

Amiodarone nella prevenzione primaria della morte aritmica dei pazienti postinfartuati

Paolo Della Bella, Peter J. Schwartz*

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Centro Cardiologico-Fondazione "Monzino", Milano,

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

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 31S-38S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Della Bella

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Centro Cardiologico
Fondazione "Monzino"
Via Parea, 4
20138 Milano
E-mail: paolo.dellabella@
cardiologicomonzino.it

Introduzione

I significativi progressi compiuti nell'ultimo decennio nel trattamento dell'infarto miocardico acuto, ed in particolare l'utilizzo di farmaci trombolitici e di metodiche di trattamento interventistico, hanno significativamente ridotto la mortalità acuta di pazienti colpiti da infarto miocardico; ciononostante, la mortalità dei pazienti sopravvissuti ad episodio infartuale rimane elevata (incidenza per anno stimata intorno al 10%), ed è in gran parte relata a morte cardiaca improvvisa. Per questo motivo la prevenzione primaria della morte aritmica in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale rappresenta un'importante sfida della cardiologia di questi anni, nei confronti della quale l'amiodarone e il cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) rappresentano i due maggiori presidi a disposizione.

Faremo riferimento ai risultati e all'analisi dei trial clinici che hanno studiato il ruolo dell'amiodarone nella prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale. Potremo così definire le indicazioni correnti al trattamento farmacologico.

I trial EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) e CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)

Si tratta in entrambi i casi di trial multicentrici prospettici, randomizzati in doppio cieco, dell'inizio degli anni '90, mirati a valutare l'effetto dell'amiodarone specificamente in pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico^{1,2}.

Criterio di arruolamento dell'EMIAT è stato la presenza di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 40%), in quanto criterio dotato del maggior potere predittivo di mortalità, sia totale che improvvisa. In EMIAT la mortalità totale, endpoint primario, è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti, trattati con amiodarone o con placebo: tale dato è riferibile alla riduzione significativa della mortalità aritmica osservata nei pazienti trattati con amiodarone (-35%, $p = 0.05$), cui corrisponde l'aumentata mortalità per cause cardiache non aritmiche – in particolare reinfarto miocardico –, e per cause non cardiache. In EMIAT la superiorità dell'amiodarone verso placebo nella prevenzione della morte aritmica è risultata ancora superiore nell'analisi "on treatment", dove si è osservata una riduzione del 45%, altamente significativa ($p = 0.02$, intervallo di confidenza 0.33-0.91). Per quanto l'analisi "intention-to-treat" rimanga il "gold standard", quella "on treatment" è particolarmente importante ed è senz'altro la più informativa per quanto riguarda l'efficacia terapeutica quando vi è un elevato numero di pazienti che – per qualunque ragione – non assumono o interrompono precocemente la terapia loro assegnata. In effetti, vi era stata un'elevata percentuale di pazienti assegnati al gruppo amiodarone in cui il trattamento era stato interrotto (38.5%). Tale percentuale è sicuramente eccessiva se confrontata con l'incidenza provata di effetti collaterali tali da determinare la sospensione del trattamento: verosimilmente si tratta di una ridotta compliance di questa popolazione, in quanto anche un'alta percentuale di pazienti del gruppo di controllo ha sospeso il trattamento con placebo (21.4%).

In nessun caso è stata comunque documentata la presenza di effetto proaritmico da parte dell'amiodarone. EMIAT, come vedremo più avanti, ha inoltre documentato un'interazione favorevole dell'associazione amiodarone con farmaci betabloccanti sulla mortalità cardiaca, indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra.

Anche nel trial CAMIAT, per il quale unico criterio aggiuntivo di arruolamento è stato considerato il riscontro, al monitoraggio Holter basale, di aritmia ventricolare (più di 10 battiti prematuri ventricolari per ora), l'amiodarone ha determinato una riduzione significativa della mortalità aritmica e della fibrillazione ventricolare non fatale – endpoint combinato –, con una riduzione del rischio relativo del 48.5%. Anche in questo trial, tuttavia, l'analisi dell'effetto dell'amiodarone su morte cardiaca in senso generale e mortalità totale, pur dimostrando un effetto favorevole, non è risultata statisticamente significativa; nessuna analisi ha peraltro indicato un eccesso compensatorio di morti non aritmiche nei pazienti trattati con amiodarone. Una differenza molto importante tra EMIAT e CAMIAT sta nel fatto che in quest'ultimo studio non è stata determinata la frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Analisi critica dei due trial. Entrambi i trial hanno dimostrato una significativa riduzione dell'evento "morte aritmica" in pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale trattati con amiodarone, selezionati rispettivamente sulla base di criteri di funzione ventricolare e presenza di aritmia ventricolare. In entrambi i trial l'effetto favorevole non si è tradotto in un vantaggio statisticamente significativo sulla riduzione di morte cardiaca non aritmica e di morte totale: tale fatto, teoricamente, è riconducibile a: 1) una maggiore incidenza di morti non aritmiche, 2) un impatto sulla riduzione di morte totale che non raggiunge la significatività. Verifichiamo l'importanza dei due punti negli studi descritti.

