzione della frequenza di FA solo del 25% non significativa.

Nello studio di Guarnieri et al.<sup>44</sup> la percentuale di riduzione della FA era del 25% nel gruppo di amiodarone, ma vi era un'alta frequenza di FA in assoluto (46%), probabilmente secondaria alla brusca sospensione del betabloccante per effetti collaterali.

In conclusione, quindi, l'amiodarone e.v. e/o in carico acuto orale è efficace per convertire la FA a ritmo sinusale. Il tempo di efficacia è tuttavia > 12 ore e quindi superiore a quello di altri farmaci (ad esempio classe 1C). Per l'assenza di effetto inotropo negativo e per il minore effetto dromotropo e cronotropo negativo, l'amiodarone in acuto sia e.v. che *per os* può essere impiegato anche nei pazienti con cardiopatia organica e scompenso cardiaco sotto monitoraggio in ospedale.

### Pretrattamento nella cardioversione elettrica

La cardioversione con corrente diretta della FA è uno dei trattamenti più usati per il ripristino del ritmo sinusale<sup>45-47</sup>. Tuttavia, l'efficacia della corrente diretta monofasica è limitata da una bassa frequenza di successo<sup>48</sup> e dall'instabilità elettrica postcardioversione che può indurre recidive precoci, in particolare in pazienti con FA di lunga durata<sup>49,50</sup>. Dopo 12 mesi da una cardioversione elettrica solo il 25% dei pazienti sono in ritmo sinusale e la maggior parte delle recidive avviene nei primi 3 mesi<sup>51</sup>. Alcuni farmaci antiaritmici (chinidina, sotalolo) possono causare effetti proaritmici severi ("torsade de pointes") soprattutto una volta ripristinato il ritmo sinusale (aritmie in fase 4)<sup>52</sup>. Per tale motivo non sono indicati in questa strategia terapeutica se non con un monitoraggio al letto per almeno 24-48 ore dopo la cardioversione.

Nuove conoscenze elettrofisiologiche hanno recentemente suggerito possibili terapie alternative per aumentare la frequenza di successo della conversione con corrente diretta e per ridurre la frequenza di recidive della FA. La FA persistente, con frequenze atriali sostenute e rapide, è associata ad una progressiva diminuzione della refrattarietà atriale in relazione al cosiddetto "rimodellamento elettrico" che è stato ipotizzato essere in relazione alla deplezione di fosfati ad alta energia, all'attivazione dei canali del potassio sensibili all'adenosina trifosfato e/o al sovraccarico di calcio citosolico<sup>53,54</sup>. I farmaci antiaritmici della classe III, come l'amiodarone, prolungando la refrattarietà dell'atrio<sup>31,33,55-59</sup>, o l'infusione di una soluzione di glucosio-insulina-potassio, controbilanciando la depolarizzazio-

ne diastolica in relazione alla deplezione del potassio intracellulare<sup>60-64</sup>, possono invertire gli effetti elettrofisiologici del rimodellamento elettrico, migliorando l'efficacia della cardioversione elettrica.

Capucci et al.<sup>65</sup> hanno studiato 92 pazienti con FA persistente (> 2 settimane di durata), randomizzati in tre gruppi: amiodarone vs diltiazem + glucosio-insulina-potassio e placebo (diltiazem) prima (amiodarone 400 mg, diltiazem 180 mg *per os*) e dopo (amiodarone 200 mg, diltiazem 180 mg) cardioversione. Tutti i pazienti erano scoagulati con warfarin in maniera adeguata da 4 settimane. Prima della cardioversione elettrica la frequenza di ripristino del ritmo sinusale era più alta nel gruppo amiodarone. La cardioversione elettrica era più efficace nel gruppo amiodarone (88%) rispetto al gruppo diltiazem + glucosio-insulina-potassio (56%) o placebo (65%) ( $p < 0.05$ ). Dopo 2 mesi la frequenza di recidive era inferiore nel gruppo amiodarone (32%) rispetto ai gruppi diltiazem + glucosio-insulina-potassio (56%) o placebo (52%) ( $p < 0.01$ ) (Fig. 1).

Dati preliminari da studi non controllati e non randomizzati hanno descritto l'efficacia e la sicurezza della cardioversione elettrica combinata alla terapia con amiodarone, specialmente nella FA resistente alla conversione elettrica e farmacologica senza necessità di dover posizionare un pacemaker temporaneo.

