- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

Opinione

L'associazione amiodarone-betabloccanti può rappresentare un trattamento alternativo nei pazienti a rischio di morte improvvisa nei quali non è chiaramente dimostrato un beneficio del defibrillatore impiantabile

Paolo Alboni

Divisione di Cardiologia e Centro Aritmologico, Ospedale Civile, Cento (FE)

Key words:
Arrhythmias, ventricular; Beta-blockers; Implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death.

The combination of amiodarone and beta-blockers appears superior to amiodarone alone in the prevention of sudden death. At present this combination can be proposed to patients at risk of sudden death in whom a beneficial effect of the implantable defibrillator has not been clearly demonstrated. Therefore, the patients who can be treated with this combination appear the following ones: patients with sustained ventricular tachycardia (VT) causing severe hemodynamic compromise and ejection fraction > 35%; patients with hemodynamically well-tolerated sustained VT; patients with ischemic heart disease, syncope of unknown cause and induction of VT or ventricular fibrillation (VF) during electrophysiologic study; patients with sustained VT or VF and age > 80 years; patients with left ventricular dysfunction, without history of sustained VT or VF, but with "symptomatic ventricular arrhythmias".

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 337-343)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 29 novembre 2001; nuova stesura il 7 febbraio 2002; accettato l'11 febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Alboni

Divisione di Cardiologia e Centro Aritmologico Ospedale Civile Via Vicini, 2 44042 Cento (FE) E-mail: p.alboni@ausl.fe.it

Sono considerati a rischio di morte improvvisa i pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco, i pazienti affetti da tachicardia ventricolare (TV) sostenuta e quelli con bassa frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro soprattutto se associata a frequenti battiti prematuri ventricolari e/o TV non sostenute. Prima di affrontare l'approccio terapeutico va premesso che un trattamento profilattico può essere considerato efficace se riduce la mortalità totale; infatti una sola riduzione della morte improvvisa non associata ad una riduzione della mortalità esprime soltanto un cambiamento nel tipo di morte, che non può essere considerato ovviamente un risultato clinico.

Alcuni studi hanno evidenziato che i farmaci antiaritmici della classe 1 non solo non appaiono indicati, ma in linea di massima controindicati in quanto inducono un aumento della mortalità nei pazienti con pregresso infarto ed aritmie ventricolari ed un aumento sia della mortalità che degli episodi di scompenso cardiocircolatorio nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra[1,2]. Il dl-sotalolo appare superiore ai farmaci della classe 1[3] ma non è stato sufficientemente studiato e non disponiamo di dati conclusivi. Sono stati invece ampiamente indagati gli effetti dell'amiodarone. Nello studio CASCADE[4], condotto in pazienti con episodio di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare (FV), tale farmaco si è rivelato superiore a quelli della classe 1. L'amiodarone è stato poi valutato vs placebo nella prevenzione della morte improvvisa in grossi studi coinvolgenti pazienti con pregresso infarto[5,6] o con episodi di scompenso cardiocircolatorio[7,8]. I risultati sono contrastanti, tuttavia nella gran parte degli studi l'amiodarone ha ridotto significativamente la mortalità improvvisa ma non quella totale. Per meglio interpretare gli effetti di tale farmaco è stata fatta una metanalisi di 13 studi nei quali l'amiodarone era stato randomizzato vs placebo[9]. In tale metanalisi sono stati valutati oltre 6000 pazienti; il 90% di questi aveva avuto un infarto miocardico e la FE media era del 31%. L'amiodarone riduceva la mortalità improvvisa del 29% ($p = 0.0003$) ed anche la mortalità totale, ma soltanto del 13% ($p = 0.03$). La riduzione della mortalità era simile nei pazienti con infarto miocardico e con scompenso cardiocircolatorio. Un effetto così modesto sulla mortalità non sem-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

bra giustificare un utilizzo sistematico dell'amiodarone, somministrato isolatamente, nei pazienti a rischio di morte improvvisa.

In una subanalisi dello studio EMIAT è emerso che nell'ambito dei pazienti con primo episodio di infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra (FE < 40%), la somministrazione di amiodarone rappresenta un predittore indipendente di sopravvivenza in quelli con frequenza cardiaca a riposo > 75 b/min e con indice di variabilità della frequenza cardiaca < 20 U[10]. Questi risultati appaiono estremamente interessanti, ma richiedono una verifica in un trial prospettico.

