

# Ruolo dell'amiodarone in associazione ad impianto di defibrillatore automatico (terapia ibrida)

Massimo Santini, Renato Ricci, Claudio Pandozi, Carlo Pignalberi

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 39S-42S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Santini

Dipartimento  
di Cardiologia  
Azienda Ospedaliera  
San Filippo Neri  
Via G. Martinotti, 20  
00135 Roma  
E-mail:  
m.santini@rmnet.it

## Introduzione

Gli studi clinici sulla prevenzione secondaria della morte improvvisa, in pazienti resuscitati da arresto cardiaco per fibrillazione ventricolare o con tachicardia ventricolare sostenuta emodinamicamente mal tollerata, hanno definitivamente dimostrato che l'impianto di defibrillatore automatico (ICD) determina un significativo miglioramento della sopravvivenza globale, se confrontato con l'uso dei farmaci antiaritmici, incluso l'amiodarone<sup>1-4</sup>. A 2 anni di follow-up, nei pazienti con ICD è stato osservato un aumento della sopravvivenza compreso fra il 20 e il 72%, legato essenzialmente alla riduzione dei casi di morte improvvisa, con effetto neutro sulla mortalità non aritmica<sup>5</sup>. I pazienti con più severa compromissione della funzione ventricolare sinistra sembrano essere quelli che possono trarre maggior beneficio dall'impianto di ICD<sup>6</sup>. In prevenzione primaria, un analogo beneficio dell'ICD è stato dimostrato per alcuni sottogruppi di pazienti ad alto rischio, quali quelli con pregresso infarto miocardico, bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra, tachicardia ventricolare non sostenuta e inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta allo studio elettrofisiologico<sup>7,8</sup>. In conseguenza di ciò, per molti pazienti il ruolo dei farmaci antiaritmici si è progressivamente trasformato da terapia alternativa all'ICD a terapia complementare dell'ICD. Infatti, dati della letteratura riportano che circa il 50% dei pazienti con ICD impiantato sono contemporaneamente trattati con farmaci antiaritmici<sup>9-11</sup>. Scopo del presente articolo è quello di rivedere criticamente le indicazioni ed i possibili effetti sfavorevoli della terapia ibrida con ICD e amiodarone.

## Terapia ibrida

**Indicazioni.** Le indicazioni potenziali all'uso dell'amiodarone in pazienti con ICD sono rappresentate da<sup>12-14</sup>:

- riduzione del numero degli episodi di tachicardia/fibrillazione ventricolare con riduzione del numero di interventi del dispositivo e conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente e prolungamento della durata delle batterie del dispositivo;
- soppressione di episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, autolimitantesi, che tuttavia inducono l'erogazione di shock da parte dell'ICD;
- rallentamento del ciclo della tachicardia ventricolare per aumentarne la stabilità emodinamica e/o per incrementare l'efficacia delle terapie di stimolazione antitachicardica<sup>15</sup>;
- prevenzione delle tachiaritmie sopraventricolari e/o controllo della loro frequenza ventricolare per il beneficio clinico in sé e per prevenire l'erogazione di shock inappropriati;
- trattamento del cosiddetto "storm elettrico";
- riduzione del numero di episodi di sincope.

*Amiodarone e shock del defibrillatore automatico.* L'efficacia dell'amiodarone nel ridurre gli interventi del dispositivo è ancora controversa. Infatti, in due studi preliminari non randomizzati<sup>16,17</sup> il trattamento con amiodarone non era risultato efficace nel ridurre il numero di shock. Viceversa, nello studio CASCADE<sup>18</sup>, in cui veniva analizzato il numero di shock in due gruppi di pazienti con ICD, randomizzati rispettivamente a terapia antiaritmica convenzio-

nale o amiodarone, il numero di shock risultava significativamente ridotto nel gruppo amiodarone. Tali dati, tuttavia, non rispondono al quesito se l'amiodarone sia più efficace dei farmaci antiaritmici convenzionali nella prevenzione degli shock o se questi ultimi siano maggiormente proaritmici rispetto all'amiodarone. A parziale risposta può essere citato uno studio recente che ha utilizzato il *d,l*-sotalolo (farmaco di classe III), in cui i pazienti venivano randomizzati a sotalolo o non terapia antiaritmica<sup>19</sup>; i risultati hanno dimostrato una riduzione significativa del numero di shock nel gruppo sotalolo.