In uno studio non randomizzato, Sagrista-Sauleda et al.<sup>66</sup> hanno analizzato la somministrazione di amiodarone sull'efficacia e complicanze della cardioversione elettrica della FA: il pretrattamento con amiodarone ha aumentato, ma non in modo significativo, l'efficacia della conversione elettrica in ritmo sinusale.

Le differenti conclusioni tra i due lavori sono dovute al fatto che Sagrista-Sauleda et al.<sup>66</sup> hanno studiato una popolazione di pazienti non omogenea (pazienti anche con flutter atriale e tachicardia atriale) e con un'ampia durata di FA (< 12 settimane nel 64% dei casi). Come conseguenza nel gruppo di controllo vi era

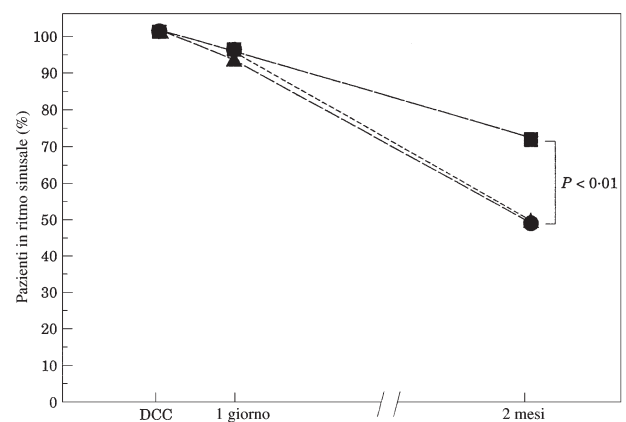


Figura 1. Grafico con analisi di Cox che compara la percentuale di pazienti in ritmo sinusale dopo efficace cardioversione elettrica con corrente diretta ad 1 giorno e 2 mesi di follow-up tra i tre gruppi (■ amiodarone; ● glucosio-insulina-potassio; ▲ controllo). Da Capucci et al.<sup>65</sup>, modificata.

un'alta percentuale di conversione elettrica, che può avere interferito con i risultati. In questo studio inoltre l'amiodarone riduceva la soglia di defibrillazione, ma tale riduzione non era statisticamente significativa. Opolski et al.<sup>67</sup> hanno valutato, in un piccolo gruppo di pazienti con FA (n = 49), l'efficacia del pretrattamento con amiodarone *per os*: la conversione elettrica è stata efficace solo nel 59% dei pazienti ma questa popolazione era caratterizzata da FA persistente resistente a parecchi trattamenti. In questo studio non si sono avute complicanze di rilievo con l'amiodarone.

In conclusione, può essere consigliata una strategia di pretrattamento con amiodarone orale da iniziare almeno 1 mese prima della cardioversione elettrica (assieme alla terapia ipocoagulante) con lo scopo di aumentare le percentuali di conversione e di ridurre le percentuali di ricorrenze precoci di FA. Tale schema terapeutico si è dimostrato a tutt'oggi efficace e sicuro.

Le valutazioni sono state effettuate con la cardioversione esterna monofasica. L'avvento dell'energia bifasica esterna potrebbe modificare la significatività delle percentuali di maggior successo ottenute con l'amiodarone nella conversione.

### Profilassi delle recidive

Diversi studi hanno valutato la terapia con amiodarone *per os* per la conversione della FA e la prevenzione delle recidive (Tab. II)<sup>30-33,56,68-70</sup>. La frequenza di successo varia tra 42 e 75% in studi differenti<sup>31,33,34,55,56,68</sup>. Queste differenze sono state attribuite alle diverse popolazioni studiate (ad esempio pazienti con FA di differente durata) e al fatto che molti studi in amiodarone includevano pazienti refrattari ad altri farmaci prima dell'arruolamento.

In uno studio non controllato che riguardava 80 pazienti trattati con amiodarone *per os* dopo cardioversione elettrica di FA soltanto il 61 e il 53% era in ritmo sinusale dopo 1 e 3 anni. Non vi sono state complicanze proaritmiche e soltanto il 4% dei pazienti ha sospeso il farmaco per effetti collaterali<sup>32</sup>.