Associazione amiodarone-betabloccanti

In due studi non randomizzati condotti in pazienti con episodi di TV sostenute refrattarie all'amiodarone somministrato isolatamente, l'associazione amiodarone-betabloccanti aveva diminuito marcatamente sia l'inducibilità della TV durante stimolazione ventricolare programmata che l'incidenza delle recidive tachicardiche[11,12].

In due studi successivi nei quali l'amiodarone era stato randomizzato vs placebo in pazienti con pregresso infarto miocardico, l'EMIAT[5] e il CAMIAT[6], il farmaco aveva ridotto significativamente la mortalità improvvisa ma non quella totale. Nel primo erano stati arruolati pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (FE ≤ 40%) e nel secondo pazienti con frequenti battiti prematuri ventricolari e/o TV non sostenute, indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra. In entrambi gli studi è emersa un'interazione favorevole fra amiodarone e betabloccanti. Per meglio interpretare questa interazione, i dati degli studi EMIAT e CAMIAT sono stati valutati cumulativamente nello studio ECMA[13]. Il numero dei pazienti con e senza betabloccanti era ben bilanciato: rispettivamente 1314 e 1373. I pazienti sono stati suddivisi in quattro sottogruppi: placebo, betabloccanti, amiodarone e amiodarone + betabloccanti. Nel gruppo placebo la mortalità ad 1 anno era del 10% e circa la metà dei decessi era avvenuta per morte improvvisa (5%); siamo di fronte pertanto ad una popolazione ad alto rischio di mortalità. Quest'ultima era simile nei pazienti trattati con amiodarone, più bassa in quelli trattati con betabloccanti (mortalità totale ed improvvisa, rispettivamente 5 e 3%) ed ancora più bassa nei pazienti trattati con amiodarone + betabloccanti (rispettivamente 4 e 1%).

L'interazione amiodarone-betabloccanti era significativa per la mortalità improvvisa ($p = 0.05$) e per quella cardiaca ($p = 0.03$); emergeva invece soltanto un trend per la mortalità totale ($p = 0.1$), tuttavia l'analisi statistica era limitata dalla suddivisione dei pazienti in quattro sottogruppi. Più in dettaglio, i risultati evidenziano un potenziamento della terapia betabloccante da parte dell'amiodarone nella prevenzione della morte improvvisa e con tale associazione non si osserva un eccesso di mortalità non aritmica, presente invece nei pazienti trattati con solo amiodarone.

Nello studio ECMA[13] non emergeva alcuna correlazione fra i valori della frequenza cardiaca a riposo e gli effetti dell'associazione amiodarone-betabloccanti; ciò significa che tale trattamento è efficace indipendentemente dalla frequenza cardiaca basale.

È stata indagata l'incidenza di sospensione dell'amiodarone durante il follow-up; è risultata simile nei pazienti con e senza concomitante trattamento betabloccante; in particolare la sospensione dell'amiodarone per marcata bradicardia nei soggetti trattati e in quelli non trattati con betabloccanti era rispettivamente dell'1.2 e 1%. Per quanto riguarda invece la sospensione dei betabloccanti, questa presentava un'incidenza più alta nei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati con amiodarone. Al momento non è noto il motivo della favorevole interazione fra amiodarone e betabloccanti. Un dato rilevante di questo studio è quello sopraferito e cioè un'incidenza di morte improvvisa ad 1 anno soltanto dell'1%; pertanto la riduzione della morte improvvisa ottenuta con l'associazione amiodarone-betabloccanti appare sovrapponibile a quella riportata con il defibrillatore impiantabile (ICD) in altre popolazioni di pazienti che nel gruppo di controllo presentavano una simile incidenza di mortalità sia improvvisa che totale[14-16]. Va segnalato che questi risultati sono il frutto di un'analisi *post hoc*, in quanto negli studi EMIAT e CAMIAT l'effetto dell'associazione amiodarone-betabloccanti non rappresentava un endpoint primario; non possono pertanto essere considerati definitivi e necessitano di una conferma in un trial prospettico. Per lo stesso motivo non sono stati riportati i tipi di betabloccante utilizzati; d'altra parte non vi è al momento una dimostrata superiorità di un betabloccante rispetto ad un altro in termini di outcome.