Punto primo. Come riferito, EMIAT mostra un aumento di mortalità per cause non aritmiche nel gruppo trattato con amiodarone: in particolare, si sono verificati decessi per infarto miocardico (10 vs 3 pazienti) e per morte non cardiaca, largamente per cause polmonari (4 vs 1 paziente). Tali eventi avversi possono essere causati da uno squilibrio di fattori prognostici negativi tra i due gruppi, o, anche in combinazione, da una relazione causa-effetto relata al trattamento amiodarone. In particolare, in riferimento alla comparsa di fibrosi polmonare, effetto collaterale di maggior rilievo nel gruppo trattato, interessa segnalare come una parte dei pazienti presentavano preesistente patologia polmonare, controindicante l'arruolamento nel gruppo amiodarone. Anche la valutazione dell'evento avverso "infarto miocardico" come causa di morte nel gruppo amiodarone è meritevole di attenzione: infatti l'aumentata incidenza di infarto miocardico acuto nel gruppo trattato risulta difficile da giustificare teoricamente sulla base del trattamento amiodarone di per sé. Si consideri, in-

vece, come la maggior parte degli infarti come causa di morte (11 su 13) fossero in realtà dei reinfarti, in quanto riguardavano pazienti con già un infarto miocardico precedente l'infarto indice. Questi ultimi erano significativamente più numerosi nel gruppo amiodarone. Va ricordato infatti che, nonostante la popolazione sotto studio avesse una numerosità adeguata, la randomizzazione non può eliminare la possibilità che per il gioco della sorte alcune variabili, anche quelle costituenti un rischio maggiore, possano distribuirsi in modo ineguale tra i due gruppi creando così un bias nella selezione dei pazienti nei due gruppi.

Queste considerazioni sono rafforzate dall'evidenza che, operando un aggiustamento nelle variabili dei due gruppi, si osserva un effetto favorevole dell'amiodarone che riguarda anche la mortalità totale e la mortalità cardiaca non aritmica.

CAMIAT, d'altra parte, era disegnato per selezionare i pazienti ad aumentato rischio di morte aritmica e per valutare il beneficio dell'amiodarone nella riduzione specifica della fibrillazione ventricolare-morte aritmica. Le dimensioni del campione erano pertanto calcolate per avere potenza sufficiente ad individuare una riduzione sostanziale di questo evento, mentre ci si aspettava che fosse improbabile riuscire a riscontrare una riduzione significativa della mortalità totale. Nonostante l'incidenza complessiva di morte aritmica nel gruppo placebo sia stata inferiore a quella prevista, il tasso di incidenza dell'endpoint primario combinato (fibrillazione ventricolare resuscitata-morte aritmica) è risultato simile a quello previsto, ed il trattamento con amiodarone ha mostrato una significativa riduzione del rischio relativo del 48.5/49.7% (a seconda dei modelli statistici). Nell'analisi "intention-to-treat", la riduzione del rischio relativo di morte improvvisa è risultata del 38.2% ($p = 0.029$), quella di morte cardiaca globale del 27.4%, quella di mortalità totale del 21.2%. Pertanto, la maggior parte del beneficio dell'amiodarone sulla mortalità è avvenuto per riduzione delle morti aritmiche, ma nessun elemento suggerisce un eccesso compensatorio di morti non aritmiche nei pazienti trattati. È da ritenersi pertanto che l'amiodarone abbia prodotto un beneficio globale grazie al suo meccanismo d'azione di prevenzione della fibrillazione ventricolare, ma che la riduzione della mortalità totale possa essere dimostrata solo con uno studio di maggiori dimensioni. Si sottolinea, inoltre, come in questo trial il 46% delle morti sono state aritmiche, a conferma del fatto che la presenza di aritmia ventricolare frequente o ripetitiva al monitoraggio ambulatoriale identifica una popolazione a rischio appropriata per la valutazione dell'efficacia della terapia antiaritmica; in questa stessa popolazione, alla riduzione del fenomeno aritmico (84 vs 35% dell'amiodarone vs placebo) ha corrisposto la riduzione degli eventi di endpoint primario.