Middlekauff et al.<sup>71</sup> hanno rivisto i dati da grandi studi, non randomizzati, dove basse dosi di amiodarone

ne mantenevano in ritmo sinusale il 53-79% di pazienti con FA parossistica o persistente durante un follow-up medio di 15-27 mesi. In questi pazienti la FA era refrattaria a numerosi precedenti trattamenti antiaritmici convenzionali. Nel più grande di questi studi che aveva coinvolto 121 pazienti senza cardiopatia organica significativa, l'amiodarone a dosi di 400-600 mg manteneva in ritmo sinusale il 78% dei pazienti a 27.3 mesi<sup>34</sup>.

Duytschaever et al.<sup>72</sup> hanno valutato 85 pazienti in FA, in uno studio retrospettivo, cardiovertiti elettricamente in terapia con sotalolo e amiodarone in un follow-up di 100 giorni. Le recidive di FA erano superiori nei pazienti con FA di lunga durata (p < 0.03) e con età > 75 anni. I farmaci della classe III, sotalolo e amiodarone, erano stati efficaci nel prevenire le recidive (rispettivamente p < 0.01 e p < 0.02).

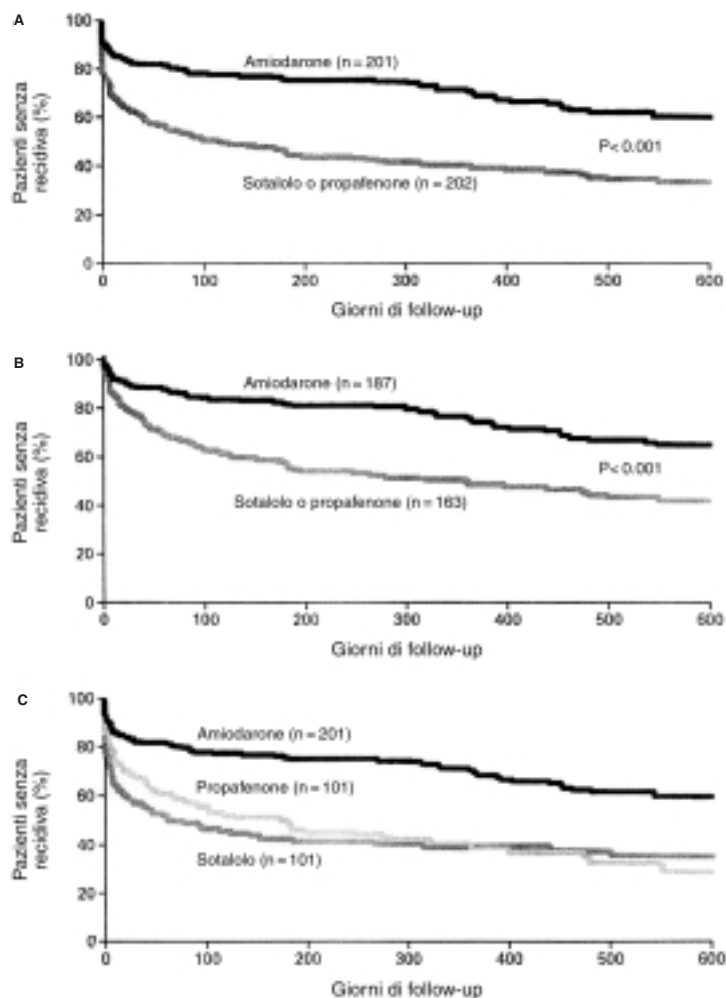
Roy et al.<sup>69</sup>, in uno studio canadese, multicentrico, prospettico (Canadian Trial of Atrial Fibrillation), hanno valutato 403 pazienti, 201 in amiodarone, 202 o in sotalolo (n = 101) o in propafenone (n = 101). Dopo 16 mesi di follow-up il 35% dei pazienti in amiodarone (10 mg/kg per 14 giorni, 300 mg/die per 4 settimane, dose di mantenimento 200 mg/die) e il 63% del gruppo sotalolo-propafenone avevano recidive di FA (p < 0.001). Il 18% dei pazienti che riceveva amiodarone ha avuto effetti collaterali che hanno richiesto la sospensione del farmaco, mentre nel gruppo sotalolo-propafenone l'11% (p = 0.06) (Fig. 2).