Nella pratica clinica dobbiamo prendere quotidianamente decisioni anche in assenza di "dati forti" e l'associazione amiodarone-betabloccanti può rappresentare una terapia alternativa in pazienti a rischio di morte improvvisa nei quali un'utilità dell'ICD, che emerge come il trattamento più efficace nella prevenzione della morte improvvisa, non è stata al momento chiaramente dimostrata.

Vediamo in quali tipologie di pazienti l'ICD si è rivelato sicuramente efficace nel ridurre la mortalità ed in quali non vi è al momento chiara evidenza di un suo beneficio.

Prevenzione secondaria della mortalità: pazienti con episodi di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta mal tollerata emodinamicamente

Fino ad ora sono stati condotti tre trial randomizzati di prevenzione secondaria, nei quali l'efficacia dell'ICD sulla mortalità totale è stata valutata vs farmaci

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

antiaritmici, prevalentemente l'amiodarone: l'AVID[14], il CIDS[15] ed il CASH[16]. I dati principali relativi a questi tre studi sono riportati nella tabella I. Nell'AVID l'ICD ha indotto una riduzione significativa della mortalità totale, mentre negli altri due studi tale riduzione non raggiungeva la significatività statistica.

È stata fatta recentemente una metanalisi di questi tre studi nella quale sono stati inclusi nel braccio farmacologico soltanto i pazienti trattati con amiodarone[17]; la mortalità di 934 pazienti trattati con ICD è stata confrontata con quella di 932 trattati con tale farmaco. L'età era 64 ± 10 anni e la FE 34 ± 15%. È emersa una significativa riduzione della mortalità totale nel gruppo ICD ($p < 0.001$) durante un follow-up medio di 2.3 anni con una riduzione relativa del rischio del 27% ed una riduzione assoluta del 3.5% per anno; ciò significa che occorre impiantare circa 30 ICD per salvare una vita per anno. Tuttavia ad una successiva analisi è emerso che trovano beneficio dall'ICD soltanto i pazienti con FE ≤ 35% mentre quelli con FE > 35% mostrano una curva di sopravvivenza del tutto sovrapponibile se trattati con ICD o con amiodarone. Va segnalato che non è scientificamente corretto sottrarre un sottogruppo di pazienti da una popolazione arruolata in un trial, ma data la marcata variabilità dei pazienti dal punto di vista della funzione ventricolare sinistra, ha un senso clinico analizzare i sottogruppi. Un'assenza di superiorità dell'ICD nei pazienti con FE > 35% è stata osservata, oltre che nella metanalisi, anche nei singoli studi[14,15] e quando l'effetto di un trattamento in un dato sottogruppo è sovrapponibile in diversi trial, è altamente probabile che tale effetto sia reale.

Sulla base dei dati disponibili, in particolare in assenza di un braccio placebo, non è possibile discriminare se la mancata superiorità dell'ICD nei pazienti con funzione ventricolare sinistra relativamente preservata sia dovuta ad un'efficacia dell'amiodarone o ad un basso rischio di mortalità improvvisa. Sulla base delle attuali conoscenze l'ICD rappresenta pertanto il trattamento di prima scelta nei pazienti con tachiaritmie ventricolari sostenute mal tollerate emodinamicamente e FE ≤ 35%, mentre in quelli con TV mal tollerate e funzione ventricolare sinistra relativamente preservata (FE > 35%), l'amiodarone e ancora più l'associazione amiodarone-betabloccanti, che appare più efficace in termini di prevenzione della mortalità, può rappresentare un trattamento alternativo.

Altri pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta nei quali non è stato dimostrato chiaramente un beneficio del defibrillatore impiantabile. *Pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta ben tollerata emodinamicamente.* Tali pazienti rappresentano un'evenienza non rara e sul loro rischio di mortalità vi sono dati contrastanti. In alcuni studi è emerso che presentano un rischio più basso rispetto a quelli con TV mal tollerata[18], mentre in una recente subanalisi del registro AVID il rischio di mortalità sembrerebbe simile nei pazienti con TV sostenuta, indipendentemente dalla presentazione clinica della stessa[19]. Manca tuttavia al momento qualsiasi dato sull'efficacia dell'ICD nei pazienti con TV sostenuta e ben tollerata in quanto sono stati sistematicamente esclusi dai trial. Deve essere segnalato un altro possibile trattamento delle TV sostenute ben tollerate emodinamicamente e cioè l'ablazione transcatetere. Con tale procedura è riportato un successo in acuto in circa il 60% dei pazienti[20-22], leggermente più alto se si utilizza un mappaggio non fluoroscopico[23]; recidive si verificano comunque nel 15-20% di tali pazienti[20-23]. Al momento appare dimostrato che l'ablazione transcatetere delle TV migliora la qualità di vita riducendo le recidive tachicardiche[21], ma non disponiamo di alcun dato sull'impatto di tale procedura sulla mortalità.