Punto secondo. I limiti statistici e la metanalisi ATMA (Amiodarone Trials Meta-Analysis). Per quanto detto, nessuno degli studi controllati randomizzati sull'impie-

go profilattico dell'amiodarone nei pazienti con pregresso infarto miocardico o scompenso cardiaco, ed in particolare EMIAT e CAMIAT, possedeva la potenza statistica necessaria per evidenziare una riduzione di mortalità > 20%; la recente metanalisi ATMA³, effettuata su 13 studi randomizzati (8 nel postinfarto, 5 nello scompenso congestizio) e condotta sui dati dei singoli pazienti, ha fornito la chiave di lettura per definire in modo più sensibile ed accurato i vantaggi ed i rischi dell'impiego profilattico dell'amiodarone.

Su un numero complessivo di 6553 pazienti randomizzati (78% da trial in pazienti con pregresso infarto miocardico, 22% da trial in pazienti con scompenso cardiaco; 89% dei pazienti complessivi con pregresso infarto miocardico), l'utilizzo dell'amiodarone ha causato la riduzione della mortalità aritmica/improvvisa del 29%. In assenza di modificazioni della mortalità non aritmica questi due effetti si sono combinati per determinare una riduzione del rischio di mortalità totale del 13%. Tale riduzione risulta statisticamente significativa ($p = 0.03$) con la metanalisi classica degli effetti fissi, e risulta al limite della significatività con l'analisi degli effetti casuali. La metanalisi ATMA, quindi, aumentando la potenza dell'analisi statistica attraverso l'incremento degli eventi, ha facilitato l'individuazione accurata di effetti del trattamento modesti ma clinicamente rilevanti. La metanalisi ha inoltre dimostrato come la riduzione del rischio relativo con amiodarone sia simile per i diversi tipi di pazienti (indipendentemente dal rischio di base, legato in particolare al grado di disfunzione del ventricolo sinistro) e quindi come l'amiodarone comporti un maggior beneficio assoluto in pazienti con rischio di morte più elevato.

Le sottoanalisi di EMIAT e l'impatto sulle scelte di management clinico

Come già brevemente accennato, EMIAT ha mostrato un'inattesa ma marcata interazione positiva tra amiodarone e betabloccanti (Fig. 1)¹. Tra i pazienti che ricevevano terapia betabloccante, la mortalità era chiaramente inferiore in quelli che assumevano anche amiodarone rispetto a placebo. Questa importante osservazione, anche se non considerata tra le ipotesi avanzate *a priori*, deve essere interpretata con cautela, ma ha indubbiamente stimolato ulteriori subanalisi. Tra queste, due hanno fornito informazioni che potrebbero influenzare significativamente le scelte di management terapeutico^{4,5}.

Dalla subanalisi di Janse et al.⁴, basata su sottogruppi clinicamente importanti per quanto numericamente piccoli, sono emerse le seguenti informazioni. L'amiodarone riduce la mortalità aritmica nei pazienti con frazione di eiezione < 30%, con aritmie frequenti all'Holter, con frequenza cardiaca > 84 b/min, ed in quelli in terapia con betabloccanti (Fig. 2). Quando si esaminano pazienti con tre fattori di rischio, l'effetto

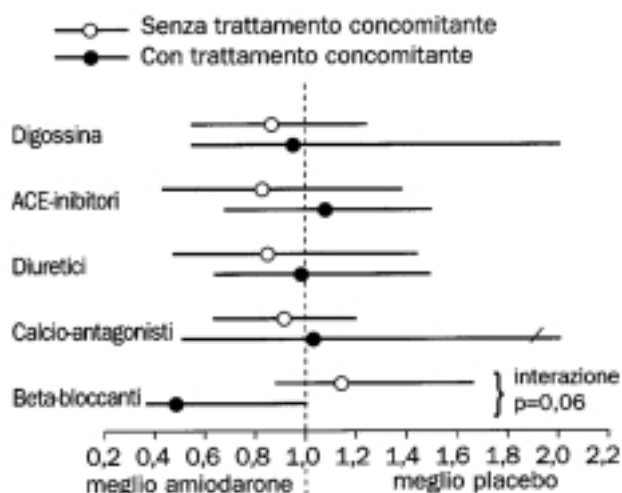


Figura 1. Analisi "intention-to-treat" sulla mortalità cardiaca totale in 2 anni in base a trattamenti concomitanti all'inizio dello studio. Da Julian et al.¹, con il permesso dell'Editore.