*Lo "storm elettrico".* Circa il 50-70% dei pazienti con ICD ricevono almeno uno shock appropriato per tachicardia/fibrillazione ventricolare entro 2 anni dall'impianto. In circa il 10% si verifica uno "storm elettrico", definito come l'erogazione di 3 o più shock appropriati in 24 ore. In uno studio di Credner et al.<sup>20</sup> lo "storm" si è verificato per lo più tardivamente dopo l'impianto e non ha rappresentato un fattore predittivo indipendente di mortalità. In tale popolazione (14/136 pazienti), il numero di eventi in 24 ore è risultato molto elevato ( $17 \pm 17$ , range 3-50, mediana 8). La terapia combinata con betabloccanti e amiodarone per via endovenosa si è dimostrata efficace nel trattamento di tali eventi, mentre i farmaci antiaritmici di classe I si sono rivelati per lo più inefficaci. L'amiodarone endovenoso si è dimostrato efficace nel controllo dello "storm elettrico" anche quando l'amiodarone somministrato cronicamente per via orale era risultato inefficace<sup>21</sup>.

**Effetti sfavorevoli.** Gli effetti sfavorevoli dell'associazione amiodarone-ICD possono essere rappresentati da<sup>9,22,23</sup>:

- rallentamento del ciclo della tachicardia ventricolare al di sotto della finestra di riconoscimento;
- mancato riconoscimento della tachicardia ventricolare per effetti sulla durata del QRS e sulla velocità d'ascesa del potenziale d'azione (dV/dt);
- induzione di shock inappropriati;
- sviluppo di tachicardie ventricolari incessanti;
- effetti sulla soglia di defibrillazione;
- effetti sulla soglia di stimolazione;
- induzione di bradicardia con necessità di stimolazione costante ed esaurimento precoce delle batterie del dispositivo;
- induzione di sindrome da pacemaker per stimolazione ventricolare con retroconduzione ventricolo-atriale costante nei dispositivi monocamerale;
- necessità di riprogrammazione del dispositivo.

*Effetti sfavorevoli sul riconoscimento delle tachicardie.* Il rallentamento del ciclo della tachicardia ventricolare in corso di trattamento con amiodarone, se da un lato può avere effetti favorevoli sulla tolleranza emodinamica e sulle possibilità di interruzione mediante stimolazione overdrive, dall'altro può indurre un rallentamen-

to della frequenza della tachicardia al di sotto della finestra di riconoscimento programmata e di conseguenza impedire il trattamento della tachicardia da parte dell'ICD. In uno studio di Bansch et al.<sup>24</sup>, relativo a 659 pazienti con ICD seguiti per  $31 \pm 23$  mesi, 377 pazienti (57.2%) hanno avuto almeno un episodio di tachicardia o fibrillazione ventricolare durante il follow-up. Quarantasette pazienti (7.1%) hanno presentato 61 episodi di tachicardia ventricolare sostenuta al di sotto della finestra di riconoscimento della tachicardia, nonostante il limite inferiore di riconoscimento fosse stato programmato a un ciclo di 30-60 ms superiore a quello del ciclo della tachicardia inducibile più lenta; 54/61 episodi (88.5%) erano associati a sintomi clinici rilevanti: angina o palpitazioni nel 63.9%, scompenso cardiaco nel 6.6% e sincope nell'8.2%. Sei pazienti (9.8%) hanno avuto bisogno di manovre di rianimazione cardiopolmonare. L'analisi multivariata ha identificato quali fattori di rischio per tachicardia ventricolare sostenuta al di sotto della finestra di riconoscimento la classe funzionale NYHA II o III, la frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40%, la presenza di tachicardia ventricolare monomorfa spontanea o inducibile e il trattamento con farmaci antiaritmici della classe III (amiodarone e sotalolo). In pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta al di sotto della finestra di riconoscimento può essere consigliabile la ripetizione di uno studio elettrofisiologico se la terapia antiaritmica è iniziata dopo l'impianto dell'ICD<sup>25</sup> o una riprogrammazione della finestra di riconoscimento a valori di ciclo più alti. In questo caso deve essere considerata la possibilità di shock inappropriati, specie nei dispositivi monocamerale<sup>26</sup>.