Tabella I. Effetti del defibrillatore impiantabile (ICD) in studi di prevenzione secondaria della mortalità, condotti cioè in pazienti a rischio di morte improvvisa per un episodio di arresto cardiaco o per tachicardia ventricolare sostenuta mal tollerata emodinamicamente.

	Criteri di inclusione (età)	Randomizzazione	Follow-up medio (mesi)	Riduzione assoluta del rischio con l'ICD	Riduzione relativa del rischio con l'ICD	p
AVID[14], 1997	Pazienti con FV o TV mal tollerata emodinamicamente (65 ± 11 anni)	ICD vs farmaci AA, prevalentemente amiodarone	18	5% per anno	31%	< 0.02
CIDS[15], 2000	Pazienti con FV o TV mal tollerata emodinamicamente (63 ± 10 anni)	ICD vs amiodarone	36	2% per anno	20%	NS
CASH[16], 2000	Pazienti con arresto cardiaco (58 ± 11 anni)	ICD vs amiodarone e metoprololo	57	2% per anno	23%	NS

AA = antiaritmici; FV = fibrillazione ventricolare; TV = tachicardia ventricolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

Pazienti con sincope di origine indeterminata e induzione di tachicardia/fibrillazione ventricolare durante studio elettrofisiologico. Nei pazienti con cardiopatia ischemica e sincope di origine indeterminata l'induzione di TV/FV durante studio elettrofisiologico appare predittiva di un'alta mortalità nei 2 anni successivi rispetto ai pazienti non inducibili[24,25], mentre nei pazienti con cardiopatia di origine non ischemica lo studio elettrofisiologico appare di scarsa utilità ai fini di una stratificazione prognostica[26]. È stato osservato che i pazienti con sincopi di origine indeterminata ed induzione di TV/FV, quando trattati con ICD presentano durante il follow-up un'alta incidenza di scariche appropriate, soprattutto se la FE è < 35%[27,28]. È stato inoltre valutato in un'analisi retrospettiva che l'ICD riduce la mortalità in tale tipologia di pazienti[29]. In assenza di studi prospettici e randomizzati non è possibile trarre conclusioni certe sull'indicazione all'ICD in tali pazienti in quanto non sappiamo se tale trattamento prolunghi realmente la sopravvivenza.

Pazienti di età > 80 anni. Tali pazienti sono stati esclusi dai trial o rappresentavano soltanto una percentuale trascurabile della popolazione studiata; non sappiamo pertanto se l'ICD riduca la mortalità nei soggetti molto anziani.

Le tre tipologie di pazienti sovrariportate rappresentano una "zona grigia" da un punto di vista dell'approccio terapeutico in quanto l'ICD può essere potenzialmente efficace ma manca una dimostrazione certa. Al momento, sulla base delle conoscenze attuali, l'associazione amiodarone-betabloccanti può rappresentare in tali pazienti un trattamento alternativo.

Prevenzione primaria della mortalità: pazienti con disfunzione sistolica senza storia di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenute

Sono stati condotti quattro trial randomizzati di prevenzione primaria nei quali è stato valutato l'impatto dell'ICD sulla mortalità in pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, senza storia di FV o TV sostenute: MADIT[30], MUSTT[31], CABG[32] e AMIOVIRT[33]. I principali dati relativi a questi studi sono riportati nella tabella II. Nel CABG, pazienti con pregresso in-

Tabella II. Effetti del defibrillatore impiantabile (ICD) in studi di prevenzione primaria della mortalità, condotti cioè in pazienti a rischio di morte improvvisa per disfunzione ventricolare sinistra in assenza di episodi di arresto cardiaco o di tachicardia ventricolare sostenuta.