dell'amiodarone diviene eclatante (Figg. 3 e 4) e si accompagna a riduzioni della mortalità aritmica tra il 70 e l'80%. È sempre importante ricordare che tutte le analisi retrospettive di sottogruppi, anche quando basate come in questo caso sui parametri di ingresso e su osservazioni precedenti, sono al massimo in grado di generare nuove ipotesi da validare prospetticamente. Ciò detto, queste osservazioni non possono non far considerare attentamente l'opportunità di aggiungere la terapia con amiodarone a quei pazienti con infarto acuto recente che abbiano una frazione di eiezione < 30%, che siano tachicardici e che prendano già i betabloccanti. La considerazione che la mortalità aritmica è massima nel primo anno postinfarto suggerisce inoltre che questa strategia farmacologicamente aggressiva possa essere mantenuta per un solo anno. Questo avrà il vantaggio di un notevole miglioramento della compliance con un probabile effetto positivo sull'outcome.

La subanalisi di Malik et al.⁵ è partita invece dall'evidenza che uno squilibrio autonomo caratterizzato da una ridotta attività vagale (depressa sensibilità barocettiva e/o ridotta variabilità della frequenza cardiaca) si associa ad un aumentato rischio di morte cardiaca e di morte aritmica dopo un infarto miocardico⁶⁻⁸. Questa subanalisi ha testato l'ipotesi che i pazienti infartuati con depressione della variabilità della frequenza cardiaca potessero beneficiare particolarmente della terapia con amiodarone. La tabella I mostra le cospicue riduzioni di mortalità totale prodotte dall'amiodarone in diversi sottogruppi di pazienti aventi tutti in comune una ridotta variabilità della frequenza cardiaca. Anche in questo caso valgono le cautele sopraesposte in relazione alle analisi di sottogruppo; queste cautele, tuttavia, non dovrebbero ostacolare la considerazione di cercare di ridurre ulteriormente il rischio nel primo anno postinfarto somministrando amiodarone in questi pazienti con riduzione della variabilità della frequenza cardiaca.

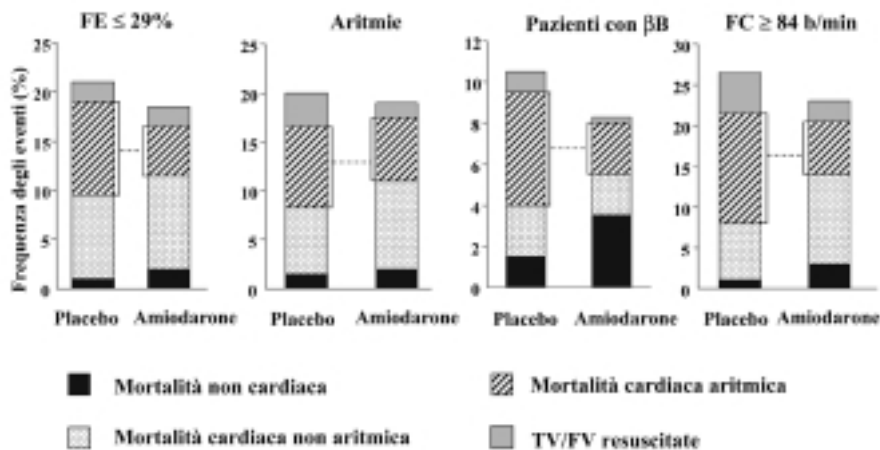


Figura 2. Confronto tra la frequenza degli eventi nel gruppo placebo ed in quello trattato con amiodarone nelle sottopopolazioni di pazienti EMIAT definite utilizzando un solo stratificatore di rischio. βB = betabloccante; FC = frequenza cardiaca; FE = frazione di eiezione; FV = fibrillazione ventricolare; TV = tachicardia ventricolare. Da Janse et al.⁴, modificata.