Altri effetti sfavorevoli del trattamento con amiodarone sul corretto riconoscimento delle tachicardie sono correlabili ad effetti sul tempo di conduzione atrioventricolare, sulla durata del QRS e sul dV/dt. Per esempio, in corso di tachicardia sopraventricolare 1:1 l'allungamento dell'intervallo atrioventricolare può indurre, in alcuni ICD bicamerale, un'erronea diagnosi di tachicardia ventricolare con conseguente shock inappropriato<sup>27</sup>. Rari, durante amiodarone, sono la doppia conta dei battiti ventricolari per slargamento del QRS o il difetto di sensing per riduzione del dV/dt, che si riscontrano più frequentemente con i farmaci della classe I.

*Effetti sulla soglia di defibrillazione.* I farmaci antiaritmici possono influenzare l'efficacia delle terapie erogate dagli ICD attraverso effetti sulla soglia di defibrillazione. I dati riportati in letteratura sono in parte controversi, in conseguenza del fatto che molti studi sono stati effettuati su modelli animali con cuori normali e utilizzando dosaggi sopra-fisiologici dei farmaci. Inoltre molti studi hanno utilizzato shock di tipo monofasico ed elettrodi di tipo epicardico. Per quanto riguarda i farmaci della classe I un aumento della soglia di defibrillazione è stato riportato per i

farmaci della classe IB<sup>28,29</sup>, mentre un effetto neutro è stato segnalato per quelli delle classi IA e IC<sup>30,31</sup>. I farmaci di classe III “puri”, viceversa, in ragione del prolungamento del periodo refrattario ventricolare, hanno indotto una significativa riduzione della soglia di defibrillazione nei modelli animali<sup>9</sup>. Tale effetto è stato confermato in studi clinici sull'uomo per dofetilide e sotalolo<sup>32</sup>. Per quanto riguarda l'amiodarone, mentre effetti controversi sono stati osservati nei modelli animali, un innalzamento della soglia di defibrillazione è stato segnalato negli studi clinici. In realtà, gli effetti dell'amiodarone sono risultati più complessi<sup>33</sup> e dipendenti dal tipo di forma d'onda utilizzato e dalla via di somministrazione del farmaco. Kuhlkamp et al.<sup>34</sup> hanno studiato 89 pazienti portatori di ICD capaci di erogare shock monofasici o bifasici. Nel primo gruppo la terapia cronica con amiodarone, confrontata con il non trattamento antiaritmico, ha determinato un significativo innalzamento della soglia di defibrillazione da  $19 \pm 5$  a  $29 \pm 9$  J, mentre nei pazienti con shock bifasico non sono state osservate differenze significative fra amiodarone e non trattamento ( $15 \pm 7$  vs  $17 \pm 6$  J). La somministrazione del farmaco per via endovenosa, al contrario della via orale, è stata associata ad una riduzione della soglia di defibrillazione<sup>35</sup>. Tale apparente paradosso è verosimilmente dovuto agli effetti del metabolita attivo desetilamiodarone che ha mostrato in studi animali un importante specifico effetto sulla soglia di defibrillazione<sup>36</sup>. Confrontando gli effetti acuti per somministrazione endovenosa di amiodarone e desetilamiodarone, la soglia di defibrillazione è aumentata rispetto alla determinazione basale da  $23 \pm 4$  a  $26 \pm 3$  J ( $p = 0.11$ ) per l'amiodarone, e da  $21 \pm 6$  a  $34 \pm 14$  J ( $p < 0.01$ ) per il desetilamiodarone. In sintesi, si può concludere che, sebbene la somministrazione orale cronica di amiodarone possa determinare un aumento della soglia di defibrillazione, tale aumento non è in genere clinicamente rilevante, con l'eccezione dei pazienti in cui la soglia di defibrillazione all'impianto in wash-out farmacologico è alta e non lontana dalla massima energia erogabile dal dispositivo<sup>37</sup>.