	Criteri di inclusione	Randomizzazione	Follow-up medio (mesi)	Riduzione assoluta del rischio con l'ICD	Riduzione relativa del rischio con l'ICD	p
MADIT[30], 1996	Pazienti < 80 anni con pregresso infarto miocardico, FE ≤ 35%, TV non sostenute e induzione di tachiaritmia ventricolare sostenuta durante studio elettrofisiologico, non soppressa dopo somministrazione di procainamide	ICD vs farmaci AA	27	8% per anno	54%	0.009
MUSTT[31], 1999	Pazienti con cardiopatia ischemica, FE ≤ 40% e TV non sostenute. I pazienti con tachiaritmia ventricolare sostenuta inducibile durante studio elettrofisiologico venivano sottoposti a trattamento con farmaci AA, ICD oppure non trattati	Pazienti con tachiaritmia ventricolare inducibile: confronto non randomizzato fra quelli trattati e non trattati con ICD	39	6% per anno	51%	< 0.001*
CABG[32], 1997	Pazienti < 80 anni con pregresso infarto, sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico, FE ≤ 35% e presenza di potenziali ventricolari tardivi	ICD vs alcun trattamento antiaritmico	32	Nessuna riduzione	–	NS
AMIOVIRT[33], 2000	Pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, FE < 35% e TV non sostenute	ICD vs amiodarone	20	Nessuna riduzione	–	NS

FE = frazione di eiezione. Altre abbreviazioni come in tabella I. * = risultato statistico riferito ad un'analisi *post hoc* e non all'endpoint primario.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

farto miocardico sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico, FE ≤ 35% e presenza di potenziali ventricolari tardivi alla *signal-averaged electrocardiography* sono stati randomizzati ad ICD vs alcun trattamento con farmaci antiaritmici; non è emersa alcuna utilità dell'ICD essendo le due curve di sopravvivenza del tutto sovrapponibili. Stesso risultato nell'AMIOVIRT dove sono stati randomizzati ad ICD vs amiodarone pazienti con cardiomiopatia dilatativa, FE < 35% e presenza di TV non sostenute durante registrazione Holter.

Nel MUSTT sono stati arruolati pazienti con cardiopatia ischemica, FE ≤ 40% e TV non sostenute. L'endpoint primario era valutare se la terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofarmacologico riducesse la mortalità improvvisa. In un'analisi *post hoc* sulla mortalità totale, che non rappresentava un endpoint primario dello studio, è emersa una riduzione di tale mortalità nei pazienti trattati con ICD.

Nello studio MADIT sono stati arruolati pazienti con cardiopatia ischemica, FE ≤ 35%, TV non sostenute e induzione di TV/FV durante studio elettrofisiologico e randomizzati ad ICD vs farmaci antiaritmici, prevalentemente amiodarone. È emersa una marcata riduzione della mortalità totale (riduzione del rischio assoluto e di quello relativo, rispettivamente dell'8% per anno e del 54%) nei pazienti trattati con ICD. I risultati di questo studio sono decisamente interessanti, ma non possono essere ignorati alcuni grossi limiti: 1) si tratta di una casistica limitata ed estremamente selezionata; infatti sono stati arruolati 196 pazienti in 32 centri durante un periodo di 5 anni, che equivale ad 1 paziente per centro per anno; 2) i pazienti erano arruolati soltanto se la TV/FV non era reinducibile dopo somministrazione di procainamide; 3) il 10% dei pazienti del braccio farmacologico assumeva farmaci antiaritmici della classe 1, che nei soggetti con pregresso infarto inducono un aumento della mortalità[1]; 4) i betabloccanti, che al contrario riducono la mortalità, erano somministrati con una prevalenza 3 volte più alta nel braccio ICD rispetto a quello farmacologico; 5) i pazienti candidati ad un bypass aortocoronarico venivano esclusi, mentre nella pratica clinica molti pazienti "tipo MADIT" vanno incontro ad intervento di rivascolarizzazione. A tal proposito, in una recente subanalisi dello studio SOLVD, è stato indagato l'outcome nei pazienti con FE < 35%, suddivisi in due gruppi: quelli che erano e quelli che non erano stati precedentemente sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico[34]. Nei primi è emersa durante il follow-up una significativa riduzione della mortalità improvvisa e questo risultato può spiegare la mancanza di efficacia dell'ICD nei pazienti "tipo CABG"[32], nei pazienti cioè con disfunzione sistolica che vengono sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico.