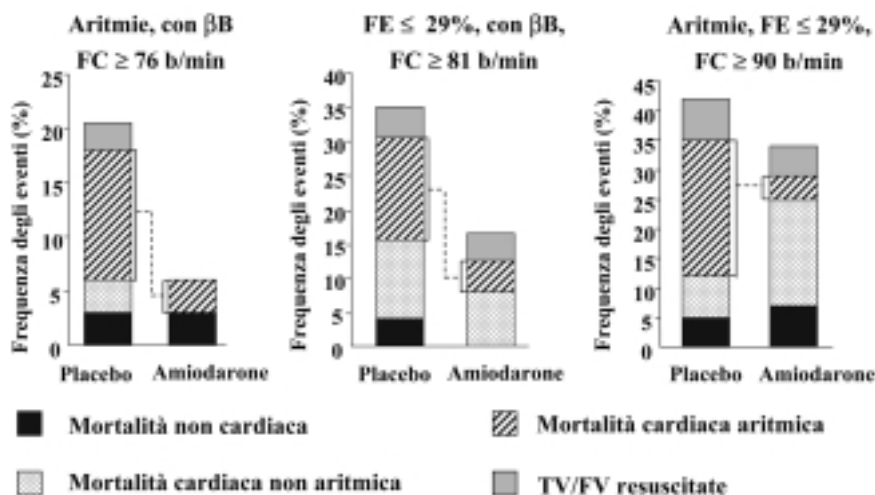


Figura 3. Confronto tra la frequenza degli eventi nel gruppo placebo ed in quello trattato con amiodarone nelle sottopopolazioni di pazienti EMIAT definite utilizzando tre stratificatori di rischio. Si noti come, a differenza della figura precedente, in questo caso la mortalità cardiaca aritmica sia di gran lunga superiore nel gruppo placebo rispetto a quello trattato con amiodarone. Abbreviazioni come in figura 2. Da Janse et al.⁴, modificata.

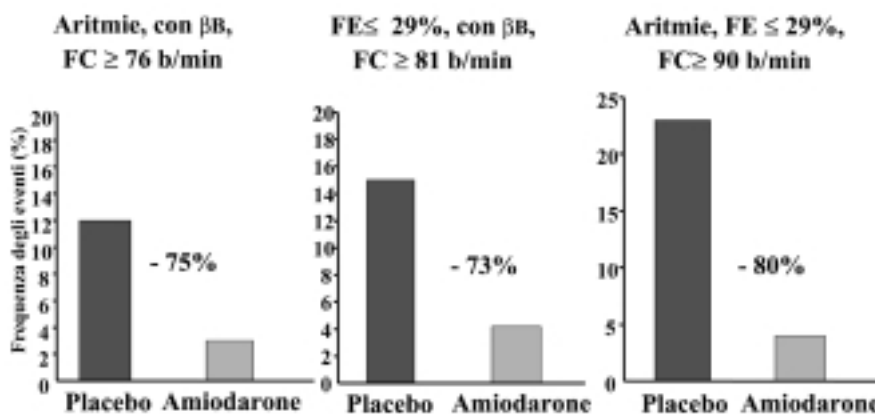


Figura 4. Dettaglio della figura precedente in cui viene paragonata la mortalità cardiaca aritmica nel gruppo placebo ed in quello trattato con amiodarone nelle sottopopolazioni di pazienti EMIAT definite utilizzando tre stratificatori di rischio. Abbreviazioni come in figura 2.

Tabella I. Riduzione della mortalità totale con amiodarone in pazienti con variabilità della frequenza cardiaca depressa.

In tutti i pazienti	-23%
In pazienti al primo infarto	-42%
In pazienti in terapia betabloccante	-45%
In pazienti con frazione di eiezione $\leq 30\%$	-23%
In pazienti con aritmie	-32%
In pazienti con frequenza cardiaca ≥ 75 b/min	-33%

I trial di confronto: le lezioni di MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) e MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)

Si tratta dei due maggiori studi^{9,10} di prevenzione primaria che confrontano l'efficacia di ICD verso terapia medica, in pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale.

Il MADIT ha dimostrato una riduzione drammatica della mortalità globale in pazienti, considerati ad alto rischio, selezionati sulla base di tachicardia ventricolare non sostenuta e depressione della frazione di eiezione ventricolare sinistra ($\leq 40\%$), nei confronti del trattamento farmacologico, per lo più rappresentato dall'amiodarone. Alcuni limiti intrinseci allo studio stesso sono stati ampiamente sottolineati e riguardano, in particolare, il numero e il tipo di selezione effettuata sui pazienti arruolati.

Il MUSTT, disegnato con il proposito di superare i limiti strutturali dello studio precedente, ne ha sostanzialmente confermato i risultati (in particolare riduzione del 51% della mortalità nei pazienti trattati con ICD), evidenziando pertanto come in popolazioni di pazienti ad alto rischio per morte improvvisa, in presenza di indici di funzione cardiaca severamente depressa, l'ICD rappresenti ad oggi la terapia con la maggiore efficacia comprovata nella riduzione della mortalità globale.