Chun et al.<sup>70</sup>, in 110 pazienti con FA parossistica e persistente refrattaria a terapia convenzionale, è stato somministrato amiodarone a dose di carico di 277 ± 102 mg/die *per os* per 10 anni. La frequenza del mantenimento del ritmo sinusale era 0.87 a 1 anno, 0.80 a 2 anni e 0.57 a 5 anni. La frequenza di sospensione del farmaco a queste basse dosi (< 400 mg *per os*) era < 10%.

Quindi, sulla base degli studi pubblicati, è verosimile prevedere una percentuale del 29% di effetti collaterali nei pazienti in terapia con amiodarone dei quali un 9.5% sospende il farmaco<sup>73,74</sup>. Per prevenire gli effetti collaterali dose-dipendenti, è stato proposto l'uso dell'amiodarone a basse dosi (200-300 mg/die) anche se ci sono dati controversi in merito all'efficacia<sup>33,34,39,56,68</sup>.

**Tabella II.** Amiodarone orale per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale.

Studio	N. pazienti	Dosaggio (mg/die)	Follow-up (mesi)	Frequenza di successo (%)
Vitolo et al. <sup>30</sup>	29	286	13	79
Horowitz et al. <sup>31</sup>	38	260	15	71
Gosselink et al. <sup>32</sup>	89	204	21	61
Graboyes et al. <sup>33</sup>	95	200-600	27	78
Gold et al. <sup>56</sup>	68	200-400	21	79
Blevins et al. <sup>68</sup>	38	232	16	53
Roy et al. <sup>69</sup>	403	200	16	35
Chun et al. <sup>70</sup>	110	268	36	87



**Figura 2.** Stime di Kaplan-Mayer delle percentuali di pazienti liberi da recidiva di fibrillazione atriale. A: stime delle proporzioni di pazienti senza recidiva di fibrillazione atriale nei due gruppi (hazard ratio per la recidiva tra i pazienti nel gruppo amiodarone 0.43, intervallo di confidenza 95% 0.32-0.57). B: stime dei 350 pazienti (187 nel gruppo amiodarone e 163 nel gruppo assegnato a sotalolo o propafenone) che erano in ritmo sinusale 21 giorni dopo la randomizzazione (hazard ratio 0.45, intervallo di confidenza 95% 0.32-0.63). C: stime dei pazienti che ricevevano amiodarone e quelli che ricevevano propafenone. Il follow-up cominciava 21 giorni dopo la randomizzazione (considerato giorno 0). Da Roy et al.<sup>69</sup>, con il permesso dell'Editore.

Dati recenti hanno proposto che basse dosi di amiodarone *per os* per il trattamento dei pazienti con FA ed insufficienza cardiaca cronica stabile possa essere considerato come “first choice”<sup>75-77</sup> anche se dati controversi e posizioni non univoche sono stati presentati<sup>55,68</sup>.

Lo studio PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)<sup>78</sup> ha recentemente confrontato una strategia di controllo della frequenza (diltiazem) vs il mantenimento del ritmo sinusale (amiodarone) in 252 pazienti in FA persistente (7-360 giorni), valutando il miglioramento dei sintomi soggettivi. Nel 23% dei pazienti trattati con amiodarone si è osservato il ripristino del ritmo sinusale che persisteva nel 56% ad 1 anno. Il miglioramento globale della sintomatologia non era differente tra i due gruppi, ma i pazienti in terapia con amiodarone presentavano una migliore tolleranza allo sforzo.

In sintesi, l'amiodarone è più efficace del propafenone e del sotalolo nel prevenire le recidive di FA in pazienti con FA parossistica e persistente. La tolleranza

nel tempo è buona soprattutto se le dosi giornaliere sono < 400 mg. Gli effetti proaritmici sono rarissimi e la qualità di vita soddisfacente nel tempo. In particolare nei pazienti con FA e cardiopatia organica (disfunzione ventricolare sinistra) l'amiodarone può essere considerato il farmaco di prima scelta. Deve essere considerato una valida alternativa terapeutica ad altri farmaci antiaritmici monitorando la dose minima efficace in rapporto a funzione tiroidea e d'organo.

### Considerazioni conclusive

Le caratteristiche cinetiche, le possibili interazioni, gli effetti collaterali e la gestione degli stessi sono ampiamente discussi all'interno degli specifici contributi di questo supplemento. Di seguito sono riportati gli schemi posologici in funzione della strategia terapeutica della FA, che sono il risultato dell'analisi dei diversi trial clinici pubblicati.