È ben noto che al momento vi sono opinioni contrastanti nel mondo cardiologico sull'opportunità di tradurre i risultati dello studio MADIT nella pratica clinica corrente. A mio avviso i dati riassunti nella tabella II suggeriscono che occorre attendere i risultati di altri trial in corso prima di utilizzare l'ICD in prevenzione primaria, cioè in pazienti a rischio di morte improvvisa senza storia di FV o TV sostenute. In tali pazienti non è proponibile, ovviamente, neppure un utilizzo sistematico dell'associazione amiodarone-betabloccanti finché i brillanti risultati riportati nello studio ECMA[13] non troveranno conferma in un trial randomizzato. Tuttavia, se tali pazienti sono affetti da aritmie ventricolari non sostenute, sintomatiche e talmente fastidiose da condizionare la qualità di vita, il trattamento più adeguato appare l'associazione amiodarone-betabloccanti che oltre ad agire sul sintomo ha anche *chances* di condizionare favorevolmente la prognosi. Le possibili indicazioni al trattamento con amiodarone + betabloccanti nei pazienti a rischio di morte improvvisa sono riassunte nella tabella III.

In conclusione, l'associazione amiodarone-betabloccanti può avere al momento uno spazio clinico nei pazienti a rischio di morte improvvisa che rientrano nella cosiddetta "zona grigia"; sarebbe comunque di estremo interesse ed auspicabile un trial dove tale associazione viene randomizzata vs ICD in queste tipologie di pazienti. Va segnalato che è stata recentemente testata l'associazione amiodarone-carvedilolo, al fine di valutare la tollerabilità, in pazienti con scompenso cardiocircolatorio[35-37]. L'amiodarone veniva somministrato ad una dose di 1000-1200 mg/settimana ed il carvedilolo ad una dose iniziale di 6.2 mg/die in due somministrazioni ed aumentato progressivamente fino ad una dose target di 50 mg/die. È emerso un effetto benefico sui sintomi, sulla FE e sul rimodellamento ventricolare sinistro di entità simile nei pazienti tratta-

Tabella III. Pazienti a rischio di morte improvvisa nei quali può essere proposta l'associazione amiodarone-betabloccanti.

Pazienti con episodi di FV o TV sostenute
- Pazienti con episodi di FV o TV sostenuta mal tollerata emodinamicamente, con funzione ventricolare sinistra compromessa (FE ≤ 35%) e che rifiutano l'impianto di ICD.
- Pazienti con episodi di TV sostenuta mal tollerata emodinamicamente e con funzione ventricolare sinistra relativamente preservata (FE > 35%).
- Pazienti con episodi di TV sostenuta ben tollerata emodinamicamente.
- Pazienti con cardiopatia ischemica, sincope da causa indeterminata ed induzione di TV/FV durante studio elettrofisiologico.
- Pazienti con episodi di TV sostenuta o FV di età > 80 anni.
- Pazienti con episodi di TV sostenuta o FV e gravi comorbidità.

Pazienti senza storia di FV o TV sostenute
- Pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro ed aritmie ventricolari non sostenute "sintomatiche".
- Pazienti con pregresso infarto miocardico ed aritmie ventricolari non sostenute "sintomatiche".

Abbreviazioni come in tabelle I e II.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

ti con amiodarone + carvedilolo ed in quelli con solo carvedilolo; inoltre l'incidenza di sospensione del carvedilolo per importanti effetti collaterali era simile nei due gruppi.

Riassunto

L'associazione amiodarone-betabloccanti appare superiore all'amiodarone somministrato isolatamente nella prevenzione della morte improvvisa. Tale associazione può essere proposta a pazienti a rischio di morte improvvisa nei quali non è stato al momento dimostrato chiaramente un effetto benefico del defibrillatore impiantabile. I pazienti a rischio che possono essere trattati con amiodarone e betabloccanti appaiono i seguenti: pazienti con episodi di tachicardia ventricolare (TV) sostenuta mal tollerata emodinamicamente e con funzione ventricolare sinistra relativamente preservata; pazienti con episodi di TV sostenuta ben tollerata emodinamicamente; pazienti con cardiopatia ischemica, sincope da causa indeterminata ed induzione di TV o fibrillazione ventricolare (FV) durante studio elettrofisiologico; pazienti con episodi di TV sostenuta o FV di età > 80 anni; pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, senza storia di FV o TV sostenute, ma con "aritmie ventricolari sintomatiche".