La stratificazione prognostica e le indicazioni all'utilizzo dell'amiodarone

L'amiodarone deve essere considerato farmaco antiaritmico di prima scelta per la prevenzione della morte improvvisa, in pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta e disfunzione ventricolare sinistra, che non siano candidati all'impianto di ICD. Tale raccomandazione trae origine da diverse evidenze cliniche e sperimentali, che riguardano in particolare: 1) l'efficacia nella riduzione degli eventi aritmici maggiori (stimabile complessivamente attorno al 60%); 2) l'assenza di effetto inotropo negativo e di effetto proaritmico; 3) la sicurezza dell'utilizzo a lungo termine del farmaco in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale (EMIAT, CAMIAT)^{1,2} e in pazienti con severa dis-

funzione ventricolare sinistra (GESICA, CHF-STAT)^{11,12}; 4) l'inefficacia degli altri farmaci antiaritmici, ad eccezione dei farmaci betabloccanti, nel miglioramento della sopravvivenza in pazienti con cardiopatia postinfartuale, ed in particolare l'effetto sfavorevole sulla mortalità in pazienti trattati con farmaci di classe 1 e 3.

D'altronde, per quanto detto, le limitazioni all'uso dell'amiodarone, in alternativa all'impianto di ICD, riguardano nella fattispecie la superiorità del dispositivo in pazienti ad alto rischio di morte improvvisa, selezionati sulla base dei criteri di arruolamento delle popolazioni MADIT e MUSTT. In questi pazienti, la presenza di tachicardia ventricolare inducibile, associata a funzione cardiaca fortemente depressa, rappresenta elemento di scelta prioritaria a favore dell'ICD.

L'importanza delle differenti variabili nel definire la probabilità dell'evento aritmico, o più specificamente, l'impatto sulla mortalità totale ed aritmica dell'impianto preventivo dell'ICD rispetto al trattamento amiodaronico, è stata presa in considerazione in diverse analisi, in particolare di studi di prevenzione secondaria, che vale qui ricordare. In un'analisi dell'AVID¹³ sono state considerate le differenze di sopravvivenza in relazione ai diversi livelli di frazione di eiezione rappresentati nella popolazione dello studio: un significativo guadagno (aumentata sopravvivenza) a favore dell'ICD nei confronti dell'amiodarone è stato dimostrato unicamente nel gruppo di pazienti con frazione di eiezione compresa tra 20 e 34%, in contrasto con il gruppo di pazienti con frazione di eiezione $\geq 35\%$, nei quali non era dimostrabile una differenza in termini di sopravvivenza a favore dell'ICD. In un'analisi del CIDS^{14,15}, altro trial di prevenzione secondaria disegnato per valutare i vantaggi dell'ICD verso amiodarone in pazienti sopravvissuti a precedente episodio di tachicardia/fibrillazione ventricolare, è stato verificato quali fattori di rischio siano maggiormente correlati ad una prognosi sfavorevole, in termini di mortalità totale e di morte aritmica. I pazienti sono stati differenziati in diversi sottogruppi in relazione all'età (≥ 70 anni), alla frazione di eiezione ($\leq 35\%$), alla classe funzionale NYHA (III-IV); di ciascun sottogruppo è stato stimato il rischio di morte, totale e aritmica, e l'entità dei vantaggi prodotti dall'ICD nei confronti dell'amiodarone. Risultati: CIDS ha dimostrato come la presenza di più fattori comporti un rischio di morte significativamente aumentato; inoltre, in accordo con l'ipotesi di lavoro, ha definito una relazione diretta tra entità di rischio e corrispettivo beneficio prodotto dall'ICD. In altri termini, solo nei pazienti a rischio più elevato, in cui coesistono diversi fattori prognostici sfavorevoli, l'ICD ha consentito una riduzione statisticamente significativa (riduzione del rischio di morte relativa per ogni causa del 50%); negli altri gruppi, a rischio progressivamente minore, il trattamento con ICD ha prodotto effetti

sovrapponibili al trattamento con amiodarone. Tale analisi, quindi, pur confermando l'effetto favorevole dell'ICD nei confronti dell'amiodarone (riduzione del rischio di morte per ogni causa e del rischio di morte aritmica rispettivamente del 20 e del 33%, $p = \text{NS}$ nella popolazione *in toto*) sottolinea come tale effetto favorevole sia limitato ai pazienti più gravemente compromessi, in particolare in termini di capacità funzionale e funzione cardiaca.

E poiché le caratteristiche dei pazienti che possono trarre massimo beneficio dall'impianto di ICD non sono a tutt'oggi perfettamente definite, si sta valutando l'effetto di questo trattamento anche in pazienti con rischio inferiore di morte improvvisa, prescindendo da una stratificazione aritmica effettuata sulla base di criteri clinici elettrofisiologici, definiti solamente in relazione alla presenza di depressione della funzione cardiaca. Una popolazione di questo genere, selezionata sulla base della compromissione della funzione ventricolare sinistra, è stata arruolata nello studio MADIT-II¹⁶, i cui risultati preliminari saranno disponibili a breve termine.

