



CAPITOLO 37 Terapia delle aritmie cardiache

John M. Miller e Douglas P. Zipes

TERAPIA FARMACOLOGICA, 736

Considerazioni generali sui farmaci antiaritmici, 736
Farmaci antiaritmici, 741

ELETTROTERAPIA DELLE ARITMIE CARDIACHE, 755

Cardioversione elettrica diretta, 755

Dispositivi elettrici impiantabili per il trattamento delle aritmie cardiache, 757

Terapia ablativa delle aritmie cardiache, 757

TERAPIA CHIRURGICA DELLE TACHICARIE, 769

Tachicardie sopraventricolari, 769

Tachicardia ventricolare, 769

Studi elettrofisiologici, 770

BIBLIOGRAFIA, 771

Il trattamento dei pazienti con tachiaritmie ha avuto una notevole evoluzione in questi ultimi 40 anni. I farmaci antiaritmici sono stati il pilastro della terapia fino alla fine degli anni Sessanta, quando fu sviluppata una terapia chirurgica che curasse, e non solo sopprimesse, le tachiaritmie. Questa modalità fu sostituita dall'ablazione con catetere (inizialmente con corrente diretta, poi con corrente a radiofrequenza) per la cura delle tachiaritmie negli anni Ottanta. Questo tipo di terapia ha sostituito ampiamente la terapia chirurgica e farmacologica per quei pazienti che necessitano di cure per la tachicardia sopraventricolare (TSV) e per la tachicardia ventricolare (TV) in assenza di cardiopatia strutturale. Sono state inoltre sviluppate altre forme di energia per l'ablazione del tessuto cardiaco. All'inizio degli anni Ottanta sono stati prodotti defibrillatori impiantabili (ICD), diventati la terapia standard per i pazienti con gravi aritmie ventricolari in presenza di una cardiopatia strutturale. Alcuni pazienti richiedono un'associazione di queste forme di trattamento (terapia ibrida, come un ICD e antiaritmici o chirurgia e ICD). La terapia farmacologica può inoltre influenzare il funzionamento dell'ICD, in modo positivo o negativo.¹ La terapia farmacologica delle aritmie, un tempo l'unica alternativa, attualmente ha un ruolo di supporto in molti casi.

Terapia farmacologica

I principi di farmacocinetica clinica e farmacodinamica sono trattati nel **Capitolo 10**.

Considerazioni generali sui farmaci antiaritmici

La maggior parte dei farmaci antiaritmici disponibili (**Tab. 37.1**) può essere classificata in base al fatto che la loro azione di blocco si esercita prevalentemente sui canali del sodio, del potassio o del calcio o sul blocco dei recettori. La classificazione più comune di Vaughan Williams è di utilità limitata in quanto basata sugli effetti elettrofisiologici esercitati da un'arbitraria concentrazione del farmaco, in genere sul tessuto cardiaco normale. In realtà, le azioni di questi farmaci sono piuttosto complesse e dipendono dal tipo di tessuto, dal grado di malattia acuta o cronica, dalla frequenza cardiaca, dal potenziale di membrana, dalla composizione ionica dell'ambiente extracellulare, dalla genetica (**Cap. 9**),² dall'età (**Cap. 80**) e da altri fattori (si veda **Tab. 37.1**). Molti farmaci hanno più di un effetto elettrofisiologico o determinano effetti indiretti, tramite alterazioni dell'emodinamica, del metabolismo miocardico o della trasmissione neurovegetativa. Alcuni farmaci sviluppano metaboliti attivi con effetti diversi da quelli del composto di origine. Non tutti i farmaci della stessa classe hanno azioni uguali (ad es. amiodarone, sotalolo e ibutilide). Mentre tutti i farmaci di classe III sono profondamente differenti, alcuni farmaci di classi diverse hanno effetti che si sovrappongono (ad es. farmaci di classe IA e IC). Studi in vitro sul miocardio sano stabiliscono spesso le proprietà dei farmaci antiaritmici più che la loro effettiva proprietà antiaritmica in vivo.

Nonostante le sue limitazioni, la classificazione di Vaughan Williams è molto conosciuta ed è un utile strumento di comunicazione, ma il lettore deve essere consapevole che l'azione dei farmaci è molto più

complessa di quanto indicato dalla classificazione. Un panorama più realistico dei farmaci antiaritmici è offerto dal Sicilian gambit. Questo approccio mirato alla classificazione dei farmaci è un tentativo di identificare i meccanismi di una certa aritmia, di determinare il parametro vulnerabile dell'aritmia più spesso suscettibile di modificazione, nonché di definire il bersaglio che più probabilmente influenza il parametro vulnerabile, allo scopo di scegliere il farmaco che lo modificherà. Questo concetto fornisce un supporto che guida l'utilizzo dei farmaci antiaritmici (**Tab. 37.2**; si veda **Tab. 37.1**).

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI (Tab. 37.3). Secondo la classificazione di Vaughan Williams, i farmaci di classe I bloccano principalmente il canale rapido del sodio; possono anche bloccare i canali del potassio. Sono a loro volta divisi in tre sottogruppi: classe IA, IB e IC.

Classe IA

Questa classe comprende i farmaci che riducono V_{max} (la velocità di innalzamento del tratto ascendente del potenziale d'azione [fase 0]) e prolungano la durata del potenziale d'azione (**Cap. 35**): chinidina, procainamide e disopiramide. Le loro cinetiche di esordio e di scomparsa del blocco del canale del Na^+ sono di rapidità intermedia (meno di 5 secondi) rispetto ai farmaci di classe IB e IC.

Classe IB

Questa classe di farmaci non riduce e accorcia la durata del potenziale d'azione: mexiletina, fenitoina e lidocaina. Le loro cinetiche di esordio e di scomparsa del blocco del canale del sodio sono rapide (meno di 500 millisecondi).

Classe IC

Questa classe di farmaci può ridurre, principalmente deprimere la conduzione e può prolungare in modo trascurabile la refrattarietà: flecainide e propafenone. Questi farmaci presentano lente cinetiche di esordio e scomparsa (10-20 s).

Classe II

Questi farmaci bloccano i recettori β -adrenergici e includono propranololo, timololo e metoprololo.

Classe III

Questi farmaci bloccano soprattutto i canali del potassio (come I_{Kr}) e prolungano la ripolarizzazione. Questi comprendono sotalolo, amiodarone e bretilio.

Classe IV

Questi farmaci bloccano il canale lento del calcio (I_{CaL}): verapamil, diltiazem, nifedipina e altri (la felodipina blocca I_{CaT}).

Sembra che i farmaci antiaritmici attraversino la membrana cellulare e interagiscano con i recettori nei canali di membrana quando questi ultimi sono in stato di riposo, di attivazione o di inattivazione (si veda **Tab. 37.1**; **Cap. 35**), e ciascuna di queste interazioni è caratterizzata da diverse costanti di velocità di associazione e dissociazione. Queste interazioni sono voltaggio- e tempo-dipendenti. Le transizioni tra stati

TABELLA 37.1 Azioni dei farmaci usati nel trattamento delle aritmie

FARMACO	CANALI										EFFETTI CLINICI			
	NA*					RECETTORI				POMPE	FUNZIONE VS	FREQUENZA		EXTRACARDIACO
	RAPIDO	MEDIO	LENTO	CA	K _r	K _s	α	β	M ₂	P	NA,K-ATPASI	SINUSALE		
Chinidina		●A			○		○		○		—	↑		○
Procainamide		●A			○						↓	—		○
Disopiramide		●A			○				○		↓	—		●
Ajmalina**		●A									—	—↓		○
Lidocaina	○										—	—↓		○
Mexiletina**	○										—	—		○
Fenitoina	○										—	—		○
Flecainide			●A		○						↓	—		○
Propafenone		●A			○			○			↓	↓		○
Propranololo	○							●			↓	↓		○
Nadololo**								●			↓	↓		○
Amiodarone	○			○	●	○	○	○			—	↓		●
Dronedarone	○			○	●	○	○	○			—	↓		○
Sotalolo					●			●			↓	↓		○
Ibutilide					○						—	↓		○
Dofetilide**					●						—	—		○
Verapamil	○			●			○				↓	↓		○
Diltiazem				○							↓	↓		○
Adenosina										□	—	↓		○
Digossina									○		●	↑	↓	○
Atropina									●		—	↑		○

Potenza relativa del blocco o effetti collaterali extracardiaci: ○ = bassa; ○ = moderata; ● = alta.

Modificata da Schwartz PJ, Zaza A: Haemodynamic effects of a new multifactorial antihypertensive drug. Eur Heart J 13:26, 1992.

□ = agonista; A = bloccante dello stato di attivazione; — = minimi effetti; ↑ = aumento; ↓ = diminuzione; K_r = componente rapida della K⁺ corrente di rettifica ritardata; K_s = componente lenta della K⁺ corrente di rettifica ritardata; M₂ = sottotipo 2 del recettore muscarinico; P = A₁ recettore purinergico.

*Rapida, media, lenta si riferiscono alla cinetica di recupero dal blocco dei canali del sodio; **non disponibili in Italia.

di riposo, di attivazione e inattivazione sono governate dall'equazione standard di Hodgkin-Huxley. Quando il farmaco è legato (associato) a un sito del recettore o è molto vicino al canale ionico (il farmaco probabilmente non è realmente inserito nel canale), quest'ultimo non può condurre, perfino in condizione di attivazione.

USO-DIPENDENZA. Alcuni farmaci esercitano effetti inibitori maggiori sulla salita del potenziale d'azione per frequenze di stimolazione più rapide e dopo periodi prolungati di stimolazione, una caratteristica detta uso-dipendenza. Uso-dipendenza significa che la depressione di V_{max} è maggiore dopo che il canale è stato "utilizzato" (cioè, dopo un potenziale di azione di depolarizzazione piuttosto che dopo un periodo di riposo). È possibile che questa uso-dipendenza risulti da interazioni preferenziali dei farmaci antiaritmici con il canale sia aperto sia inattivo, mentre c'è una scarsa interazione con i canali a riposo della cellula non stimolata. Farmaci della classe IB hanno una rapida cinetica di esordio e di scomparsa o un blocco uso-dipendente dei canali rapidi; ovvero essi si legano e si dissociano rapidamente dai recettori. I farmaci di classe IC hanno una cinetica lenta e quelli di classe IA sono intermedi. Quando la diastole si allunga (frequenza inferiore), una maggiore quantità di recettori si libera dal farmaco che risulta così meno efficace. Cellule con potenziali di membrana ridotti recuperano la loro condizione più lentamente in seguito all'azione del farmaco rispetto alle cellule con potenziali di membrana più negativi.

USO-DIPENDENZA INVERSO. Alcuni farmaci hanno effetti più marcati alle basse frequenze piuttosto che alle alte, una proprietà nota come uso-dipendenza inverso. Ciò è particolarmente vero per quei farmaci che prolungano la ripolarizzazione. L'intervallo QT si prolunga maggiormente alle basse piuttosto che alle alte frequenze. Questo effetto è il contrario di ciò che un farmaco antiaritmico ideale dovrebbe fare perché il prolungamento della refrattarietà deve essere aumentato alle alte frequenze

in modo da interrompere o prevenire una tachicardia e deve essere minimo alle basse frequenze per evitare la comparsa di torsioni di punta.

MECCANISMI DI SOPPRESSIONE DELL'ARITMIA (si veda Tab. 37.2). Dato che l'esaltata automaticità, l'attività triggerata o il rientro possono indurre aritmie cardiache (Cap. 35), si possono ipotizzare i meccanismi attraverso i quali i farmaci antiaritmici sopprimono le aritmie. I farmaci antiaritmici possono rallentare la frequenza di scarica spontanea di un pacemaker automatico riducendo la pendenza della depolarizzazione diastolica, spostando il potenziale soglia verso lo zero o iperpolarizzando il potenziale di membrana a riposo. I meccanismi con cui differenti farmaci sopprimono un automatismo normale o anormale possono non essere uguali. In generale, tuttavia, la maggior parte dei farmaci antiaritmici nei dosaggi terapeutici deprime la frequenza automatica innescata spontaneamente da foci ectopici mentre influenza in modo trascurabile la frequenza di scarica del nodo del seno normale. I farmaci bloccanti i canali lenti come il verapamil, i β-bloccanti come il propranololo e alcuni antiaritmici come l'amiodarone deprimono anche la frequenza di scarica spontanea del nodo del seno, mentre i farmaci con azione vagolitica, quali disopiramide o chinidina, possono aumentare la frequenza sinusale. I farmaci possono anche sopprimere le postdepolarizzazioni precoci o tardive ed eliminare le aritmie dovute a questi meccanismi.