Parole chiave: Aritmie ventricolari; Betabloccanti; Defibrillatore automatico impiantabile; Morte cardiaca improvvisa.

Bibliografia

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324: 781-8.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Kmura S. Sudden cardiac death: future approaches based on identification and control of transient risk factors. J Cardiovasc Electrophysiol 1992; 3: 626-40.
3. The ESVEM Investigators. Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. Circulation 1993; 87: 323-9.
4. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). Am J Cardiol 1993; 72: 280-7.
5. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet 1997; 349: 667-74.
6. 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.
7. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet 1994; 344: 493-8.
8. 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.
9. 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 trial. Lancet 1997; 350: 1417-24.
10. 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.
11. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosgogeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blockers agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11: 1984-9.
12. Bashir Y, Paul VE, Griffith MJ, et al. A prospective study of the efficacy and safety of adjuvant metoprolol and xameterolol in combination with amiodarone for resistant ventricular tachycardia associated with impaired left ventricular function. Am Heart J 1992; 124: 1233-40.
13. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with β-blockers. Analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. Circulation 1999; 99: 2268-75.
14. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (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.
15. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS). A randomised trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-302.
16. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102: 748-54.
17. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000; 21: 2071-8.
18. Saxon LA, Uretz EF, Denes P. Significance of the clinical presentation in ventricular tachycardia/fibrillation. Am Heart J 1989; 118: 695-701.
19. Raitt MH, Renfrol EG, Epstein AE, et al. Stable ventricular tachycardia is not a benign rhythm. Insights from the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) registry. Circulation 2001; 103: 244-52.
20. Morady F, Harvey M, Kalbofleisch SJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. Circulation 1993; 87: 363-72.
21. Calkins H, Bigger T Jr, Ackerman SJ, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation in patients with ventricular tachycardia. Circulation 2000; 101: 280-8.
22. Scheinman MM, Huang S. The 1988 NASPE prospective catheter ablation registry. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 1020-8.
23. Marchlinski FE, Collaus DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Circulation 2000; 101: 1288-96.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:38:20

24. Bass EB, Elson JJ, Fogoros RN, Peterson J, Arena VC, Kapoor WN. Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. Am J Cardiol 1988; 62: 1186-91.
25. Link MS, Kim KMS, Homoud MK, Estes NAM, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary heart disease and a nondiagnostic electrophysiologic evaluation. Am J Cardiol 1999; 83: 1334-7.
26. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prevention in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 739-45.
27. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, Colburn CD, Estes NAM, Wang PJ. High incidence of appropriate cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown origin and inducible ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 370-5.
28. Pires LA, May LM, Rovi S, Parry JT, Lal VR, Nino CL. Comparison of event rates and survival in patients with unexplained syncope without documented ventricular tachyarrhythmias versus patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias both treated with implantable cardioverter-defibrillators. Am J Cardiol 2000; 85: 725-8.
29. Fonarow GC, Feliciano Z, Boyle NG, et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. Am J Cardiol 2000; 85: 581-5.
30. 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.
31. 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.
32. Bigger JT Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-75.
33. Strickberger SA. Multicenter randomized trial comparing amiodarone to implantable defibrillator in patients with nonischemic cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia: AMIOVIRT trial. (abstr) Circulation 2000; 102: 2794.
34. Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 2001; 104: 1489-93.
35. Krum H, Shusterman N, MacMahon S, Sharpe N. Efficacy and safety of carvedilol in patients with chronic heart failure receiving concomitant amiodarone therapy. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. J Card Fail 1998; 4: 281-8.
36. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun C, Lund M, Amor R, McCaffrey D. Impact of amiodarone treatment on the tolerability and efficacy of carvedilol in patients with chronic heart failure. Heart 1999; 82: 589-93.
37. Nul DR, Poy MC, Gabrielli O, et al. Amiodarone and carvedilol in congestive heart failure: a possible association? (abstr) Circulation 2000; 102: 534.