*Effetti sulla soglia di stimolazione.* La somministrazione di farmaci antiaritmici può determinare un innalzamento della soglia di stimolazione con possibile difetto di cattura. Il fenomeno può essere frequenza-dipendente e manifestarsi solo durante stimolazione ad alta frequenza rendendo inefficaci le terapie di stimolazione antitachicardica<sup>23</sup>. Negli studi clinici solo i farmaci di classe IA e IC hanno dimostrato un effetto sfavorevole sulla soglia di stimolazione. L'innalzamento di soglia sembra notevolmente attenuato in presenza di elettocateri a rilascio di steroide<sup>38,39</sup>. Difetti di stimolazione temporanea sono stati riportati dopo erogazione di shock da parte dell'ICD, con durata del blocco d'uscita direttamente proporzionale all'energia erogata e alla presenza di terapia con farmaci di classe IC<sup>40</sup>. In tale

contesto, la terapia con amiodarone non ha determinato innalzamenti della soglia di stimolazione post-cardioversione<sup>41</sup>.

## Conclusioni

L'uso dell'amiodarone in pazienti portatori di ICD rappresenta un'opzione terapeutica rilevante. La riduzione del numero degli episodi di tachicardia/fibrillazione ventricolare per limitare gli interventi del dispositivo e migliorare la qualità di vita del paziente, il rallentamento del ciclo della tachicardia ventricolare per aumentarne la stabilità emodinamica e per incrementare l'efficacia delle terapie di stimolazione antitachicardica, la prevenzione delle tachiaritmie sopraventricolari e il trattamento del cosiddetto “storm elettrico” rappresentano gli obiettivi principali di tale terapia ibrida. Tuttavia, la possibilità di effetti sfavorevoli maggiori, quali difetti di riconoscimento delle aritmie ventricolari e innalzamento delle soglie di stimolazione e/o defibrillazione, richiedono un'attenta selezione dei pazienti candidati e una programmazione individualizzata del dispositivo. Per alcune indicazioni, la scelta di terapie non farmacologiche alternative, quali l'uso di dispositivi con funzioni antitachicardiche atriali (stimolazione antitachicardica e shock atriale) e l'ablazione transcateretere di tachicardie ventricolari frequenti e tollerate, deve essere tenuta in considerazione.

## Bibliografia

1. The AVID Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
2. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R, for the CASH Investigators. 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.
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. Wever EFD, Hauer RNW, Schrijvers G, et al. Cost-effectiveness of implantable defibrillator as first choice therapy versus electrophysiologically guided, tiered strategy in postinfarct sudden death survivors. A randomized study. *Circulation* 1996; 93: 489-96.
5. The AVID Investigators. Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1552-9.
6. Moss AJ. Implantable cardioverter-defibrillator therapy. The sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000; 101: 1638-40.
7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with prior myocardial infarction, low ejection fraction and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.