Il rientro dipende specificatamente dalle relazioni tra refrattarietà e velocità di conduzione, dalla presenza di un blocco unidirezionale in una delle vie e da altri fattori che influenzano la refrattarietà e la conduzione come l'eccitabilità (Cap. 35). Un farmaco antiaritmico può bloccare un rientro già presente o ne può prevenire l'inizio se migliora o deprime la conduzione. Ad esempio, la migliore conduzione può (1) eliminare il blocco unidirezionale cosicché il rientro non può attivarsi o (2) facilitare la conduzione nel circuito di rientro in modo tale che il fronte dell'onda di rientro arriva troppo rapidamente, incontra cellule ancora refrattarie e si

TABELLA 37.2 Classificazione dell'azione dei farmaci sull'aritmia basata sulla modificazione dei parametri sensibili

MECCANISMO	ARITMIA	PARAMETRO SENSIBILE (EFFETTO)	FARMACI (EFFETTO)
Automatismo			
Normale aumentato	Tachicardia sinusale inappropriata	Depolarizzazione di fase 4 (diminuzione)	Farmaci bloccanti β -adrenergici
	Alcune TV idiopatiche		Farmaci bloccanti i canali Na^+
Anormale	Tachicardia atriale	Massimo potenziale diastolico (iperpolarizzazione)	Agonista del sottotipo 2 del recettore muscarinico (M_2)
		Depolarizzazione di fase 4 (diminuzione)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+} o Na^+ ; agonisti M_2
	Ritmi idioventricolari accelerati	Depolarizzazione di fase 4 (diminuzione)	Faraci bloccanti i canali Ca^{2+} o Na^+
Attività trigger			
Postdepolarizzazione precoce (EAD)	Torsioni di punta	Durata del potenziale d'azione (abbreviata)	Agonisti β -adrenergici; farmaci vagolitici (aumento frequenza)
		EAD (soppressione)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; farmaci bloccanti β -adrenergici
Postdepolarizzazione tardiva (DAD)	Aritmie indotte dalla digitale	Sovraccarico di calcio (riduzione del carico)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+}
		DAD (soppressione)	Farmaci bloccanti i canali Na^+
	Tachicardia del tratto di efflusso del VD	Sovraccarico di calcio (riduzione del carico)	Farmaci bloccanti β -adrenergici
		DAD (soppressione)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+} ; adenosina
Rientro dipendente dal canale Na^+			
Lungo gap di eccitabilità	Flutter atriale tipico	Conduzione ed eccitabilità (depressione)	Farmaci bloccanti i canali Na^+ tipo IA, IC
	Tachicardia da movimento circolare nella sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW)	Conduzione ed eccitabilità (depressione)	Farmaci bloccanti i canali Na^+ tipo IA, IC
	TV sostenuta uniforme	Conduzione ed eccitabilità (depressione)	Farmaci bloccanti i canali Na^+
Breve gap di eccitabilità	Flutter atriale atipico	Periodo refrattario (prolungamento)	Farmaci bloccanti i canali del K^+
	Fibrillazione atriale	Periodo refrattario (prolungamento)	Farmaci bloccanti i canali del K^+
	Tachicardia da movimento circolare nella WPW	Periodo refrattario (prolungamento)	Amiodarone, sotalolo
	TV polimorfa e uniforme	Periodo refrattario (prolungamento)	Farmaci bloccanti i canali Na^+ tipo IA
	Rientro a livello della branca	Periodo refrattario (prolungamento)	Farmaci bloccanti i canali Na^+ tipo IA; amiodarone
	Fibrillazione ventricolare	Periodo refrattario (prolungamento)	
Rientro dipendente dal canale Ca^{2+}			
	Tachicardia di rientro nel nodo AV	Conduzione ed eccitabilità (depressione)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+}
	Tachicardia da movimento circolare nella WPW	Conduzione ed eccitabilità (depressione)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+}
	TV sensibile al verapamil	Conduzione ed eccitabilità (depressione)	Farmaci bloccanti i canali Ca^{2+}

Da Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Circulation 84:1831, 1991. Copyright 1991, American Heart Association.

estingue. Un farmaco che deprime la conduzione può trasformare il blocco unidirezionale in un blocco bidirezionale e così interrompere il rientro o prevenire la sua comparsa creando un'area di blocco completo nel circuito di rientro. Viceversa, un farmaco che rallenti la conduzione senza produrre un blocco o un allungamento della refrattarietà, può favorire il rientro in modo significativo. Infine, la maggior parte dei farmaci antiaritmici condivide la capacità di prolungare la refrattarietà relativa al loro effetto sulla durata del potenziale d'azione (*Action Potential Duration*, APD), ovvero, il rapporto tra periodo refrattario effettivo (*Effective Refractory Period*, ERP) e APD supera 1,0. Se un farmaco prolunga la refrattarietà delle fibre nel circuito di rientro, la via può non riacquistare l'eccitabilità in tempo utile per essere depolarizzata dall'impulso rientrante e la propagazione cessa. I diversi tipi di rientro (Cap. 35) influenzano gli effetti e l'efficacia di un farmaco.

Quando si considerano le proprietà di un farmaco, è importante definire attentamente la situazione o il modello dal quale le conclusioni sono tratte. Gli effetti elettrofisiologici, emodinamici, autonomici, farmacocinetici e quelli indesiderati possono differire nei soggetti sani rispetto ai

pazienti, nel tessuto normale rispetto a quello anormale, nel muscolo cardiaco rispetto alle fibre specializzate di conduzione e nell'atrio rispetto al muscolo ventricolare (Tab. 37.4).

METABOLITI DEI FARMACI. I metaboliti dei farmaci possono aumentare o modificare gli effetti del principio attivo del farmaco esercitando azioni simili, competendo con i composti d'origine o riflettendo la tossicità farmacologica. La chinidina ha almeno quattro metaboliti attivi ma nessuno con una potenza superiore a quella del composto d'origine e nessuno implicato nel causare torsioni di punta. Circa il 50% della procainamide è metabolizzato a *N*-acetilprocainamide (NAPA), che prolunga la ripolarizzazione ed è un farmaco antiaritmico meno efficace ma compete con la procainamide per i siti secretori renotubulari e può aumentare l'emivita di eliminazione del principio attivo del farmaco. Il metabolita della lidocaina compete con la stessa nel blocco dei canali del sodio e contrasta parzialmente con il blocco indotto.

FARMACOGENETICA (Cap. 10). Le vie metaboliche determinate geneticamente spiegano molte delle differenze nella risposta dei pazienti ad

TABELLA 37.3 Caratteristiche elettrofisiologiche dei farmaci antiaritmici in vitro

FARMACO	APD	DV/DT	MDP	ERP	CV	PF PHASE 4	SN AUTO	CONTR	SI CURR	SISTEMA NERVOSO AUTONOMO
Chinidina	↑	↓	0	↑	↓	↓	0	0	0	Antivagale; α-bloccante
Procainamide	↑	↓	0	↑	↓	↓	0	0	0	Leggermente antivagale
Disopiramide	↑	↓	0	↑	↓	↓	↓ 0 ↑	↓	0	Centrale: antivagale, antisimpatico
Ajmalina**	↑	↓	0	↑	↓	↓	↓ 0	↓	0	Antivagale
Lidocaina	↓	0 ↓	0	↓	0 ↓	↓	0	0	0	0
Mexiletina**	↓	0 ↓	0	↓	↓	↓	0	↓	0	0
Fenitoina	↓	↓ 0 ↑	0	↓	0	↓	0		0	0
Flecainide	0 ↑	↓	0	↑	↓ ↓	↓	0	↓	0	0
Propafenone	0 ↑	↓	0	↑	↓ ↓	↓	0	↓	0 ↓	Antisimpatico
Propranololo	0 ↓	0 ↓	0	↓	0	↓ *	↓	↓	0 ↓	Antisimpatico
Amiodarone	↑	0 ↓	0	↑	↓	↓	↓	0 ↑	0	Antisimpatico
Dronedarone	↑	0 ↓	0	↑	↓	↓	↓	0 ↓	0	Antisimpatico
Sotalolo	↑	0 ↓	0	↑	0	0 ↓	↓	↓	0 ↓	Antisimpatico
Ibutilide	↑	0	0	↑	0	0	↓	0	0	0
Dofetilide**	↑	0	0	↑	0	0	0	0	0	0
Verapamil	↓	0	0	0	0	↓ *	↓	↓	↓ ↓	? Recettori blocco α; rinforzo vagale
Adenosina	↑	0 ↓	0	↑	0	0 ↓	↓	0	↓	Vagomimetico

*Con attività di fondo sul sistema simpatico; **non disponibili in Italia.

APD = durata del potenziale d'azione; Contr = contrattilità; dv/dt = velocità di salita del potenziale d'azione; ERP = periodo refrattario effettivo (il più lungo intervallo S₁-S₂ in cui S₂ non riesce a produrre una risposta); FP = fibra di Purkinje; MPD = massimo potenziale diastolico; NS auto = automatismo del nodo del seno; SI Curr = corrente lenta di entrata; VC = velocità di conduzione.

alcuni farmaci.³ L'attività della N-acetiltransferasi epatica determinata geneticamente regola lo sviluppo di anticorpi antinucleo e lo sviluppo di una sindrome lupoida come risposta alla procainamide. I fenotipi acetilatori lenti sembrano più inclini a sviluppare il lupus rispetto agli acetilatori rapidi. In circa il 7% dei soggetti manca la debrisoquina 4-idrossilasi. Questo enzima citocromo P-450 (CYP450) è necessario al metabolismo della debrisoquina (un farmaco antipertensivo) e del propafenone, per idrossilare molti β-bloccanti e per biotrasformare la flecainide. La mancanza di questo enzima riduce il metabolismo del composto d'origine, portando a un aumento delle concentrazioni plasmatiche del principio attivo e a una riduzione delle concentrazioni dei metaboliti. Il propafenone è metabolizzato dal CYP450 in un composto con effetti antiaritmici e β-bloccanti leggermente inferiori e minori effetti indesiderati sul SNC. Pertanto, i soggetti con metabolismo debole possono manifestare un rallentamento maggiore della frequenza cardiaca e neurotossicità rispetto a quelli con metabolismo più esteso.

Conoscere la stereoselettività (meccanismo per il quale due composti con una composizione atomica identica ma con una diversa disposizione spaziale possono mostrare diversi effetti farmacologici) e la farmacogenetica può fornire maggiori indicazioni per capire le differenze di efficacia e tossicità dei farmaci tra i pazienti. Farmaci quali rifampicina, fenobarbital e fenitoina inducono la sintesi di maggiori quantità di CYP450, riducendo le concentrazioni dei farmaci d'origine che vengono ampiamente metabolizzati, mentre eritromicina, claritromicina, fluoxetina e succo di pompelmo inibiscono l'attività enzimatica, determinando l'accumulo del farmaco di riferimento. Si ritiene che questo effetto spieghi perché la cisapride, un farmaco usato per aumentare la motilità gastrica, possa causare in casi isolati prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta. La cisapride blocca la corrente di ripolarizzazione ritardata I_{Kr}, ma non prolunga significativamente l'intervallo QT nella maggioranza dei pazienti, verosimilmente per l'ampio metabolismo. Nei pazienti che assumono un inibitore del CYP450 (come l'eritromicina) insieme alla cisapride, quest'ultimo farmaco può accumularsi portando a un prolungamento del QT e a torsioni di punta.

UTILIZZO CLINICO. Nel trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco, la maggior parte dei farmaci viene somministrata giornalmente (in una o tre dosi) per evitare il presentarsi di episodi o, in caso di fibrillazione atriale, per controllare la frequenza ventricolare. È possibile valutare l'efficacia in diversi modi, a seconda delle circostanze cliniche. La riduzione dei sintomi (in caso di aritmie benigne, come la maggior

parte dei battiti ectopici ventricolari [BEV] e il monitoraggio elettrocardiografico a lungo termine o per un evento; **Cap. 36**) sono utili; in passato sono stati usati studi elettrofisiologici, allo scopo di sopprimere l'induzione elettrica dell'aritmia. Tuttavia, oggi questo metodo è usato raramente. Un altro indicatore dell'efficacia della terapia farmacologica è rappresentato dalla consultazione della memoria del dispositivo impiantato.

In alcuni pazienti, gli episodi di tachicardia sono piuttosto poco frequenti (a distanza di mesi) e i sintomi sono piuttosto modesti, così che la somministrazione reattiva di farmaci è più ragionevole rispetto a un dosaggio giornaliero cronico. In questa situazione, il paziente assume il farmaco solo dopo la comparsa di un episodio, nella speranza che la tachicardia si arresti in risposta al farmaco e che si possa evitare di ricorrere al proprio medico o di recarsi al Pronto Soccorso. Questa terapia episodica ha avuto buoni risultati in pazienti con fibrillazione atriale ai quali è stato somministrato oralmente uno dei diversi farmaci in una situazione monitorata per assicurare la sicurezza oltre che l'efficacia prima di consentire l'autotrattamento a casa o altrove.

EFFETTI INDESIDERATI. I farmaci antiaritmici producono una serie di effetti indesiderati relativi alla dose eccessiva e alle concentrazioni plasmatiche, che causano sia tossicità non cardiaca (ad es. alterazioni neurologiche) sia cardiaca (ad es. insufficienza cardiaca, alcune aritmie) e un altro gruppo di effetti indesiderati non correlati alle concentrazioni plasmatiche che è stato denominato *idiosincratice*. Esempi di quest'ultimo includono la sindrome lupica indotta da procainamide e alcune aritmie, quali torsioni di punta indotte da chinidina, che possono verificarsi in individui con una forma frusta della sindrome del QT lungo (ovvero, intervallo QT normale a riposo ma marcatamente prolungato in presenza di alcuni farmaci). In futuro, è probabile che le differenze genetiche spiegheranno molte reazioni idiosincratice.

Proaritmia

Le aritmie cardiache indotte o aggravate dai farmaci (proaritmia) sono un problema clinico importante.^{4,5} Tali eventi possono manifestarsi con un aumento della frequenza di un'aritmia preesistente, con la



TABELLA 37.4 Indicazioni di uso clinico per i farmaci antiaritmici

FARMACO	ENDOVENOSO (mg)		ORALE (mg)		PICCO		CONCENTRAZIONE		PRINCIPALE	CLASSE
	CARICO	MANTENIMENTO	CARICO	MANTENIMENTO	PLASMATICA (ORALE) (h)	EFFICACE SIERICA O PLASMATICA (µg/mL)	EMIVITA (h)	BIODISPONIBILITÀ (%)		
Chinidina	Da 6 a 10 mg/kg a 0,3-0,5 mg/kg/min	—	Da 800 a 1.000	Da 300 a 600 q 6 h	Da 1,5 a 3,0	Da 3 a 6	Da 5 a 9	Da 60 a 80	Fegato	C
Procainamide	Da 6 a 13 mg/kg a 0,2-0,5 mg/kg/min	Da 2 a 6 mg/min	Da 500 a 1.000	Da 250 a 1.000 q 4-6 h	1	Da 4 a 10	Da 3 a 5	Da 70 a 85	Reni	C
Disopiramide	Da 1 a 2 mg/kg in 15- 45 min*	1 mg/kg/h		Da 100 a 300 q 6-8 h	Da 1 a 2	Da 2 a 5	Da 8 a 9	Da 80 a 90	Reni	C
Lidocaina	Da 1 a 3 mg/kg a 20-50 mg/min	Da 1 a 4 mg/min	N/A	N/A	N/A	Da 1 a 5	Da 1 a 2	N/A	Fegato	B
Mexiletina**	500 mg*	Da 0,5 a 1,0 g/24 h	Da 400 a 600	Da 150 a 300 q 8-12 h	Da 2 a 4	Da 0,75 a 2	Da 10 a 17	90	Fegato	C
Fenitoina	100 mg q 5 min per ≤1.000 mg		1.000	Da 100 a 400 q 12-24 h	Da 8 a 12	Da 10 a 20	Da 18 a 36	Da 50 a 70	Fegato	D
Flecainide	2 mg/kg*	Da 100 a 200 q 12 h		Da 50 a 200 q 12 h	Da 3 a 4	Da 0,2 a 1,0	20	95	Reni	C
Propafenone	Da 1 a 2 mg/kg		Da 600 a 900	Da 150 a 300 q 8-12 h	Da 1 a 3	Da 0,2 a 3,0	Da 5 a 8	Da 25 a 75	Fegato	C
Propranololo	Da 0,25 a 0,5 mg q 5 min a ≤0,20 mg/kg			Da 10 a 200 q 6-8 h	4	Da 1 a 2,5	Da 3 a 6	Da 35 a 65	Fegato	C
Amiodarone	15 mg/min per 10 min 1 mg/min per 3 h Poi 0,5 mg/min	1 mg/min	Da 800 a 1.600 qd per 7-14 giorni	Da 200 a 600 qd		Da 0,5 a 1,5	56 giorni	25	Reni	D
Dronedarone	N/A	N/A	N/A	400 mg q 12h	Da 3 a 4	Da 0,3 a 0,6	Da 13 a 19	Da 70 a 90	Fegato	X
Sotalolo	10 mg in 1-2 min*			Da 80 a 320 q 12 h	Da 2,5 a 4	2,5	12	Da 90 a 100	Reni	B
Ibutilide	1 mg in 10 min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6	90	Reni	C
Dofetilide**	Da 2 a 5 µg/kg infusione*	N/A	N/A	Da 0,125 a 0,5 q 12 h			Da 7 a 13		Reni	C
Verapamil	Da 5 a 10 mg in 1-2 min	0,005 mg/kg/min		Da 80 a 120 q 6-8 h	Da 1 a 2	Da 0,10 a 0,15	Da 3 a 8	Da 10 a 35	Fegato	C
Adenosina	Da 6 a 18 mg (rapidamente)	N/A	N/A	N/A	N/A					C
Digossina	Da 0,5 a 1,0 mg	Da 0,125 a 0,25 qd	Da 0,5 a 1,0	Da 0,125 a 0,25 qd	Da 2 a 6	Da 0,0008 a 0,002	Da 36 a 48	Da 60 a 80	Reni	C