Questo approccio meno conservativo rinuncia ad una più attenta identificazione dei soggetti a rischio e può portare ad un grande incremento dell'uso dell'ICD, con negativi effetti costo-beneficio per vite salvate⁸.

Ruolo della terapia ibrida (amiodarone e ablazione transcattere) in pazienti con tachicardia ventricolare tollerata

Un interessante utilizzo dell'amiodarone nel trattamento delle aritmie ventricolari in pazienti con pregresso infarto miocardico è dato dalla combinazione (definita "trattamento ibrido") ablazione transcattere-terapia cronica con amiodarone. Il ruolo della procedura ablativa nel trattamento della tachicardia ventricolare postinfartuale, dopo una fase iniziale di incertezze, va progressivamente affermandosi. Per lo meno nei casi di aritmia tollerata dal punto di vista emodinamico, l'ablazione transcattere garantisce una percentuale di successo acuto (interruzione della tachicardia e successiva prevenzione dell'inducibilità) nell'ordine del 70-80%. In un'importante casistica italiana basata sull'esperienza di due Centri¹⁷ sono riportati i dati di successo acuto ed il follow-up a lungo termine (medio 3 anni) su 124 pazienti affetti da tachicardia ventricolare postinfartuale recidivante trattati con ablazione transcattere: in tutti i pazienti la tachicardia ventricolare si era verificata durante trattamento con amiodarone che, tuttavia, era stato mantenuto anche dopo la procedura. La percentuale di successo acuto è stata del 75%, la percentuale di recidiva aritmica a 3 anni del 25% e la mortalità cardiaca del 10.7%, prevalentemente per scompenso cardiaco. Nel 25% dei pazienti l'episodio aritmico iniziale era rappresentato da una tachicardia ventri-

colare emodinamicamente tollerata e/o sincopale; il trattamento con amiodarone, in questi casi, pur non essendo stato in grado di prevenire ulteriori recidive aritmiche, aveva comportato una modificazione favorevole del substrato aritmico, determinando una marcata riduzione della frequenza cardiaca durante tachicardia ventricolare, garantendo una migliore tolleranza emodinamica e consentendo di conseguenza un adeguato mappaggio endocardico come guida all'ablazione transcattere. La morte improvvisa aritmica è stata documentata in 3 casi (in 1 caso in un paziente portatore di ICD). Nonostante manchino studi impostati con l'obiettivo di valutare il ruolo aggiuntivo del farmaco dopo ablazione transcattere, l'analisi delle casistiche pubblicate tende a evidenziare l'effetto protettivo del trattamento a lungo termine con amiodarone in questi pazienti. Ad esempio, nello studio di Rothman et al.¹⁸, la percentuale di recidive aritmiche o morte improvvisa è stata sensibilmente più elevata tra i pazienti che non ricevevano terapia dopo l'ablazione. Elevate percentuali di trattamento con amiodarone vengono riportate nella maggior parte delle casistiche di pazienti con tachicardia ventricolare postinfartuale trattati con ablazione transcattere. Questo riflette una pratica diffusa degli operatori nel campo¹⁹⁻²⁴.

Conclusioni

Dai punti sopra descritti appare evidente come la scelta della strategia migliore nella prevenzione della morte aritmica in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale sia il risultato di una valida stratificazione prognostica, che comprende molteplici aspetti clinici e strumentali, atti a valutare, in maniera prioritaria, l'entità della disfunzione cardiaca e la predisposizione a sviluppare aritmie ventricolari minacciose; la miglior scelta terapeutica deve derivare pertanto da un'analisi combinata di diversi "parametri" tra loro complementari. Si consideri come lo studio elettrofisiologico endocavitario rappresenti lo strumento diagnostico più accurato – in termini di sensibilità e specificità diagnostica – per definire la vulnerabilità alle aritmie ventricolari maligne nel contesto della cardiopatia ischemica postinfartuale.

La figura 5 riassume un possibile orientamento terapeutico proponibile nella gestione clinica dei pazienti con cardiopatia dilatativa ischemica e aritmia ventricolare, sulla base del dato di funzione e delle caratteristiche dell'aritmia indotta. Si sottolinea come, in ogni paziente, la prevenzione più efficace sia il risultato, in molti casi, della combinazione dei singoli mezzi terapeutici, considerando anche il ruolo ormai consolidato dell'ablazione transcattere accanto a quello dell'ICD e dell'amiodarone, e, di quest'ultimo, i molteplici meccanismi di protezione che si affiancano all'azione diretta di tipo antiaritmico.