8. Buxton AE, Lee LL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomised study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
9. Movsovitz C, Marchlinski FE. Interactions between implantable cardioverter-defibrillators and class III agents. *Am J Cardiol* 1998; 20: 41I-48I.
10. Thomas AC, Moser SA, Smutka ML, Wilson PA. Implantable defibrillators: eight years clinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2053-8.
11. Bardy GH, Troutman C, Poole JE, et al. Clinical experience with a tiered-therapy, multiprogrammable antiarrhythmia device. *Circulation* 1992; 85: 1689-98.
12. Santini M, Pandozi C, Ricci R. Combining antiarrhythmic drugs and implantable devices therapy: benefits and outcome. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4 (Suppl 1): 65-8.
13. Hilleman DE, Bauman AL. Role of antiarrhythmic therapy in patients at risk for sudden cardiac death: an evidence-based review. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 556-75.
14. Dorian P, Newman D, Greene M. Implantable defibrillators and/or amiodarone: alternatives or complementary therapies. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 425-8.
15. Chinushi M, Uchiyama H, Nakagawa I, Washizuka T, Aizawa Y. Beneficial effect of amiodarone on pacing-induced terminability of reentrant ventricular tachycardia. *Jpn Heart J* 1999; 40: 471-5.
16. Huang SKS, de Guzman WLT, Chenarides JG, Okike NO, van der Salm TJ. Effects of long-term amiodarone therapy on the defibrillation threshold and the rate of shocks of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J* 1991; 122: 720-7.
17. Kou WH, Kirsh MM, Rolling SF, et al. Effect of antiarrhythmic drug therapy on the incidence of shocks in patients who receive an implantable cardioverter defibrillator after a single episode of sustained ventricular tachycardia-fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 1586-92.
18. Dolack GL. Clinical predictors of implantable cardioverter-defibrillator shocks (results of the CASCADE trial). *Am J Cardiol* 1994; 73: 237-41.
19. Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias. A comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 46-52.
20. Credner SC, Klingeneben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1909-15.
21. Kavesh NG, Olsovsky MR, Freudenberger RS, et al. Intravenous amiodarone suppression of electrical storm refractory to chronic oral amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 665-7.
22. Carnes CA, Mehdirad AA, Nelson SD. Drug and defibrillator interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 516-25.
23. Marchlinski FE, Zado ES, Deely MP, Saligan J, Ashar M, Nayak H. Concomitant device and drug therapy: current trends, potential benefits and adverse interactions. *Am J Cardiol* 1999; 84: 69R-75R.
24. Bansch D, Castrucci M, Bocker D, Breithardt G, Block M. Ventricular tachycardias above the initially programmed tachycardia detection interval in patients with implantable cardioverter-defibrillators: incidence, prediction and significance. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 557-65.
25. Jung M, Manz M, Luderitz B. The use of antiarrhythmic drugs in implantable cardioverter-defibrillator patients. In: Camm AJ, ed. *Transvenous defibrillation and radiofrequency ablation*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1995: 137-47.
26. Barold HS, Newby KH, Tomassoni G, Kearney M, Brandon J, Natale A. Prospective evaluation of new and old criteria to discriminate between supraventricular and ventricular tachycardia in implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1347-55.
27. Santini M, Ricci R. Dual chamber implantable cardioverter-defibrillators: should they always be preferred to single chamber cardioverter-defibrillators? *Cardiac Electrophysiology Review* 2001; 5: 18-23.
28. Dorian P, Fain ES, Davy JM. Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 327-32.
29. Marinchak RA, Friebling TD, Kline RA. Effect of antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold. Case report of an adverse effect of mexiletine and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 7-12.
30. Marchlinski FE, Flores B. Effect of procainamide on the defibrillation threshold in man. (abstr) *Circulation* 1988; 78: II-154.
31. Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli G. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 418-22.
32. Wang M, Dorian P. DL and D sotalol decrease defibrillation energy requirements. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 1522-9.
33. Dorian P. Amiodarone and defibrillation threshold: a clinical conundrum. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 741-3.
34. Kuhlkamp V, Mewis C, Suchalla R, Mermi J, Dornberger V, Seipel L. Effect of amiodarone and sotalol on the defibrillation threshold in comparison to patients without antiarrhythmic drug treatment. *Int J Cardiol* 1999; 69: 271-9.
35. Fain ES, Lee JT, Winkle RA. Effects of acute intravenous and chronic oral amiodarone on defibrillation energy requirements. *Am Heart J* 1987; 114: 839-42.
36. Zhou L, Chen BP, Kluger J, Fan C, Chow MS. Effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone on the ventricular defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1672-8.
37. Jung W, Manz M, Pizzulli L, Luderitz B. Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1023-7.
38. Cornacchia D, Fabbri M, Maresta A, et al. Effect of steroid eluting versus conventional electrodes on propafenone induced rise in chronic ventricular pacing threshold. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2279-84.
39. Cornacchia D, Fabbri M, Maresta A, et al. Steroid-eluting electrodes prevent chronic pacing threshold rise in the atrial chamber after oral propafenone administration. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 240-4.
40. Guarnieri T, Datorre SD, Bondke H. Increased pacing threshold after an automatic defibrillator shock in dogs. Effects of class I and class II antiarrhythmic drugs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1324-30.
41. Khastgir T, Lattuca J, Aarons D, et al. Ventricular pacing threshold and time to capture postdefibrillation in patients undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 768-72.