*Uso endovenoso solo sperimentale; **non disponibili in Italia.
I risultati riportati possono variare in rapporto alla dose, allo stato della malattia, alla somministrazione per via endovenosa od orale.
Classe di gravidanza: A – studi controllati non mostrano rischi fetali; B – nessuno studio controllato, ma nessuna evidenza di rischio fetale; danno fetale improbabile; C – non si può escludere rischio fetale; il farmaco dovrebbe essere usato soltanto se i potenziali benefici superano il rischio potenziale; D – rischio fetale certo; il farmaco deve essere evitato tranne che in casi potenzialmente letali o quando non esistono alternative più sicure; X – controindicato in gravidanza.
N/A = non applicabile.

trasformazione in sostenuta di un'aritmia precedentemente non sostenuta (talora rendendola addirittura incessante) o inducendo aritmie in pazienti che non le avevano in precedenza. I meccanismi elettrofisiologici sono probabilmente correlati al prolungamento della ripolarizzazione o all'aumento della sua dispersione transmurale, allo sviluppo di una postdepolarizzazione precoce tale da determinare torsioni di punta e ad alterazioni nei circuiti di rientro in grado di provocare o sostenere tachiaritmie (Cap. 35). Eventi proaritmici possono verificarsi nel 5-10% dei pazienti a cui vengono somministrati farmaci antiaritmici. Questo rischio aumenta nello scompenso cardiaco. Pazienti con fibrillazione atriale trattati con antiaritmici avevano un rischio di morte cardiaca maggiore di 4,7 volte in caso di anamnesi di insufficienza cardiaca rispetto a pazienti non trattati, che avevano un rischio relativo di morte per aritmie di 3,7. Pazienti senza insufficienza cardiaca congestizia nell'anamnesi non avevano un aumento di rischio di morte cardiaca durante il trattamento antiaritmico. Una funzione ventricolare ridotta, un trattamento con digitale e diuretici e un intervallo QT più lungo prima del trattamento caratterizzano i pazienti che sviluppano una fibrillazione ventricolare (FV) farmacoindotta. La maggior parte degli eventi proaritmici conosciuti compaiono di solito a distanza di alcuni giorni dall'inizio del trattamento o dalla modificazione del dosaggio e sono caratterizzati dalla comparsa di TV incessante, sindrome del QT lungo e torsione di punta. Tuttavia, nel Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), i ricercatori hanno riscontrato che encainide e flecainide riducevano le aritmie ventricolari spontanee, ma erano associate a una mortalità totale del 7,7% rispetto al 3% del gruppo trattato con placebo. Le morti risultavano uniformemente distribuite lungo tutto il periodo di trattamento, portando all'importante conclusione che un altro genere di risposta proaritmica si può verificare qualche tempo dopo l'inizio della terapia farmacologica. Questi effetti proaritmici tardivi possono essere correlati all'esacerbazione farmaco-indotta del ritardo di conduzione miocardica distrettuale dovuto all'ischemia e alle concentrazioni eterogenee di farmaco che possono favorire il rientro. La disponibilità dell'ablazione transcateretere (si veda oltre) e dei dispositivi impiantabili (pacemaker e ICD; Cap. 38) per trattare una grande varietà di aritmie

ha relegato la terapia farmacologica a un ruolo secondario. I farmaci sono tuttora utili per prevenire o ridurre la frequenza delle recidive in pazienti con episodi relativamente rari di tachicardie benigne, in quelli che hanno avuto un successo incompleto con i metodi di ablazione transcateretere e nei pazienti con ICD per diminuire la frequenza degli episodi di aritmia ventricolare che esita in shock.

Farmaci antiaritmici

FARMACI DI CLASSE IA

Chinidina

Chinidina e chinino sono alcaloidi isomeri isolati dalla corteccia di china. Sebbene la chinidina condivida gli effetti antimalarici, antipiretici e le azioni vagolitiche del chinino, quest'ultimo non presenta le caratteristiche elettrofisiologiche della chinidina.⁶

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (Tab. 37.5; si vedano Tab. 37.1-37.3). La chinidina ha uno scarso effetto sull'automatismo del nodo del seno normale, ma sopprime l'automatismo nelle fibre di Purkinje normali. Nei pazienti con malattia del nodo del seno, la chinidina può deprimere l'automatismo del nodo sinusale. La chinidina provoca postdepolarizzazioni precoci in preparati sperimentali e nell'uomo che possono essere responsabili di torsione di punta. A causa di un significativo effetto anticolinergico e della stimolazione riflessa risultante dal blocco α -adrenergico che provoca vasodilatazione periferica, la chinidina può aumentare la frequenza del nodo del seno e migliorare la conduzione del nodo AV. La chinidina prolunga la ripolarizzazione, un effetto che risulta più evidente alle basse frequenze cardiache (uso-dipendenza inverso) a causa del blocco di I_{Kr} (oltre all'aumento della corrente tardiva del sodio). Frequenze più veloci determinano un blocco maggiore dei canali del sodio e uno sblocco minore a causa di una minore percentuale di tempo trascorso in uno stato polarizzato (uso-dipendenza). L'isoproterenolo può modulare gli effetti della chinidina sui circuiti di rientro nell'uomo. Alte dosi di chinidina possono inibire la corrente tardiva del sodio.

EFFETTI EMODINAMICI. La chinidina riduce le resistenze vascolari periferiche e può indurre un'ipotensione significativa a causa del suo effetto bloccante sui recettori α -adrenergici. La contemporanea somministrazione

TABELLA 37.5 Caratteristiche elettrofisiologiche dei farmaci antiaritmici in vivo

FARMACO	MISURE ELETTROCARDIOGRAFICHE					INTERVALLI ELETTROFISIOLOGICI						
	FREQUENZA SINUSALE	PR	QRS	QT	JT	ERP-AVN	ERP-HPS	ERP-A	ERP-V	A-H	H-V	
Chinidina	0 ↑	↓ 0 ↑	↑	↑	↑	0 ↑	↑	↑	↑	0 ↓	↑	
Procainamide	0	0 ↑	↑	↑	↑	0 ↑	↑	↑	↑	0 ↑	↑	
Disopiramide	0 ↑	↓ 0 ↑	↑	↑	↑	↑ 0	↑	↑	↑	↓ 0 ↑	↑	
Ajmalina*	0	0 ↑	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	↓ 0 ↑	↑	
Lidocaina	0	0	0	0 ↓	↓	0 ↓	0 ↑	0	0	0 ↓	0 ↑	
Mexiletina*	0	0	0	0 ↓	↓	0 ↑	0 ↑	0	0	0 ↑	0 ↑	
Fenitoina	0	0	0	0	0	0 ↓	↓	0	0	0 ↑	0	
Flecainide	0 ↓	↑	↑	0 ↑	0		↑	↑	↑	↑	↑	
Propafenone	0 ↓	↑	↑	0 ↑	0	0 ↑	0 ↑	0 ↑	↑	↑		
Propranololo	↓	0 ↑	0	0 ↓	0	↑	0	0	0	0	0	
Amiodarone	↓	0 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Dronedarone	↓	0 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	
Sotalolo	↓	0 ↑	0	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	
Ibutilide	↓	0 ↓	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	
Dofetilide*	0	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	
Verapamil	0 ↓	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	
Adenosina	↓ poi ↑	↑	0	0	0	↑	0	↓	0	↑	0	
Digossina	↓	↑	0	0	↓	↑	0	↓	0	↑	0	

I risultati riportati possono variare in rapporto al tipo di tessuto, alla concentrazione del farmaco e al tono autonomo. ↑ = aumento; ↓ = diminuzione; 0 = nessun cambiamento; 0 ↑ o 0 ↓ = aumento o diminuzione lieve o trascurabile; A = atrio; A-H = intervallo atrio-His (un indice della conduzione nel nodo atrioventricolare); ERP = periodo refrattario effettivo (il più lungo intervallo S₁-S₂ al quale S₂ non riesce a produrre una risposta); H-V intervallo His-ventricolare (un indice di conduzione His-Purkinje); NAV = nodo AV; SHP = sistema di His-Purkinje; V = ventricolo; *non disponibili in Italia.

di vasodilatatori può aumentare gli effetti ipotensivi. Non causa alcun effetto diretto depressivo miocardico significativo.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Sebbene chinidina solfato e chinidina gluconato somministrate per via orale presentino una simile disponibilità sistemica, la concentrazione plasmatica della chinidina è massima circa 90 minuti dopo somministrazione orale di una dose del solfato e 3-4 ore dopo una dose di chinidina gluconato. La chinidina può essere somministrata per via endovenosa se infusa lentamente, ma la somministrazione intramuscolare va evitata. Circa l'80% della chinidina plasmatica è legata alle proteine, specialmente alla α_1 -glicoproteina acida che aumenta nello scompenso cardiaco. Sia il fegato sia i reni eliminano la chinidina e aggiustamenti del dosaggio possono essere fatti in base alla clearance della creatinina. Il metabolismo avviene ad opera del sistema CYP450. Circa il 20% è escreto immodificato nelle urine. Poiché l'insufficienza cardiaca congestizia, l'epatopatia o l'insufficienza renale possono ridurre l'eliminazione della chinidina e aumentare le concentrazioni plasmatiche, il dosaggio deve essere ridotto e il farmaco somministrato con cautela nei pazienti con queste patologie, controllando i livelli sierici di chinidina. L'emivita di eliminazione è di 5-8 ore dopo la somministrazione orale. L'effetto della chinidina sulla ripolarizzazione e l'efficacia complessiva sono direttamente proporzionali alla funzione ventricolare sinistra; per una stessa concentrazione sierica, l'intervallo QT è più lungo nelle donne che negli uomini.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La dose orale abituale di chinidina solfato per un adulto è da 300 a 600 mg quattro volte al giorno, il che determina un livello di stato di equilibrio entro 24 ore circa. Una dose di carico da 600 a 1.000 mg determina una concentrazione efficace più precoce. I dosaggi orali della forma gluconato sono superiori del 30% circa rispetto a quelli della forma solfato. Si verificano importanti interazioni con altri farmaci.

INDICAZIONI. La chinidina è un farmaco antiaritmico versatile, efficace nel trattare i battiti ectopici ventricolari e sopraventricolari e le tachiaritmie sostenute. I suoi benefici sono attenuati dagli effetti indesiderati (si veda oltre). Può prevenire le recidive spontanee di tachicardia nodale AV da rientro (TRNAV) e altre forme di TSV prolungando la refrattarietà atriale e ventricolare e deprimendo la conduzione nelle porzioni essenziali dei circuiti di rientro. La chinidina e altri farmaci antiaritmici possono anche prevenire le recidive di tachicardia sopprimendo il "trigger" (cioè, ad esempio, il battito ectopico ventricolare [BEV] che provoca una tachicardia sostenuta; Cap. 39).

La chinidina interrompe con successo il flutter e la fibrillazione atriale nel 20-60% dei pazienti, con maggiore possibilità di successo se l'aritmia è di più recente insorgenza e se gli atri non sono dilatati.⁷ Prima di somministrare chinidina in questi pazienti, è necessario rallentare in misura sufficiente la risposta ventricolare con β -bloccanti o calcioantagonisti poiché il rallentamento chinidina-indotto del flutter atriale (ad es. da 300 a 230 batt/min) e il suo effetto vagolitico sulla conduzione del nodo AV possono convertire una risposta AV 2:1 (frequenza ventricolare, 150 batt/min) a una risposta AV 1:1, con un incremento della frequenza ventricolare (a 230 batt/min). Se si intende utilizzare la chinidina per tentare di mantenere il ritmo sinusale dopo cardioversione elettiva dei pazienti con fibrillazione atriale, questa probabilmente deve essere somministrata 1-2 giorni prima della cardioversione programmata, poiché questo trattamento ripristina in alcuni pazienti il ritmo sinusale, rendendo così superfluo il ricorso alla cardioversione elettrica, e aiuta a mantenerlo quando è stato ristabilito. Inoltre, si può osservare una tossicità precoce o un'intolleranza del paziente al farmaco ed è necessario modificare le dosi prima di tentare la cardioversione. Tuttavia, una metanalisi di 6 studi che hanno valutato gli effetti della chinidina rispetto ai controlli nel mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale, ha mostrato che i pazienti trattati con chinidina conservano il ritmo sinusale più a lungo rispetto al gruppo controllo, ma con un aumento della mortalità totale nello stesso periodo.

L'utilità della chinidina nella prevenzione di TV e FV è limitata; tuttavia, i pazienti con FV primaria, così come quelli con sindrome di Brugada (Cap. 9) e sindrome del QT corto hanno ricevuto un trattamento con questo farmaco che si è dimostrato efficace.⁸ Poiché attraversa la placenta, la chinidina può essere utilizzata per trattare le aritmie nel feto.