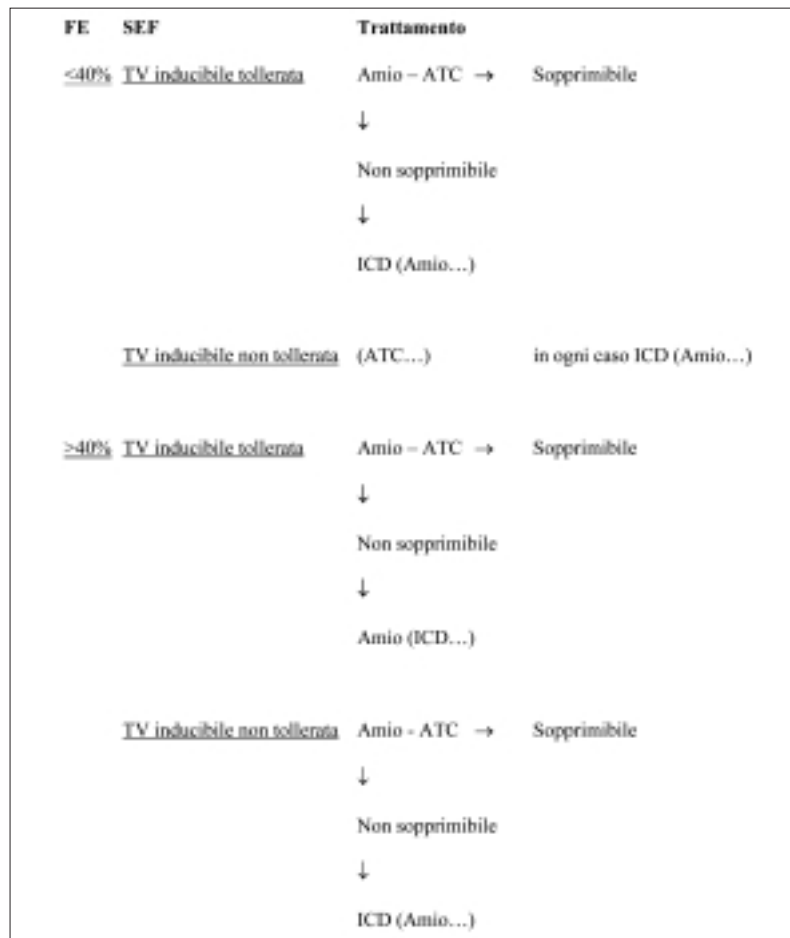


Figura 5. Possibile orientamento terapeutico dei pazienti con cardiopatia dilatativa ischemica e aritmie ventricolari. ATC = ablazione transcateretere; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; SEF = studio elettrofisiologico. (...) = ... e possibilmente anche. Altre abbreviazioni come in figura 2.

Bibliografia

1. 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. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
2. 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.
3. 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.
4. Janse MJ, Malik M, Camm AJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ, on behalf of the EMIAT Investigators. Identification of post acute myocardial infarction patients with potential benefit from prophylactic treatment with amiodarone. A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Eur Heart J* 1998; 19: 85-95.
5. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1263-75.
6. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (Suppl I): I77-I91.
7. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
8. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al, on behalf of the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. Implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 2072-7.
9. 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.
10. 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 artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
11. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, for the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.

12. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, 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.
13. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-5.
14. 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.
15. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator Study*. *Cardiac Arrest Study Hamburg*. *Canadian Implantable Defibrillator Study*. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
16. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999; 83: 91D-97D.
17. Della Bella P, De Ponti R, Salerno Uriarte JA, et al. Catheter ablation and antiarrhythmic drugs for hemodynamically tolerated postinfarction ventricular tachycardia. *Eur Heart J*, in press.
18. Rothman SA, Hsia HH, Cossù SF, Chmielewski IL, Buxton AE, Miller JM. Radiofrequency catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia. Long-term success and the significance of inducible nonclinical arrhythmias. *Circulation* 1997; 96: 3499-508.
19. Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, Sager PT, Saxon LA, Pavri B. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 308-14.
20. Wilber DJ, Kopp DE, Glascock DN, Kinder CA, Kall JG. Catheter ablation of the mitral isthmus for ventricular tachycardia associated with inferior infarction. *Circulation* 1995; 92: 3481-9.
21. Bogun F, Bahu M, Knight BE, et al. Comparison of effective and ineffective target sites that demonstrate concealed entrainment in patients with coronary artery disease undergoing radiofrequency ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 95: 183-90.
22. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, El-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 363-72.
23. Kim YH, Sosa-Suarez G, Trouton TG, et al. Treatment of ventricular tachycardia by transcatheter radiofrequency ablation in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1994; 89: 1094-102.
24. Gonska BD, Cao K, Schaumann A, Dorszewski A, von zur Muhlen F, Kreuzer H. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1506-14.