**Dosaggi consigliati:**

- trattamento e.v. nel ripristino del ritmo sinusale: 5 mg/kg in bolo (15 min) seguito da infusione di 900 mg/12 ore in acuto (Tab. I); è controversa l'utilità del bolo;
- trattamento orale nella profilassi delle recidive di FA: 600 mg/die per 10-15 giorni, indi graduale riduzione sino a 200-400 mg/die in cronico (Tab. II);
- precordioversione elettrica: 400 mg/die *per os* per almeno 1 mese e fino ad avvenuta cardioversione.

In conclusione, l'amiodarone *per os* ha un importante ruolo nella profilassi degli episodi di FA con un'alta percentuale di efficacia confrontata con altri farmaci. Tali dati sono derivati da studi non randomizzati e sottolineati da recenti studi controllati. L'alta frequenza di effetti collaterali nella terapia a lungo termine ne consiglia l'uso alla dose minima terapeutica più efficace (spesso 200 mg/die).

L'amiodarone *per os* non può, in linea generale, essere considerato un trattamento di prima scelta. Tuttavia, può diventarlo in quei pazienti che hanno una cardiopatia organica – sia essa ischemica o dilatativa con scompenso – particolarmente se in presenza di ridotta frazione di eiezione.

**Bibliografia**

- Villani GQ, Rosi A, Piepoli MF, et al. The efficacy of oral treatment with flecainide for paroxysmal atrial fibrillation: correlation with plasma concentration. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 564-8.
- Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
- Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 1996; 89: 779-85.
- 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.
- Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J* 1983; 106: 788-97.
- Ikeda N, Nademanee K, Kannan R, Singh BN. Electrophysiologic effects of amiodarone: experimental and clinical observations relative to serum and tissue concentrations. *Am Heart J* 1984; 108: 890-9.
- Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ. Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1975; 37: 856-60.
- Antimisiaris M, Sarma JSM, Schoenbaum MP, Sharma PP, Venkataraman K, Singh BN. Effects of amiodarone on the circadian rhythm and power spectral changes of heart rate and QT interval. Significance for the control of sudden cardiac death. *Am Heart J* 1994; 128: 884-91.
- Singh BN. Electropharmacology of amiodarone. In: Vaughan Williams EM, Campbell TJ, eds. *Anti-arrhythmic drugs*. Berlin: Springer-Verlag, 1988: 335-64.
- Cui G, Sen L, Sager P, Uppal P, Singh BN. Effects of amiodarone, sotalolol, and sotalolol on QT dispersion. *Am J Cardiol* 1994; 74: 896-900.
- Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-35.
- Boriani G, Capucci A, Botto GL, et al. Different pharmacologic treatment for converting recent-onset atrial fibrillation: evaluation on 377 patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 80A.
- Hohnloser SH, Meinertz T, Dammbacher T, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 121 (Part 1): 89-95.
- Kerin NZ, Faitel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 49-53.
- Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 693-7.
- Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Efficacy and safety of different drug protocols for treating recent-onset atrial fibrillation. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (Suppl A): 382A.
- Horner SM. A comparison of cardioversion of atrial fibrillation using oral amiodarone, intravenous amiodarone and DC cardioversion. *Acta Cardiol* 1992; 47: 473-80.
- Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16: 521-8.
- Vietti-Ramus G, Veglio F, Marchisio U, et al. Efficacy and safety of short intravenous amiodarone in supraventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 1992; 35: 77-85.
- Chapman MJ, Moran JL, O'Fathartaigh MS, et al. Management of atrial tachyarrhythmias in the critically ill: a comparison of intravenous procainamide and amiodarone. *Intensive Care Med* 1993; 19: 48-52.
- Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1054-9.
- Negrini M, Gibelli G, De Ponti C. Propafenone compared with amiodarone for conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 131A.
- Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-82.
- Desai AD, Chun S, Sungh RJ. The role of intravenous amiodarone in the management of cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1997; 127: 294-303.
- Boriani G, Biffi M, Frabetti L, et al. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131: 1214-6.
- Faniel R, Schoenfeld PH. Efficacy of i.v. amiodarone in converting atrial fibrillation and flutter to sinus rhythm in intensive care patients. *Eur Heart J* 1983; 4: 190-5.
- Cowan C, Gardiner P, Campbell RWF, et al. Amiodarone versus digoxin in the treatment of atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70 (Suppl 11): 437-8.
- Olshansky B. Management of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am J Cardiol* 1996; 78: 27-34.
- Di Biasi P, Scrofani R, Paje A, et al. Intravenous amiodarone versus propafenone for atrial fibrillation and flutter