EFFETTI INDESIDERATI. La maggior parte degli effetti indesiderati più comuni del trattamento cronico con chinidina orale è di tipo gastrointestinale, tra cui nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

e anoressia (effetti più lievi con la forma gluconato). La tossicità sul sistema nervoso centrale comprende tinnito, perdita dell'udito, disturbi visivi, confusione, delirio e psicosi (cinconismo). Reazioni allergiche si possono manifestare sotto forma di rash, febbre, trombocitopenia immunomediata, anemia emolitica e, raramente, anafilassi. Gli effetti indesiderati possono precludere la somministrazione a lungo termine di chinidina nel 30-40% dei pazienti.

La chinidina può rallentare la conduzione cardiaca, talvolta fino al blocco, che si manifesta come prolungamento della durata del QRS o sotto forma di turbe della conduzione del nodo senoatriale o AV. La chinidina può causare sincope nello 0,5-2,0% dei pazienti, nella maggior parte dei casi come conseguenza di un episodio autolimitante di torsione di punta. La chinidina prolunga l'intervallo QT nella maggior parte dei pazienti, che compaiano o meno aritmie ventricolari, ma un significativo allungamento del QT (intervallo QT di 500-600 millisecondi) è spesso caratteristico dei pazienti con sincope da chinidina. Molti di questi pazienti assumono anche digitale o diuretici o hanno un'ipocalcemia; le donne sono più soggette degli uomini. La sincope non è correlata alla concentrazione plasmatica di chinidina o alla durata della terapia, sebbene la maggior parte degli episodi si verifichi entro i primi 2-4 giorni di terapia, spesso dopo cardioversione della fibrillazione atriale al ritmo sinusale. La terapia della sincope richiede l'interruzione immediata della chinidina e di altri farmaci con effetti farmacologici simili a causa della sensibilità crociata che esiste in alcuni pazienti. Il magnesio EV (2 g in 1-2 minuti, seguito da un'infusione di 3-20 mg/min) è il trattamento farmacologico iniziale di scelta. Il pacing atriale o ventricolare può essere utilizzato per sopprimere la tachiaritmia ventricolare e può agire sopprimendo le postdepolarizzazioni precoci. Quando il pacing non è disponibile, si può somministrare con cautela l'isoproterenolo. L'aritmia termina gradualmente con l'eliminazione della chinidina e il ritorno dell'intervallo QT al livello di base.

Farmaci che inducono la produzione di enzimi epatici, quali il fenobarbital o la fenitoina, possono abbreviare la durata d'azione della chinidina aumentando la velocità di eliminazione. La chinidina può aumentare le concentrazioni plasmatiche della flecainide inibendo il sistema enzimatico CYP450. Può inoltre aumentare le concentrazioni sieriche della digossina diminuendo la sua clearance corporea, il volume di distribuzione e l'affinità dei recettori tissutali.

Procainamide

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tabb. 37.1, 37.2, 37.3 e 37.5). Gli effetti cardiaci della procainamide su automatismo, conduzione, eccitabilità e risposta di membrana sono simili a quelli della chinidina.⁶ La procainamide blocca soprattutto lo stato inattivato di I_{Na} . Blocca inoltre I_{K1} e $I_{K,ATP}$. Come la chinidina, la procainamide di solito prolunga l'ERP più di quanto prolunghi l'APD e quindi può prevenire il rientro. La procainamide presenta gli effetti anticongestivi minori tra i farmaci di tipo IA. Essa non modifica il normale automatismo del nodo del seno. In vitro la procainamide riduce un automatismo anormale, con minore effetto sull'attività triggerata o sull'automatismo normale aumentato dalle catecolamine. Gli effetti elettrofisiologici del NAPA, il principale metabolita della procainamide, differiscono da quelli del farmaco d'origine. Il NAPA, un bloccante dei canali del K^+ (I_{K1}), esercita un'azione di classe III e prolunga l'APD del muscolo ventricolare e delle fibre di Purkinje in modo dose-dipendente. Dosi elevate determinano postdepolarizzazioni precoci, attività triggerate e torsioni di punta.

EFFETTI EMODINAMICI. La procainamide può deprimere la contrattilità miocardica a dosaggi elevati. Non produce blocco dei recettori α , ma può causare vasodilatazione periferica, forse attraverso effetti simpatico-antagonisti sul cervello o sul midollo spinale che possono alterare i riflessi cardiovascolari.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). La somministrazione orale produce un picco di concentrazione plasmatica in circa 1 ora. Circa l'80% della procainamide per via orale è biodisponibile; l'emivita totale di eliminazione della procainamide è 3-5 ore, con un 50-60% del farmaco eliminato dal rene e il 10-30% eliminato dal metabolismo epatico. Il farmaco viene acetilato a NAPA, che viene escreto quasi esclusivamente dai reni. Quando la funzionalità renale è alterata e nell'insufficienza cardiaca, i livelli di NAPA aumentano e, a causa del rischio di cardiotoxicità grave, richiedono un attento monitoraggio. Il NAPA ha un'emivita di eliminazione di 7-8 ore, ma supera le 10 ore se si usano alti dosaggi di procainamide. L'età avanzata, l'insufficienza cardiaca congestizia e la riduzione della clearance della creatinina diminuiscono la clearance della procainamide e richiedono un dosaggio ridotto.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La procainamide può essere somministrata per via orale, endovenosa o intramuscolare per raggiungere concentrazioni plasmatiche tra i 40 e i 100 mg/mL, necessarie per ottenere l'effetto antiaritmico. Per somministrare la procainamide sono stati utilizzati diversi regimi endovenosi. Dosi da 25-50 mg possono essere somministrate in un periodo di 1 minuto e poi ripetute ogni 5 minuti fino a che l'aritmia è sotto controllo, fino alla comparsa di ipotensione o fino a che il complesso QRS si prolunga oltre il 50%. È anche possibile utilizzare dosi da 15 mg/kg a 50 mg/kg. Con questo metodo, la concentrazione plasmatica cade rapidamente nei primi 15 minuti dopo la dose di carico, con effetti paralleli sulla refrattarietà e sulla conduzione. Un'infusione di procainamide endovenosa a velocità costante può essere somministrata a una dose di 2-6 mg/min, a seconda della risposta del paziente.

La somministrazione orale di procainamide richiede un intervallo di 3-4 ore tra le dosi per una dose totale giornaliera di 2-6 g, con condizioni di equilibrio raggiunte in 1 giorno. Se si usa una dose di carico, deve essere il doppio di quella di mantenimento. Le somministrazioni devono essere ripetute a causa della breve emivita di eliminazione nei soggetti normali. Per le formulazioni a rilascio prolungato, le dosi sono somministrate a intervalli di 6-12 ore. La procainamide è ben assorbita per via intramuscolare, ottenendo circa il 100% della dose biodisponibile.

INDICAZIONI. La procainamide è utilizzata, come la chinidina, per trattare aritmie sia sopraventricolari sia ventricolari. Sebbene i due farmaci abbiano effetti elettrofisiologici simili, ciascun farmaco può in realtà sopprimere un'aritmia sopraventricolare o ventricolare che è resistente all'altro. La procainamide può essere utilizzata per cardiovertire a ritmo sinusale una fibrillazione atriale di recente insorgenza. Come per la chinidina, è consigliato un trattamento precedente con β -bloccanti o calcioantagonisti allo scopo di prevenire l'accelerazione della risposta ventricolare nella fibrillazione o nel flutter atriale dopo terapia con procainamide. La procainamide può bloccare la conduzione nella via accessoria nei pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White e può essere usata in pazienti con fibrillazione atriale e rapida risposta ventricolare dovuta alla conduzione nella via accessoria. Può produrre un blocco a livello dell'His-Purkinje (si veda Fig. 36.11) e a volte viene somministrata durante studi elettrofisiologici (SEF) per "stressare" il sistema di His-Purkinje e valutare così la necessità di un pacemaker. Tuttavia, deve essere usata con cautela nei pazienti con patologia di His-Purkinje accertata (blocco di branca) per i quali non sia rapidamente disponibile un pacemaker ventricolare. La procainamide è più efficace della lidocaina nell'interrompere acutamente una TV sostenuta. Allo stesso modo, la procainamide rallenta la frequenza della TV, una modificazione correlata all'aumento della durata del QRS. La risposta elettrofisiologica alla procainamide somministrata per via endovenosa sembra essere in grado di prevedere la risposta al farmaco somministrato per via orale. È stata utilizzata per facilitare l'induzione di TV durante un SEF quando non è stato possibile indurre l'aritmia in condizioni di base.

EFFETTI INDESIDERATI. Con la somministrazione della procainamide sono stati descritti alcuni effetti indesiderati non cardiaci, quali rash, mialgie, vasculiti digitali e fenomeno di Raynaud. Febbre e agranulocitosi possono essere dovute a reazioni da ipersensibilità e si deve effettuare la conta dei globuli bianchi con formula leucocitaria a intervalli regolari. Gli effetti gastrointestinali sono meno frequenti di quelli indotti dalla chinidina e gli effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale sono meno frequenti che con la lidocaina. Concentrazioni tossiche possono ridurre la contrattilità cardiaca e determinare ipotensione. Diversi disturbi di conduzione o tachiaritmie ventricolari possono verificarsi in modo analogo alle alterazioni indotte dalla chinidina, tra cui la sindrome del QT lungo e TV polimorfe. Anche il NAPA può indurre allungamento del QT e torsioni di punta. In assenza di patologia sinusale, la procainamide non ha effetti negativi sul nodo del seno. Nei pazienti con disfunzione del nodo del seno, la procainamide può prolungare il tempo di ripristino del nodo del seno e può peggiorare i sintomi nei pazienti con sindrome bradi-tachicardica.

Artralgia, febbre, pleuropericardite, epatomegalia e pericardite emorragica con tamponamento sono state descritte in una sindrome simil-lupus eritematoso sistemico (LES), correlata alla somministrazione di procainamide. La sindrome compare più frequentemente e più precocemente in pazienti che sono acetilatori lenti della procainamide ed

è influenzata da fattori genetici (Cap. 10). L'acetilazione di un gruppo amino-aromatico della procainamide a formare NAPA sembra bloccare gli effetti che inducono il LES. Il 60-70% dei pazienti che assumono procainamide in forma cronica sviluppa anticorpi antinucleo, con sintomi clinici nel 20-30% dei casi, ma ciò è reversibile sospendendo il farmaco. Esami sierologici positivi non necessariamente comportano l'interruzione della terapia, mentre la comparsa di sintomi o una positività agli anticorpi anti-DNA è indicazione alla sospensione. In questi pazienti, la somministrazione di corticosteroidi può eliminare i sintomi. Al contrario del LES che compare spontaneamente, in questa sindrome cervello e reni sono risparmiati e non vi è predilezione per le donne.

Disopiramide

Negli Stati Uniti, la disopiramide è stata approvata per il trattamento di pazienti con aritmie ventricolari e sopraventricolari nella sua forma per via orale.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Sebbene strutturalmente diversa dalla chinidina e dalla procainamide, la disopiramide produce effetti elettrofisiologici simili, causando il blocco uso-dipendente di I_{Na} e il blocco non uso-dipendente di I_{K} . La disopiramide inibisce anche $I_{K,ATP}$. Non influisce sui potenziali d'azione calcio-dipendenti, eccetto probabilmente a concentrazioni molto alte.

La disopiramide è un bloccante muscarinico e può accelerare la frequenza di scarica del nodo del seno e accorciare il tempo di conduzione del nodo AV e la refrattarietà quando i nodi sono soggetti a influenze colinergiche (vagali). La disopiramide può anche rallentare la frequenza di scarica del nodo del seno con un'azione diretta quando somministrata ad alta concentrazione e può significativamente deprimere l'attività del nodo del seno in pazienti con disfunzione del nodo del seno. Esercita effetti anticolinergici maggiori della chinidina e non sembra influenzare gli adrenorecettori α o β . Questo farmaco prolunga i periodi refrattari atriale e ventricolare, ma il suo effetto sulla conduzione e sulla refrattarietà del nodo AV non è significativo. La disopiramide prolunga il tempo di conduzione del sistema His-Purkinje, ma raramente compare blocco infra-His. Può essere somministrata con sicurezza in pazienti con ritardo AV di primo grado e complesso QRS stretto.

EFFETTI EMODINAMICI. La disopiramide deprime la performance sistolica ventricolare ed è un modesto vasodilatatore arterioso. Questo farmaco, in generale, dovrebbe essere evitato in pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta poiché essi tollerano poco gli effetti inotropi negativi della disopiramide.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). La disopiramide è assorbita all'80-90%, con un'emivita media di eliminazione di 8-9 ore in volontari sani, ma di quasi 10 ore nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'insufficienza renale allunga il tempo di eliminazione. Pertanto, nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca, le dosi di carico e quelle di mantenimento vanno ridotte. I livelli ematici di picco dopo somministrazione orale sono raggiunti in 1-2 ore. Si lega all' α_1 -glicoproteina acida e attraverso la placenta. Circa il 50% della dose orale si ritrova immutata nelle urine e il 30% circa come metabolita mono-N-dealchilato. I metaboliti esercitano un effetto minore rispetto al principio attivo del farmaco. L'eritromicina inibisce il suo metabolismo.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Le dosi sono generalmente di 100-200 mg per via orale ogni 6 ore, con un range di 400-1.200 mg/die. Un preparato a rilascio controllato può essere somministrato alla dose di 200-300 mg ogni 12 ore.

INDICAZIONI. La disopiramide sembra paragonabile alla chinidina e alla procainamide nel ridurre la frequenza di BEV e nel prevenire in modo efficace recidive di TV in pazienti selezionati. La disopiramide è stata associata ad altri farmaci quali la mexiletina per trattare i pazienti che non rispondono o rispondono soltanto in parte a un singolo farmaco.

La disopiramide aiuta a prevenire le recidive di fibrillazione atriale dopo una cardioversione efficace con la stessa efficacia della chinidina e può interrompere un flutter atriale. Nel trattamento di pazienti con fibrillazione atriale, in particolare con flutter atriale, deve essere controllata la frequenza ventricolare prima di somministrare disopiramide oppure la combinazione di una diminuzione della frequenza atriale con l'effetto vagolitico sul nodo AV può indurre una conduzione AV 1:1 durante il flutter atriale. La disopiramide si è dimostrata efficace nel prevenire gli episodi di sincope neurologica mediata. È stata usata in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

EFFETTI INDESIDERATI. La somministrazione di disopiramide può avere tre tipi di effetti indesiderati. L'effetto più frequente è correlato

alle potenti proprietà vagolitiche del farmaco e comprende tenesmo o ritenzione urinaria, stipsi, offuscamento visivo, glaucoma ad angolo chiuso e ridotta salivazione. I sintomi sono meno intensi con le forme a rilascio controllato. In secondo luogo, la disopiramide può provocare tachiaritmie ventricolari comunemente associate all'allungamento del QT e alla torsione di punta. Alcuni pazienti possono avere una sensibilità crociata sia alla chinidina sia alla disopiramide e sviluppano torsioni di punta con l'uno o l'altro farmaco. Se si verifica una torsione di punta farmaco-indotta, i farmaci che prolungano l'intervallo QT devono essere usati con cautela o non essere utilizzati. Infine, la disopiramide può ridurre la contrattilità del ventricolo normale, ma la depressione della funzione ventricolare è molto più pronunciata in pazienti con insufficienza ventricolare preesistente. Raramente, può verificarsi uno shock cardiogeno.

Ajmalina

L'ajmalina, un derivato della *Rauwolfia*, è stata spesso usata per il trattamento di pazienti con aritmie ventricolari e sopraventricolari in Europa ed Asia ma non è disponibile negli Stati Uniti.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Come altri tipi di farmaci di classe IA, l'ajmalina causa il blocco di I_{Na} uso-dipendente; ha inoltre un debole effetto di bloccaggio di I_{Kr} . Il farmaco presenta un'attività anticolinergica lieve.

EFFETTI EMODINAMICI. L'ajmalina deprime lievemente la performance sistolica ventricolare ma non ha effetti sulla resistenza periferica. Inibisce inoltre l'attività piastrinica in maniera più potente dell'acido acetilsalilico.

FARMACOCINETICA, DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). L'ajmalina è ben assorbita, con un'emivita di eliminazione media di 13 minuti nella maggior parte dei pazienti ed è per questo poco adatta ad un uso orale a lungo termine. La dose necessaria per la cessazione di un'aritmia acuta è generalmente di 50 mg per via endovenosa in un tempo di 1-2 minuti.

INDICAZIONI. Sebbene l'ajmalina sia utile per la cura di TVS tramite infusione endovenosa, altri farmaci l'hanno ampiamente sostituita a questo scopo. L'utilizzo di questo farmaco si è trasformato in quello di uno strumento di diagnostica. In caso di somministrazione endovenosa a dosi di 50 mg per 3 minuti, o a 10 mg/min per una dose totale di 1 mg/kg, l'ajmalina può presentare i seguenti effetti: (1) scomparsa dell'onda delta in pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White (che indica un ERP della via accessoria anterograda superiore a 250 millisecondi); (2) anomalie ST-T e blocchi della conduzione interventricolare in pazienti con cardiomiopatia di Chagas occulta; (3) blocco cardiaco in pazienti con blocco di branca e sincope, ma nei quali non è stato scoperto alcun disturbo del ritmo; (4) innalzamento ST precordiale destro in pazienti con sindrome di Brugada sospetta nei quali l'elettrocardiogramma (ECG) a riposo è normale. L'ajmalina è utilizzata con maggiore frequenza in quest'ultima situazione.

EFFETTI INDESIDERATI. L'ajmalina può causare lievi effetti anticolinergici così come una leggera depressione nella funzione sistolica ventricolare sinistra e può peggiorare la conduzione AV in pazienti con malattia di His-Purkinje. Sono stati segnalati rari episodi di torsione di punta. L'ajmalina può causare un aumento della soglia di defibrillazione.

FARMACI DI CLASSE IB

Lidocaina

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). La lidocaina blocca I_{Na} , soprattutto in stato aperto o anche inattivato. Ha una rapida cinetica di esordio e di scomparsa e non modifica il normale automatismo del nodo del seno alle dosi abituali, ma deprime altre forme di automatismo sia normali sia anomale, così come le postdepolarizzazioni precoci e tardive nelle fibre di Purkinje in vitro. La lidocaina ha solo un lieve effetto di depressione su V_{max} ; tuttavia, frequenze più veloci di stimolazione, pH ridotto, aumento della concentrazione extracellulare di K^+ e il potenziale di membrana ridotto, tutti cambiamenti che possono verificarsi nell'ischemia, aumentano la capacità della lidocaina di bloccare I_{Na} . La lidocaina può convertire aree di blocco unidirezionale in blocco bidirezionale durante l'ischemia e prevenire lo sviluppo di FV impedendo la frammentazione di ampi fronti d'onda organizzati in onde eterogenee più piccole.

Tranne che in concentrazioni molto elevate, la lidocaina non ha effetto sui potenziali d'azione canali lenti-dipendenti nonostante la sua moderata azione di soppressione sulla corrente lenta interna. La lidocaina possiede un modesto effetto sulle fibre atriali e non influisce sulla conduzione delle vie accessorie. Pazienti con preesistente disfunzione del nodo del seno, alterazioni di conduzione del sistema di His-Purkinje o ritmi di scappamento

giunzionali o ventricolari possono sviluppare una depressione dell'automatismo o della conduzione. Parte dei suoi effetti può comprendere l'inibizione dell'attività simpatica cardiaca.

EFFETTI EMODINAMICI. Effetti indesiderati di tipo emodinamico clinicamente significativi sono raramente osservabili alle concentrazioni abituali del farmaco, a meno di una grave compromissione della funzione ventricolare sinistra.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). La lidocaina viene utilizzata esclusivamente per via parenterale poiché la somministrazione orale provoca un esteso metabolismo di primo passaggio epatico e livelli plasmatici bassi e imprevedibili con una produzione eccessiva di metaboliti che possono determinare tossicità. Il metabolismo epatico della lidocaina dipende dal flusso ematico epatico. Gravi patologie epatiche o riduzione del flusso epatico, come nell'insufficienza cardiaca o nello shock, possono diminuire in modo marcato la velocità del metabolismo della lidocaina. I bloccanti β -adrenergici possono ridurre il flusso epatico e aumentare la concentrazione sierica di lidocaina. Infusioni prolungate possono ridurre la clearance della lidocaina. La sua emivita di eliminazione è in media di 1-2 ore nei soggetti normali, più di 4 ore nei pazienti dopo un infarto miocardico non complicato, più di 10 ore in pazienti dopo un infarto miocardico complicato da insufficienza cardiaca e ha tempi ancora più lunghi in presenza di shock cardiogeno. Il dosaggio di mantenimento deve essere ridotto di un terzo o della metà in pazienti con portata cardiaca ridotta. La lidocaina è legata alle proteine al 50-80% e si lega alla α_1 -glicoproteina acida.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Sebbene la lidocaina possa essere somministrata per via intramuscolare, la via endovenosa è quella comunemente utilizzata. La lidocaina intramuscolare è somministrata a dosi di 4-5 mg/kg (250-350 mg), che danno livelli sierici efficaci in circa 15 minuti per una durata di circa 90 minuti. Per via endovenosa, la lidocaina viene somministrata con un bolo iniziale di 1-2 mg/kg di peso corporeo a una velocità di 20-50 mg/min, con una seconda iniezione di metà della dose iniziale 20-40 minuti più tardi. I pazienti trattati con un bolo iniziale seguito da un'infusione di mantenimento possono andare incontro a una transitoria concentrazione plasmatica subterapeutica 30-120 minuti dopo l'inizio della terapia. Un secondo bolo di circa 0,5 mg/kg senza aumentare la velocità dell'infusione di mantenimento ristabilisce le concentrazioni sieriche terapeutiche.

Se compare una recidiva dell'aritmia dopo aver raggiunto uno stato di equilibrio (ad es. 6-10 ore dopo l'inizio della terapia), si deve somministrare un altro bolo simile e deve essere aumentata la velocità di infusione. L'incremento della sola velocità di infusione della terapia di mantenimento senza un nuovo bolo determina un aumento molto lento della concentrazione plasmatica della lidocaina, pertanto non è consigliato. Un altro regime endovenoso raccomandato è di 1,5 mg/kg all'inizio e 0,8 mg/kg a intervalli di 8 minuti per tre dosi. Le dosi vengono ridotte del 50% circa nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Se il bolo iniziale di lidocaina risulta inefficace, possono essere somministrati fino a due o più boli di 1 mg/kg a intervalli di 5 minuti. Pazienti che necessitano di più di un bolo per ottenere un effetto terapeutico sono affetti da aritmie che rispondono soltanto a concentrazioni plasmatiche più elevate di lidocaina e può essere necessario un dosaggio di mantenimento più alto per mantenere concentrazioni ematiche adeguate. Una velocità di infusione di mantenimento compresa tra 1 e 4 mg/min produce livelli plasmatici di equilibrio di 1-5 mg/mL nei pazienti con infarto miocardico non complicato, ma questa velocità deve essere ridotta nello scompenso cardiaco o nello shock a causa della concomitante riduzione del flusso epatico. È poco probabile che dosi maggiori portino ulteriori vantaggi, al contrario aumentano il rischio di tossicità.

INDICAZIONI. La lidocaina presenta un'efficacia moderata nel trattamento delle aritmie ventricolari di diversa eziologia; è solitamente inefficace nei confronti delle aritmie sopraventricolari. Raramente interrompe la TV monomorfa. Sebbene un tempo fosse comunemente utilizzata per prevenire la FV nei primi due giorni successivi a un infarto miocardico acuto, la sua efficacia non era ottimale e, poiché è in grado di produrre effetti indesiderati e un possibile aumento del rischio di sviluppo di asistolia, tale uso è sconsigliato. La lidocaina si è dimostrata efficace nei pazienti dopo rivascolarizzazione coronarica e nei pazienti rianimati da FV extraospedaliera, sebbene l'amiodarone abbia mostrato tassi maggiori di sopravvivenza fino al momento del ricovero.



EFFETTI INDESIDERATI. La maggior parte degli effetti indesiderati più comuni indotti dalla lidocaina è costituita da manifestazioni dose-correlate della tossicità sul sistema nervoso centrale: vertigini, parestesie, confusione, delirio, stupor, coma e convulsioni. Talora sono stati riportati depressione del nodo sinusale e blocco del sistema di His-Purkinje. Raramente la lidocaina può causare ipertermia maligna.

Sia la lidocaina sia la procainamide possono elevare la soglia di defibrillazione.

Mexiletina

La mexiletina, un anestetico locale della stessa famiglia della lidocaina con proprietà anticonvulsivanti, è usata per il trattamento orale di pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Molte delle azioni elettrofisiologiche della mexiletina sono simili a quelle della lidocaina. In vitro, la mexiletina accorcia l'APD e l'ERP delle fibre di Purkinje e, in minor grado, del muscolo ventricolare. Deprime V_{max} di fase 0 bloccando I_{Na} , soprattutto alle frequenze più alte, e deprime l'automatismo delle fibre di Purkinje ma non del normale nodo del seno. Le sue cinetiche di esordio e di scomparsa sono rapide. L'ipossia o l'ischemia possono aumentare gli effetti.

La mexiletina può indurre grave bradicardia e tempi di recupero del nodo del seno anormali nei pazienti con malattia del nodo del seno ma non in pazienti con un nodo del seno normale. Non influisce sulla conduzione del nodo AV e può deprimere la conduzione del fascio di His-Purkinje, ma non notevolmente, a meno che la conduzione non sia inizialmente anormale. Sembra che la mexiletina non abbia effetti sul muscolo atriale umano. Non ha effetti sull'intervallo QT.

EFFETTI EMODINAMICI. La mexiletina non esercita effetti emodinamici importanti sulla funzione contrattile ventricolare o sulla resistenza periferica.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). È stato osservato nei volontari che la mexiletina è assorbita rapidamente e quasi completamente dopo ingestione orale, con concentrazioni di picco nel plasma ottenute in 2-4 ore. L'emivita di eliminazione è di circa 10 ore in soggetti sani ma di 17 ore in pazienti che hanno subito un infarto miocardico. I livelli plasmatici terapeutici di 0,5-2 mg/mL sono mantenuti con somministrazioni orali di 200-300 mg ogni 6-8 ore. L'assorbimento con meno del 10% di effetto del primo passaggio epatico avviene nel tratto superiore del piccolo intestino e risulta ritardato e incompleto nei pazienti con infarto miocardico e nei pazienti trattati con narcotici, antiacidi o farmaci atropina-simili che ritardano lo svuotamento gastrico. Circa il 70% del farmaco si lega alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è grande e riflette una captazione tissutale intensa. Normalmente, la mexiletina è eliminata metabolicamente dal fegato, con meno del 10% escreto immodificato nelle urine. È necessario ridurre le dosi in pazienti con cirrosi o insufficienza ventricolare sinistra. La clearance renale della mexiletina diminuisce con l'aumentare del pH urinario. I metaboliti conosciuti non esercitano azioni elettrofisiologiche. Il metabolismo può essere accelerato dalla fenitoina, dal fenobarbital e dalla rifampicina e depresso dalla cimetidina.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La dose iniziale raccomandata è di 200 mg orali ogni 8 ore quando non è necessario un controllo rapido dell'aritmia. Le dosi possono essere aumentate oppure ridotte di 50-100 mg ogni 2-3 giorni e sono meglio tollerate quando vengono somministrate con il cibo. La dose giornaliera totale non deve superare i 1.200 mg. In alcuni pazienti, la somministrazione ogni 12 ore può essere efficace.

INDICAZIONI. La mexiletina è un farmaco antiaritmico con efficacia moderata per il trattamento di pazienti con tachiaritmie ventricolari acute e croniche ma non per le TSV. Il tasso di successo varia dal 6 al 60% e può anche aumentare in alcuni pazienti se la mexiletina è associata ad altri farmaci come procainamide, β -bloccanti, chinidina, disopiramide o amiodarone. La maggior parte degli studi non mostra una netta superiorità della mexiletina rispetto ad altri farmaci di classe I. La mexiletina può essere molto utile nei bambini con cardiopatia congenita e aritmie ventricolari gravi. Nel trattamento di pazienti con intervallo QT lungo, la mexiletina può essere più sicura di farmaci come la chinidina che aumentano ulteriormente l'intervallo QT. L'esperienza limitata nel trattare sottogruppi di pazienti con sindrome del QT lungo (LQT3, che è correlata al gene *SCN5A* per il canale cardiaco del sodio) suggerisce un ruolo benefico (Cap.9).