- after cardiac operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 587-91.
30. Vitolo E, Tronci M, Larovere MT, et al. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1981; 36: 431-4.
  31. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1402-7.
  32. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289-93.
  33. Graboys TB, Podrid PJ, Lown B. Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983; 106 (Part 2): 870-6.
  34. Alessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Orlando, FL: Grune and Stratton, 1985: 265-76.
  35. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Simantirakis EN, et al. Intravenous propafenone versus intravenous amiodarone in the management of atrial fibrillation of recent onset: a placebo-controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part 2): 2475-9.
  36. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M, et al. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent onset atrial fibrillation. *PARSIFAL Study Group. Am J Cardiol* 1999; 84: 1029-32.
  37. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as single oral dose for recent onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 462-5.
  38. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1265-73.
  39. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79: 53-7.
  40. Skoularigis J, Rothlisberger C, Skudicky D, Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Effectiveness of amiodarone and electrical cardioversion for chronic rheumatic atrial fibrillation after mitral valve surgery. *Am J Cardiol* 1993; 72: 423-7.
  41. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. The Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 830-6.
  42. Daoud EG, Strickberger A, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after open heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1785-91.
  43. Redle JD, Khurana S, Marzan R, et al. Prophylactic oral amiodarone compared with placebo for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1999; 138: 144-50.
  44. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *Am J Coll Cardiol* 1999; 34: 343-7.
  45. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1976; 29: 469-89.
  46. Mancini J, Goldberg AL. Cardioversion of atrial fibrillation. Consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker and long-term success. *Am Heart J* 1982; 104: 617-21.
  47. Ewy GA, Ulters L, Hager HD, Rosenfeld AR, Roeske WR, Goldman S. Response of atrial fibrillation to therapy: role of etiology and left atrial diameter. *J Electrocardiol* 1980; 13: 119-24.
  48. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 41-6.
  49. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Value and limitation of electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation. Importance of arrhythmia risk factors and oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-96.
  50. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 167-73.
  51. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation: long-term results of direct-current conversion. *Acta Med Scand* 1988; 223: 53-9.
  52. Flaker GC, Blacksear JL, McBride R, Kromnal RA, Halperin J. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 210: 527-32.
  53. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Alessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
  54. Tieleman RG, de Langen CDJ, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-53.
  55. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Luchet CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987; 60: 572-5.
  56. Gold RL, Haffajee CL, Charos K, et al. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986; 57: 124-7.
  57. Crijns HJ, Van Gelder IC, van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KL. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 335-41.
  58. Middlekuff HR, Wiener J, Stevenson WG. Low-dose amiodarone for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 75F-81F.
  59. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
  60. Noma A. ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-8.
  61. Kakei M, Noma A, Shibasaki T. Properties of adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 1985; 363: 441-62.
  62. Noma A, Shibasaki T. Membrane current through adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 1985; 363: 463-80.
  63. Sodi-Pallare SD, Testelli MR, Fischleder BL. Effects of an intravenous infusion of a glucose-insulin-potassium solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-81.
  64. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo-controlled studies. *Circulation* 1997; 96: 1152-6.
  65. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 66-73.
  66. Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Electrical cardioversion after amiodarone administration. *Am Heart J* 1992; 123: 1536-42.



67. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, Swiecicka G, Torbicki A, Kraska T. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997; 20: 337-40.
68. Blevins RD, Kerin NZ, Benaderet D, et al. Amiodarone in the management of refractory atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1401-4.
69. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
70. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50.
71. Middlekauff HR, Wiener I, Saxon LA, Stevenson WG. Low-dose amiodarone for atrial fibrillation: time for a prospective study? *Ann Intern Med* 1992; 116: 1017-20.
72. Duytschaever M, Haerynck F, Tavernier R, Jordaens L. Factors influencing long-term persistence of sinus rhythm after a first electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 284-7.
73. Zarembski DG, Nolan PE, Slack MC, et al. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1885-91.
74. Jafari-Shefaraki M, Scieinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part I): 108-20.
75. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
76. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patient with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-63.
77. Amiodarone 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.
78. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.