EFFETTI INDESIDERATI. Circa il 40% dei pazienti deve modificare il dosaggio o interrompere la terapia con mexiletina a causa di effetti

indesiderati come tremori, disartria, vertigini, parestesia, diplopia, ni-stagmo, confusione mentale, ansia, nausea, vomito e dispepsia. Gli effetti indesiderati cardiovascolari sono rari ma includono ipotensione, bradicardia e aggravamento dell'aritmia. Gli effetti indesiderati della mexiletina sembrano correlati alla dose e gli effetti tossici si verificano a concentrazioni plasmatiche solo leggermente più elevate dei livelli terapeutici.

Quindi l'uso efficace di questo farmaco antiaritmico richiede un'attenta titolazione del dosaggio e il monitoraggio della concentrazione plasmatica. La lidocaina deve essere evitata, o la dose deve essere ridotta, in pazienti trattati con mexiletina.

Fenitoina

La fenitoina era usata in origine per il trattamento di disturbi convulsivi. Il suo valore come farmaco antiaritmico resta limitato.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). La fenitoina è efficace nell'abolire un automatismo anomalo causato da una postdepolarizzazione tardiva indotta dalla digitale nelle fibre cardiache di Purkinje e nel sopprimere alcune aritmie digitale-indotte nell'uomo. La velocità di salita del potenziale d'azione iniziato precocemente nel periodo refrattario relativo è aumentata, come la reattività di membrana, eventualmente riducendo la probabilità di una conduzione rallentata e di un blocco. La fenitoina ha effetti minimi sulla frequenza sinusale e sulla conduzione AV nell'uomo. Alcuni effetti antiaritmici della fenitoina possono essere neuro mediati perché può modulare l'attività efferente sia simpatica sia vagale. Non ha azioni bloccanti periferiche colinergiche o β -adrenergiche e ha un effetto emodinamico minimo.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). La farmacocinetica della fenitoina è tutt'altro che ideale. L'assorbimento dopo somministrazione orale è incompleto e varia in base alla marca del farmaco. Il picco della concentrazione plasmatica si raggiunge a 8-12 ore dopo un dosaggio orale; il 90% del farmaco si lega alle proteine. La solubilità della fenitoina è limitata al pH fisiologico e la somministrazione IM è associata a dolore, necrosi muscolare, ascessi asettici e assorbimento variabile. Le concentrazioni sieriche terapeutiche della fenitoina (da 10 a 20 mg/mL) sono simili per il trattamento delle aritmie cardiache e per quello dell'epilessia. Concentrazioni inferiori possono sopprimere certe aritmie indotte da digitale.

METABOLISMO. Più del 90% di una dose somministrata viene idrossilato nel fegato in composti verosimilmente inattivi; possono esservi variazioni significative geneticamente determinate. L'emivita di eliminazione è di circa 24 ore e può rallentare in presenza di malattie epatiche o quando la fenitoina è somministrata in concomitanza ad altri farmaci quali warfarin, isoniazide e fenotiazine che competono con la fenitoina per gli enzimi epatici. Dato l'elevato numero di farmaci che possono aumentare o diminuire i livelli di fenitoina durante la terapia cronica, le concentrazioni plasmatiche di fenitoina devono essere determinate frequentemente quando si modificano gli altri farmaci. La fenitoina ha una cinetica di eliminazione concentrazione-dipendente che può causare una tossicità inaspettata, in quanto ad aumenti della dose possono far seguito variazioni sproporzionate della concentrazione plasmatica.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Per raggiungere rapidamente una concentrazione plasmatica terapeutica, devono essere somministrati 100 mg di fenitoina ev ogni 5 minuti fino al controllo dell'aritmia, fino a che non sia stato somministrato 1 g o fino alla comparsa di effetti indesiderati. In generale, se la fenitoina è utilizzata per controllare l'aritmia, 700-1.000 mg sono sufficienti. Si deve utilizzare una grossa vena centrale per evitare il dolore e lo sviluppo di flebite prodotti dal veicolo alcalino del farmaco. Oralmente, la fenitoina è somministrata come dose di carico di 1.000 mg il primo giorno, 500 mg il secondo e il terzo giorno e 300-400 mg al giorno successivamente. Le dosi di mantenimento generalmente possono essere somministrate una volta al giorno, a causa della lunga emivita di eliminazione.

INDICAZIONI. La fenitoina è stata utilizzata con successo per trattare le aritmie atriali e ventricolari causate da intossicazione digitalica, ma è molto meno efficace nel trattare le aritmie ventricolari in pazienti con cardiopatia ischemica o con aritmie atriali non secondarie alla tossicità digitalica. Può essere utilizzata in pazienti con la sindrome del QT lungo.

EFFETTI INDESIDERATI. Le manifestazioni più comuni di tossicità della fenitoina sono effetti sul SNC con ni-stagmo, atassia, vertigini, stupor e coma e sono collegate a un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Anche nausea, dolore epigastrico e anoressia sono effetti indesiderati abbastanza comuni della fenitoina. Una somministrazione a lungo termine può indurre iperglicemia, ipocalcemia, eruzioni, anemia megaloblastica, ipertrofia gengivale, iperplasia linfonodale, neuropatia periferica, polmonite e LES farmaco-indotto. Possono verificarsi anche malformazioni congenite fetali.

Flecainide

La flecainide è approvata dalla FDA per il trattamento di pazienti affetti da aritmie ventricolari potenzialmente letali, come pure per varie aritmie sopraventricolari.⁶

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). La flecainide determina una significativa inibizione uso-dipendente del canale rapido del sodio, diminuendo V_{max} con una lenta cinetica di esordio e di scomparsa. La dissociazione del farmaco dal canale del sodio è lenta, con costante di tempo di 10-30 secondi (in confronto ai 4-8 secondi della chinidina e a quella inferiore a 1 secondo della lidocaina). In questo modo, un marcato effetto farmacologico può verificarsi già a frequenze cardiache fisiologiche. La flecainide abbrevia la durata del potenziale d'azione della fibra di Purkinje, ma lo prolunga a livello del muscolo ventricolare, azioni che, a seconda delle circostanze, potrebbero aumentare o ridurre l'eterogeneità elettrica e quindi indurre o sopprimere aritmie. La flecainide rallenta significativamente la conduzione in tutte le fibre cardiache e, a concentrazioni elevate, inibisce il canale lento del Ca^{2+} (Cap. 35). Il tempo di conduzione è prolungato a livello degli atri, dei ventricoli, del nodo AV e del sistema di His-Purkinje. Risulta un minimo aumento della refrattarietà atriale o ventricolare o dell'intervallo QT. La refrattarietà anterograda e retrograda delle vie accessorie può aumentare in modo significativo e con una modalità uso-dipendente. La funzione del nodo del seno rimane invariata nei soggetti normali ma è ridotta nei pazienti con disfunzioni del nodo del seno. La flecainide può facilitare o inibire il rientro e trasformare la fibrillazione atriale in flutter. Le soglie di stimolazione e defibrillazione sono lievemente aumentate in modo caratteristico.

EFFETTI EMODINAMICI. La flecainide riduce la contrattilità cardiaca, soprattutto nei pazienti con funzione ventricolare sistolica compromessa e deve essere utilizzata con cautela o evitata in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare moderata o grave.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). La flecainide è assorbita per almeno il 90%, con picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo 3-4 ore. L'emivita di eliminazione nei pazienti con aritmie ventricolari è di 20 ore, l'85% del farmaco viene escreto nelle urine immodificato o sotto forma di metaboliti inattivi. Due principali metaboliti esercitano effetti minori rispetto alla componente d'origine. L'eliminazione è più lenta nei pazienti con patologia renale e insufficienza cardiaca e in queste condizioni le dosi devono essere ridotte. Negli uomini la velocità di eliminazione può essere più rapida, le concentrazioni di farmaco inferiori e l'efficacia inferiore, rispetto alle donne.⁹ Le concentrazioni terapeutiche nel plasma variano da 0,2 a 1,0 mg/mL. Circa il 40% del farmaco si lega alle proteine. Nella somministrazione combinata alla flecainide si verificano incrementi nella concentrazione sierica della digossina (15-25%) e del propranololo (30%). Il propranololo, la chinidina e l'amiodarone possono aumentare la concentrazione sierica di flecainide. In alcuni pazienti possono essere necessari 5-7 giorni per raggiungere uno stato di equilibrio.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La dose iniziale è di 100 mg ogni 12 ore, con incrementi di 50 mg due volte al giorno, non prima di ogni 3-4 giorni, fino al raggiungimento dell'efficacia, al manifestarsi di un effetto collaterale o fino a un massimo di 400 mg/die. Il ritmo cardiaco e la durata del QRS devono essere monitorati dopo le modifiche alla dose.

INDICAZIONI. La flecainide è indicata per il trattamento di tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali, tachiaritmie sopraventricolari e fibrillazione atriale parossistica. Dati preliminari suggeriscono un'utilità nella TV polimorfa catecolaminergica (Cap. 9). Alcuni esperti suggeriscono di iniziare la terapia in ambiente ospedaliero sotto monitoraggio ECG data la possibilità di eventi pro aritmici (vedi oltre). La concentrazione sierica non deve superare 1,0 mg/mL. La flecainide è particolarmente efficace nel sopprimere quasi completamente i BEV e nelle brevi salve di TV non sostenute. Come con altri farmaci antiaritmici di classe I, non vi sono dati da studi controllati che il farmaco influisca favorevolmente sulla sopravvivenza o la morte cardiaca improvvisa e i dati del CAST indicano un aumento della mortalità nei pazienti con malattia coronarica. La flecainide provoca un prolungamento uso-dipendente del ciclo della TV che può migliorare la tolleranza emodinamica. La flecainide è anche utile in diverse TSV, come la tachicardia atriale (TA), il flutter e la fibrillazione atriale (incluso il carico orale per l'interruzione di episodi acuti). Quando è somministrato cronicamente, l'isoprotenolo può invertire alcuni di questi effetti. È importante ridurre la frequenza ventricolare prima

del trattamento della fibrillazione atriale con flecainide per evitare la conduzione AV 1:1. La flecainide è stata impiegata per trattare aritmie fetali e quelle dei bambini. La somministrazione di flecainide può produrre un innalzamento ST nella derivazione V_1 caratteristico della sindrome di Brugada (Cap. 9) ed è stata usata come strumento diagnostico in pazienti sospettati di avere questa malattia.¹⁰

EFFETTI INDESIDERATI. Quelli proaritmici sono tra gli effetti più importanti della flecainide. Il suo marcato rallentamento della conduzione ne preclude l'uso nei pazienti con blocco AV di secondo grado senza pacemaker e richiede una cauta somministrazione nei pazienti con disturbi della conduzione intraventricolare. Nel 5-30% dei pazienti si può verificare un peggioramento di aritmie ventricolari preesistenti o l'insorgenza di nuove aritmie, specialmente nei pazienti con preesistente TV sostenuta, scompenso cardiaco o con dosaggi del farmaco più elevati. Il fallimento della risposta alla terapia sulle aritmie flecainide-indotte, compresa la cardioversione-defibrillazione elettrica, può determinare una mortalità fino al 10% nei pazienti che sviluppano eventi proaritmici. Gli effetti inotropi negativi possono provocare o aggravare l'insufficienza cardiaca. I pazienti con disfunzione del nodo del seno possono andare incontro a blocchi sinusali e in quelli con pacemaker si può sviluppare un incremento della soglia di stimolazione. Nello studio CAST, i pazienti trattati con flecainide hanno avuto il 5,1% di mortalità o di arresto cardiaco non fatale in confronto al 2,3% nel gruppo placebo nel corso di 10 mesi. La mortalità è risultata più elevata in pazienti con infarto non-Q, frequenti BEV e frequenze cardiache più elevate, sollevando l'ipotesi di un'interazione del farmaco con l'ischemia e l'instabilità elettrica. Lo sforzo può accentuare il rallentamento della conduzione intraventricolare prodotta dalla flecainide e, in certi casi, può scatenare una risposta proaritmica. Quindi, la prova da sforzo è stata raccomandata come screening per eventi proaritmici. I disturbi del SNC, tra cui obnubilamento e irritabilità, sono gli effetti indesiderati extracardiaci più frequenti. La sicurezza della flecainide in gravidanza non è stata accertata anche se, come in precedenza evidenziato, talvolta è impiegata anche per trattare le aritmie fetali. Essa si concentra nel latte materno con livelli 2,5-4 volte più alti che nel plasma.

Propafenone

Il propafenone è stato approvato dalla FDA per il trattamento delle tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali così come della fibrillazione atriale.⁶

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Il propafenone blocca la corrente rapida del sodio con una modalità uso-dipendente nelle fibre di Purkinje e in grado minore nel muscolo ventricolare. Gli effetti uso-dipendenti contribuiscono alla sua capacità di interrompere la fibrillazione atriale. La costante di dissociazione dal recettore è lenta, simile a quella della flecainide. Gli effetti sono maggiori nel tessuto ischemico che non in quello normale e per ridotti potenziali di membrana. Il propafenone diminuisce l'eccitabilità e sopprime l'automatismo spontaneo e l'attività triggerata. Questo farmaco è un debole antagonista dell' I_{Kr} e dei recettori β -adrenergici. Malgrado la refrattarietà ventricolare aumenti, il rallentamento della conduzione rappresenta l'effetto maggiore. Il propafenone ha numerosi metaboliti attivi che causano effetti elettrofisiologici. Deprime l'automatismo del nodo del seno e gli intervalli A-H, H-V, PR e QRS aumentano, così come il periodo di refrattarietà degli atri, dei ventricoli, del nodo AV e delle vie accessorie. L'intervallo QT aumenta soltanto in funzione dell'incremento di durata del QRS.

EFFETTI EMODINAMICI. Il propafenone e il 5-idrossipropafenone presentano proprietà inotrope negative ad alte concentrazioni. Nei pazienti con FE superiore al 40%, gli effetti inotropi negativi sono ben tollerati, ma i pazienti con preesistente disfunzione ventricolare sinistra e con insufficienza cardiaca congestizia possono subire un peggioramento sintomatico del loro stato emodinamico.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Con più del 95% del farmaco assorbito, la concentrazione plasmatica massima del propafenone si ottiene in 2-3 ore. La biodisponibilità sistemica è dose-dipendente e varia dal 3 al 40% a causa della variabilità della clearance presistemica. La biodisponibilità aumenta parallelamente alla dose e la concentrazione plasmatica, quindi, non è lineare. Un aumento di 3 volte del dosaggio (da 300 a 900 mg/die) causa un incremento di 10 volte nella concentrazione plasmatica, probabilmente per la saturazione dei meccanismi di metabolismo epatico. Il propafenone è legato per il 97% alla α_1 -glicoproteina acida, con un'emivita di eliminazione di 5-8 ore. Gli effetti terapeutici massimi si osservano con concentrazioni sieriche da 0,2 a 1,5 mg/mL. La marcata

variabilità della farmacocinetica e della farmacodinamica osservata tra pazienti può essere dovuta a differenze metaboliche geneticamente determinate (Cap. 10). Circa il 7% della popolazione è costituito da metabolizzatori deboli, con un'emivita di eliminazione di 15-20 ore per il composto d'origine e 5-idrossipropafenone quasi assente. L'enantiomero (+) fornisce blocchi aspecifici dei recettori β -adrenergici con il 2,5-5% della potenza del propranololo, ma poiché le concentrazioni plasmatiche di propafenone possono essere 50 o più volte maggiori rispetto ai livelli di propranololo, queste proprietà β -bloccanti possono essere importanti. I metabolizzatori deboli hanno un effetto di blocco β -adrenergico maggiore rispetto ai metabolizzatori forti.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La maggior parte dei pazienti risponde a una dose orale di 150-300 mg ogni 8 ore, non superando i 1.200 mg/die. Le dosi sono simili per entrambi i fenotipi di metabolismo. Una forma a rilascio controllato è disponibile per il trattamento della fibrillazione atriale; la dose è di 225-425 mg due volte al giorno. La contemporanea assunzione di alimenti, così come una disfunzione epatica, aumentano la biodisponibilità del farmaco. Non è stata dimostrata una buona correlazione tra la concentrazione plasmatica del propafenone e la soppressione delle aritmie. Le dosi non devono essere aumentate più spesso di ogni 3-4 giorni. Il propafenone aumenta le concentrazioni plasmatiche del warfarin, della digossina e del metoprololo.

INDICAZIONI. Il propafenone è indicato per il trattamento delle TSV e della fibrillazione atriale parossistica e delle tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali e sopprime efficacemente i BEV spontanei e le TV sostenute e non sostenute. Episodi di trattamento acuto di fibrillazione atriale si sono verificati con una dose orale singola di 600 mg di propafenone nel 76% dei pazienti a cui è stato somministrato il farmaco (il doppio rispetto ai pazienti trattati con placebo). L'efficacia del farmaco è stata riscontrata nei pazienti pediatrici. Il propafenone aumenta la soglia di stimolazione, ma influenza solo minimamente la soglia di defibrillazione.

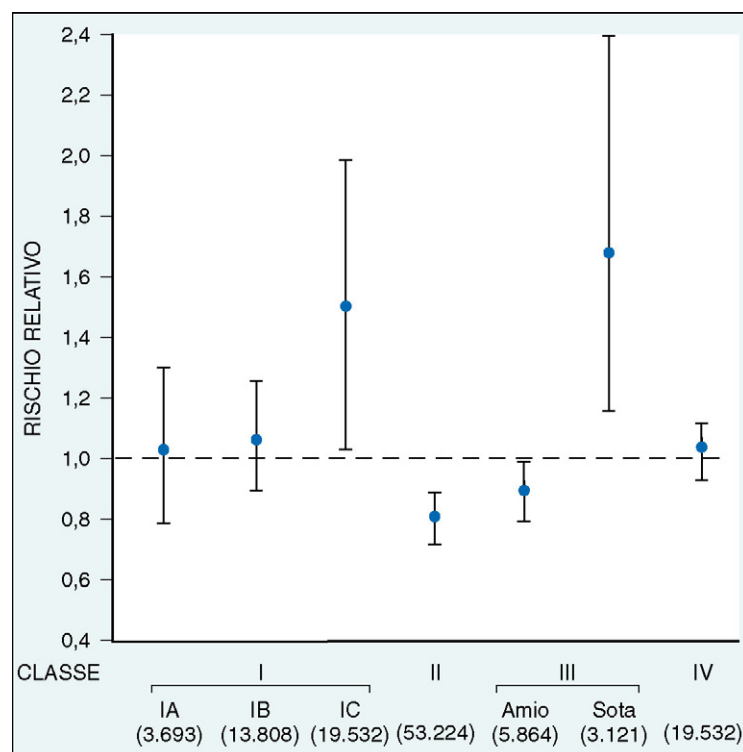


FIGURA 37.1 Dati metanalitici ottenuti da trial clinici randomizzati su farmaci antiaritmici nei sopravvissuti a infarto miocardico acuto. Il rischio relativo di morte è paragonato al placebo (media e intervallo di confidenza al 95%) durante la terapia con diverse classi elettrofisiologiche di preparati. Farmaci di classe I, soprattutto IC, e il sotalolo aumentano la mortalità, mentre i β -bloccanti e l'amiodarone la riducono. I numeri sotto ogni classe di farmaco si riferiscono al numero di pazienti studiati nel trial. Amio = amiodarone; Sota = sotalolo. (Modificata da Teo KK, Yusuf S: In Singh BN, Dzau VJ, Vanhoutte PM, Woosley RL [eds]: Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 631-643; e Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, et al: Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction: Lancet 348:7, 1996.)

La frequenza sinusale sotto sforzo è ridotta. L'uso del propafenone è associato a una maggiore mortalità nei pazienti sopravvissuti a un arresto cardiaco rispetto a quelli trattati con un defibrillatore impiantabile.

EFFETTI INDESIDERATI. Effetti extracardiaci minori si verificano nel 15% circa dei pazienti e i più frequenti sono vertigini, disturbi del gusto e della visione, seguiti da disturbi gastrointestinali. Dati i moderati effetti β -bloccanti, si può verificare un'esacerbazione della malattia polmonare con broncospasmo. Gli effetti indesiderati cardiovascolari si verificano nel 10-15% dei pazienti e comprendono blocco AV, depressione del nodo del seno e peggioramento dello scompenso cardiaco. Le risposte proaritmiche, che si verificano più frequentemente in pazienti con storia di TV sostenuta e ridotta frazione di eiezione, sembrano meno comuni che con la flecainide (circa nel 5% dei casi). L'applicabilità al propafenone dei dati dello studio CAST sulla flecainide non è chiara, ma la limitazione nell'impiego del propafenone così come degli altri farmaci di classe IC sembra prudente. Le sue azioni β -bloccanti possono tuttavia renderlo diverso. La sicurezza della somministrazione del propafenone in gravidanza non è stata accertata (classe C).

Moricizina

Dal 31 dicembre 2007, la moricizina¹¹ non è più disponibile in commercio.

FARMACI DI CLASSE II

Farmaci bloccanti i β -adrenorecettori

Sebbene molti farmaci bloccanti i β -adrenorecettori siano stati approvati negli Stati Uniti, il metoprololo, il carvedilolo, l'atenololo, il propranololo e l'esmololo sono i farmaci più usati nel trattamento delle aritmie sopraventricolari e ventricolari. L'acebutololo, il nadololo, il timololo, il betaxololo, il pindololo e il bisoprololo sono stati usati meno di frequente

per il trattamento delle aritmie. Il metoprololo, l'atenololo, il carvedilolo, il timololo e il propranololo riducono la mortalità totale e la morte improvvisa in seguito a infarto miocardico (Cap. 41). Generalmente si considera che i β -bloccanti possiedano effetti di classe e che, somministrati al dosaggio opportuno, tutti possano essere efficacemente utilizzati nel trattamento delle aritmie cardiache, dell'ipertensione e di altre patologie. Tuttavia, le differenti proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche che conferiscono sicurezza al farmaco, riducono gli effetti indesiderati o determinano i tempi di somministrazione e le interazioni con altre sostanze, influenzano la scelta del farmaco più opportuno. Inoltre, alcuni β -bloccanti come sotalolo, pindololo e carvedilolo possiedono azioni particolari.¹²

I β -recettori possono essere suddivisi in quelli ad azione prevalente sul cuore (β_1) e quelli che agiscono soprattutto sui vasi sanguigni e sui bronchi (β_2). A basse dosi, i β -bloccanti selettivi possono agire sui recettori β_1 più di quanto agiscano sui recettori β_2 e sono pertanto da preferire nel trattamento di pazienti con malattie polmonari o vascolari periferiche. Per alti dosaggi, i bloccanti " β_1 -selettivi" bloccano anche i recettori β_2 . Il carvedilolo esercita anche effetti α -bloccanti e si usa principalmente nei pazienti con insufficienza cardiaca (Cap. 26-28).

Alcuni β -bloccanti presentano un'attività simpaticomimetica intrinseca; ovvero attivano lievemente i recettori β . Questi farmaci sono altrettanto efficaci rispetto ai β -bloccanti senza attività intrinseca simpaticomimetica e possono indurre un rallentamento minore della frequenza cardiaca a riposo e un prolungamento minore del tempo di conduzione del nodo AV. Sembrano produrre una depressione minore della funzione ventricolare sinistra rispetto ai β -bloccanti senza attività intrinseca simpaticomimetica. I β -bloccanti non selettivi senza attività intrinseca simpaticomimetica si sono dimostrati utili nel ridurre la mortalità nei pazienti colpiti da infarto miocardico e i farmaci non selettivi mostrano un beneficio probabilmente leggermente superiore (Fig. 37.1; Cap. 54 e 55).

La seguente discussione si concentra sull'uso del propranololo come prototipo di farmaco antiaritmico, ma è generalmente applicabile ad altri β -bloccanti.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tabb. 37.1-37.3 e 37.5).

I β -bloccanti esercitano un'azione elettrofisiologica attraverso un'inibizione competitiva del legame delle catecolamine con i siti dei β -recettori,

effetto che è dovuto in massima parte allo stereoisomero (–)-levogiro oppure alla loro azione chinidino-simile o all'azione diretta di stabilizzazione di membrana. Quest'ultima è un effetto anestetico locale che deprime I_{Na} e la reattività di membrana nelle fibre di Purkinje, insorge generalmente a concentrazioni 10 volte quelle necessarie per produrre il β -blocco e con molta probabilità ha un effetto antiaritmico poco significativo. In questo modo, gli effetti maggiori dei β -bloccanti sono esercitati sulle cellule più attivamente stimolate dall'attività adrenergica. A concentrazioni β -bloccanti, il propranololo rallenta l'automatismo spontaneo nel nodo del seno e nelle fibre di Purkinje che sono stimulate dal tono adrenergico, producendo il blocco di I_f (Cap. 35). I β -bloccanti bloccano anche I_{CaL} stimolata dai β -agonisti. In assenza di stimolazione adrenergica, il propranololo rallenta il normale automatismo nelle fibre di Purkinje solo ad alte concentrazioni, probabilmente per un'azione diretta sulla membrana.

Le concentrazioni che causano un β -blocco ma non un effetto anestetico locale non alterano il normale potenziale di membrana a riposo, l'ampiezza del massimo potenziale diastolico, V_{max} , la ripolarizzazione o la refrattarietà delle cellule muscolari atriali, delle fibre di Purkinje o ventricolari, in assenza di stimolo catecolaminico. Tuttavia, in presenza di isoproterenolo, uno stimolatore puro dei β -recettori, i β -bloccanti invertano gli effetti di accelerazione sulla ripolarizzazione. Il propranololo riduce l'ampiezza delle postdepolarizzazioni tardive indotte dalla digitale e sopprime l'attività triggerata nelle fibre di Purkinje.

Sono necessarie concentrazioni superiori a 3 mg/mL per deprimere l'ampiezza del potenziale d'azione di V_{max} , la reattività di membrana e la conduzione nelle normali fibre atriali, ventricolari e di Purkinje senza alterare il potenziale di membrana a riposo. Questi effetti sono probabilmente secondari alla depressione di I_{Na} . La somministrazione a lungo termine di propranololo potrebbe allungare l'APD. Come per gli effetti della lidocaina, l'accelerazione della ripolarizzazione delle fibre di Purkinje è più marcata in aree del sistema di conduzione ventricolare nel quale l'APD è maggiore. Solo un β -bloccante, il sotalolo, aumenta notevolmente il tempo di ripolarizzazione delle fibre di Purkinje e del muscolo ventricolare.

Il propranololo rallenta la frequenza di scarica del nodo del seno nell'uomo del 10-20%, anche se a volte ne può risultare una bradicardia grave se il cuore è particolarmente dipendente dal tono del simpatico o se è presente una disfunzione del nodo del seno. La durata dell'intervallo PR si allunga, così come il tempo di conduzione del nodo AV e il periodo refrattario sia effettivo sia funzionale (a frequenza cardiaca costante); tuttavia, la refrattarietà e la conduzione del sistema di His-Purkinje normale rimangono immutate anche dopo elevati dosaggi di propranololo. Quindi, dosi terapeutiche di propranololo nell'uomo non esercitano un effetto diretto depressivo o "chinidino-simile" ma influenzano l'elettrofisiologia cardiaca tramite un β -blocco. I β -bloccanti non influenzano la conduzione o la ripolarizzazione nel muscolo ventricolare normale, come evidenziato dall'assenza di effetti rispettivamente sul complesso QRS e sull'intervallo QT.

Poiché la somministrazione di β -bloccanti che non hanno un'azione diretta di membrana previene l'insorgenza di molte aritmie che derivano dall'attivazione del sistema nervoso autonomo, si pensa che l'azione β -bloccante sia responsabile dei loro effetti antiaritmici. Nonostante ciò, l'eventuale importanza dell'effetto diretto di membrana di alcuni di questi farmaci non può essere scartata completamente poiché i β -bloccanti con questa proprietà possono agire sui potenziali transmembrana delle cellule cardiache patologiche a concentrazioni molto più basse di quelle necessarie per agire direttamente sulle fibre normali. Tuttavia, le azioni indirette sugli effetti aritmogeni dell'ischemia sono probabilmente molto più importanti. I β -bloccanti riducono il danno miocardico durante la rianimazione cardiopolmonare sperimentale.

EFFETTI EMODINAMICI. I β -bloccanti esercitano effetti inotropi negativi e possono precipitare o peggiorare uno scompenso cardiaco. Tuttavia, i β -bloccanti migliorano sicuramente la sopravvivenza nei pazienti con insufficienza cardiaca (Cap. 33). A causa del blocco dei recettori β , questi farmaci possono indurre effetti α -adrenergici non contrastati causando vasocostrizione periferica e, in alcuni pazienti, esacerbare uno spasmo arterioso o un dolore da malattia vascolare periferica.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Benché numerosi tipi di β -bloccanti esercitino effetti farmacologici simili, la loro farmacocinetica differisce in modo sostanziale. Il propranololo è assorbito quasi al 100%, ma gli effetti di primo passaggio epatico riducono la biodisponibilità a circa il 30% e provocano una significativa variabilità tra pazienti delle concentrazioni plasmatiche di una data dose. La diminuzione del flusso epatico, come nei pazienti con insufficienza cardiaca, riduce l'estrazione epatica del propranololo; in questi pazienti, il propranololo può ridurre ulteriormente la propria velocità di eliminazione riducendo la portata cardiaca e il flusso epatico. I β -bloccanti eliminati per via renale tendono ad avere un'emivita maggiore e presentano una minore variabilità interpaziente della concentrazione del farmaco rispetto a quelli metabolizzati a livello epatico.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Il dosaggio appropriato del propranololo viene determinato meglio misurando le risposte fisiologiche del paziente, quali variazioni della frequenza cardiaca a riposo o la prevenzione della tachicardia indotta dall'esercizio, dato che esistono ampie differenze individuali tra le concentrazioni plasmatiche del farmaco e l'effetto fisiologico osservato. Ad esempio, il dosaggio per via endovenosa si può valutare meglio titolando la dose all'effetto clinico, iniziando con dosi di 0,25-0,5 mg, aumentando fino a 1 mg, se necessario, e somministrando dosi ogni 5 minuti finché non si ottiene l'effetto desiderato o fino a che non sia raggiunta una tossicità o fino a una dose totale di 0,15-0,2 mg/kg. In molti casi, sono da preferirsi le azioni a rapido effetto dell'esmololo. Per via orale, il propranololo deve essere frazionato in quattro dosi, che di solito vanno da 40-160 mg/die a più di 1 gm/die. Alcuni β -bloccanti come il carvedilolo e il pindololo, devono essere somministrati due volte al giorno; molti sono disponibili in preparati monosomministrazione a lunga durata d'azione. Generalmente, se un farmaco a dosi adeguate risulta inefficace, anche gli altri β -bloccanti saranno inefficaci. Viceversa, se un farmaco produce l'effetto fisiologico desiderato ma si sviluppa un effetto indesiderato, è possibile sostituirlo con un altro β -bloccante.

INDICAZIONI. In genere rispondono alla terapia con β -bloccanti le aritmie associate a tireotossicosi, feocromocitoma, anestesia con ciclopropano o alotano, le aritmie secondarie a una eccessiva stimolazione cardiaca adrenergica, come quelle scatenate da sforzo, emozioni oppure cocaina. I farmaci β -bloccanti normalmente non convertono il flutter o la fibrillazione atriale permanente a ritmo sinusale normale, ma possono farlo se l'aritmia è di recente insorgenza e in pazienti che sono stati recentemente sottoposti a chirurgia cardiaca. La frequenza atriale durante il flutter o la fibrillazione atriale non è modificata, ma la risposta ventricolare diminuisce perché il β -blocco prolunga la conduzione nodale AV e la refrattarietà. L'esmololo può essere utilizzato per via endovenosa per un controllo rapido della frequenza cardiaca. Per le TSV da rientro che utilizzano il nodo AV come parte del circuito di rientro quali la TRNAV e la tachicardia ortodromica reciprocante nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, o nella tachicardia sinusale inappropriata, oppure nelle TA, i β -bloccanti possono rallentare o interrompere la tachicardia e possono essere usati come profilassi per prevenire le recidive. L'associazione dei β -bloccanti alla digitale, alla chinidina o a una varietà di altri farmaci può essere efficace quando il β -bloccante fallisce come farmaco singolo. Il metoprololo e l'esmololo possono essere utili nei pazienti con TA multifocale. Tuttavia, tali farmaci devono essere usati con cautela in questa aritmia, che si presenta nel quadro di una patologia polmonare avanzata, spesso con componente broncospastica.

I β -bloccanti possono essere efficaci nelle aritmie indotte dalla digitale, quali la TA, la tachicardia giunzionale AV non parossistica, i BEV o la TV. Se è presente un blocco AV di grado significativo durante un'aritmia digitale-indotta, la lidocaina o la fenitoina sono da preferire al propranololo. I β -bloccanti possono essere utili anche nel trattamento di aritmie ventricolari associate alla sindrome da intervallo QT lungo (Cap. 9) e con il prolasso della valvola mitrale (Cap. 66). Nei pazienti con cardiopatia ischemica, i β -bloccanti di solito non prevengono gli episodi di TV ricorrente monomorfa che si verificano in assenza di ischemia acuta. È noto che molti β -bloccanti riducono l'incidenza della mortalità globale e della morte cardiaca improvvisa successiva a un infarto miocardico (Capp. 54 e 55). Il meccanismo non è del tutto chiaro e può essere riferito alla riduzione dell'estensione del danno ischemico, a effetti autonomici, a un effetto antiaritmico diretto oppure a una combinazione di questi fattori. Nello studio CAST i β -bloccanti potrebbero aver avuto effetti protettivi contro le risposte proaritmiche.

EFFETTI INDESIDERATI. Gli effetti indesiderati cardiovascolari dei β -bloccanti comprendono ipotensione grave, bradicardia e insufficienza cardiaca congestizia. La bradicardia può essere secondaria a rallentamento del seno o blocco AV. L'improvvisa sospensione del propranololo in pazienti con angina pectoris può scatenare o peggiorare l'angina e le aritmie cardiache e causare un infarto miocardico acuto, probabilmente per la innalzata sensibilità ai β -agonisti determinata dal precedente blocco dei recettori β (upregulation recettoriale). Un aumento della sensibilità può iniziare molti giorni dopo la cessazione della terapia con β -bloccanti e può durare per 5-6 giorni. Altri effetti indesiderati dei



β -bloccanti includono un peggioramento dell'asma o di una broncopneumopatia cronica ostruttiva, claudicatio intermittens, fenomeno di Raynaud, depressione mentale, aumentato rischio di ipoglicemia tra i pazienti diabetici insulinodipendenti, facile affaticabilità, sogni particolarmente vivaci o insonnia e alterazioni della funzione sessuale. Molti di questi effetti indesiderati si osservano meno frequentemente quando si usano β_1 -bloccanti selettivi, ma anche i cosiddetti β -bloccanti cardioselettivi possono esacerbare l'asma o alterare il controllo della glicemia nei pazienti diabetici.

FARMACI DI CLASSE III

Amiodarone

L'amiodarone è un derivato del benzofurano approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti con tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali qualora gli altri farmaci disponibili siano inefficaci o non tollerati dal paziente. Il dronedarone, un derivato non iodato dell'amiodarone, è stato recentemente approvato per il trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale (si veda oltre).¹³

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1, 37.2, 37.3 e 37.5).

Quando è somministrato cronicamente per via orale, l'amiodarone prolunga l'APD e la refrattarietà di tutte le fibre cardiache senza influire sul potenziale di membrana a riposo (Cap. 35). Quando vengono valutati gli effetti acuti, l'amiodarone e il suo metabolita, desetilamiodarone, prolungano l'APD del muscolo ventricolare ma abbreviano quella delle fibre di Purkinje. Iniettato nelle arterie del nodo del seno e del nodo AV, l'amiodarone riduce la frequenza di scarica sinusale e giunzionale e prolunga il tempo di conduzione del nodo AV. Deprime V_{max} nel muscolo ventricolare in modo frequenza-dipendente o uso-dipendente bloccando i canali del sodio inattivi, effetto che è accentuato dai potenziali di membrana depolarizzati e ridotto da quelli iperpolarizzati. L'amiodarone deprime la conduzione più alle alte che alle basse frequenze (uso-dipendenza), non solo deprimendo V_{max} ma anche aumentando la resistenza al flusso delle correnti passive. Non prolunga la ripolarizzazione più alle basse che alle alte frequenze (cioè, non mostra una uso-dipendenza inversa) ma esercita effetti tempo-dipendenti sulla refrattarietà, che in parte spiegano la bassa incidenza di torsioni di punta e l'alta efficacia antiaritmica.

Il desetilamiodarone ha effetti relativamente più accentuati sul tessuto a canali veloci e probabilmente contribuisce in modo rilevante all'efficacia antiaritmica. Il ritardo nella produzione di adeguate concentrazioni di questo metabolita può spiegare in parte il ritardo nell'azione antiaritmica dell'amiodarone.

L'amiodarone antagonizza in modo non competitivo i recettori α e β e blocca la conversione di tiroxina (T_4) in triiodotironina (T_3), che rende conto di alcuni dei suoi effetti elettrofisiologici. È stato scoperto che l'amiodarone presenta un'inibizione dei canali lenti e nella terapia orale cronica rallenta la frequenza di scarica spontanea del nodo sinusale nei cani anestetizzati anche dopo un pretrattamento con propranololo e atropina. Con la somministrazione orale rallenta la frequenza sinusale del 20-30% e prolunga l'intervallo QT, a volte modificando il profilo dell'onda T e producendo onde U.

Gli ERP di tutti i tessuti miocardici vengono prolungati. I tempi di conduzione del sistema di His-Purkinje sono prolungati così come la durata del QRS, specialmente alle frequenze elevate. L'amiodarone somministrato per via endovenosa prolunga modestamente il periodo refrattario dei muscoli atriale e ventricolare. L'intervallo PR e il tempo di conduzione del nodo AV si prolungano. La durata del complesso QRS si prolunga a frequenze crescenti ma meno che dopo somministrazione orale. Perciò, in confronto alla somministrazione per via orale, dopo somministrazione endovenosa si verifica un incremento di gran lunga minore del tempo di conduzione (eccetto che per il nodo AV), della durata della ripolarizzazione e della refrattarietà. Considerando queste azioni, è chiaro che l'amiodarone ha effetti di classe I (blocchi I_{Na}), classe II (antiadrenergici) e classe IV (blocchi $I_{Ca,L}$) oltre agli effetti di classe III (blocchi I_K). Le azioni dell'amiodarone si avvicinano a quelle di un farmaco ideale teorico che mostri blocco dei canali del Na^+ uso-dipendente con un rapido recupero diastolico dal blocco e un prolungamento dell'APD uso-dipendente. Esso non fa aumentare e può ridurre la dispersione QT. Le catecolamine possono invertire parzialmente alcuni effetti dell'amiodarone.

EFFETTI EMODINAMICI. L'amiodarone è un vasodilatatore periferico e coronarico. Quando somministrato per via endovenosa (150 mg in 10 min, poi infusione di 1 mg/min) l'amiodarone diminuisce la frequenza cardiaca, le resistenze vascolari sistemiche, la forza contrattile e il rapporto dP/dt del ventricolo sinistro. Le dosi orali di amiodarone sufficienti a controllare le aritmie cardiache non deprimono la funzione sistolica ventricolare sinistra, anche in pazienti con frazione d'eiezione ridotta, e la frazione d'eiezione

e la gittata cardiaca possono aumentare debolmente. Tuttavia, a causa dei suoi effetti antiadrenergici e di una certa azione inotropica negativa, l'amiodarone deve essere somministrato con cautela, soprattutto ev, nei pazienti con compenso cardiaco labile.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). L'amiodarone viene assorbito lentamente, in modo variabile e incompletamente, con una biodisponibilità sistemica del 35-65%. Il picco della concentrazione plasmatica è raggiunto in 3-7 ore dopo una singola dose orale. Vi è un minimo effetto di primo passaggio, a indicare una piccola estrazione epatica. L'eliminazione avviene per escrezione epatica attraverso la bile con ricircolo enteroepatico. Un rilevante metabolismo epatico avviene con la produzione di desetilamiodarone che è il maggiore metabolita. Entrambi si accumulano largamente nel fegato, nel polmone, nel grasso, nella cute "blu" e in altri tessuti. Nel miocardio si trovano concentrazioni da 10 a 50 volte superiori a quelle del plasma. L'eliminazione plasmatica dell'amiodarone è scarsa e l'escrezione renale è trascurabile. Le dosi non devono quindi essere ridotte in pazienti con disfunzione renale. L'amiodarone e il desetilamiodarone non sono dializzabili. Il volume di distribuzione è ampio ma variabile, con una media di 60 L/kg. L'amiodarone è altamente legato alle proteine del plasma (96%), attraverso la placenta (10-50%) e viene escreto nel latte materno.

L'inizio dell'azione dopo iniezione endovenosa si osserva generalmente entro 1-2 ore. Dopo somministrazione orale, l'inizio dell'azione può richiedere 2-3 giorni, spesso 1-3 settimane e, talora, perfino tempi più lunghi. Un dosaggio di carico riduce questo intervallo di tempo. Le concentrazioni plasmatiche si correlano bene alle dosi orali durante il trattamento cronico, in media circa 0,5 mg/mL per ogni 100 mg/die a dosi comprese tra 100 e 600 mg/die. L'emivita di eliminazione è multifase con una iniziale riduzione del 50% della concentrazione plasmatica in 3-10 giorni dopo la sospensione del farmaco (che rappresenta probabilmente l'eliminazione da tessuti ben perfusi) seguita da un'emivita terminale di 26-107 giorni (media di 53 giorni), nella maggior parte dei casi in un range da 40 a 55 giorni. Raggiungere la condizione di equilibrio senza una dose di carico richiede circa 265 giorni. La variabilità interpaziente di questi parametri farmacocinetici impone uno stretto monitoraggio del paziente. Le concentrazioni sieriche terapeutiche sono comprese tra 1 e 2,5 mg/mL. Una maggiore soppressione delle aritmie si ottiene per dosi fino a 3,5 mg/mL, ma il rischio di effetti indesiderati aumenta.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Uno schema ottimale di dosaggio per tutti i pazienti non è stato ancora definito. Un approccio consigliato è il trattamento con 800-1.200 mg/die per 1-3 settimane, ridotto a 400 mg/die per le successive settimane e, infine, dopo 2-3 mesi di trattamento, una dose di mantenimento inferiore o uguale a 300 mg al giorno. La dose di mantenimento può essere somministrata una o due volte al giorno e deve essere regolata alla dose più bassa efficace allo scopo di minimizzare l'insorgenza di effetti indesiderati. Bassi dosaggi come 100 mg/die possono già essere efficaci in alcuni pazienti. I regimi terapeutici debbono essere personalizzati per ogni singolo paziente e per la sua situazione clinica. L'amiodarone può essere somministrato per endovena per ottenere un carico più rapido e un effetto in emergenza alle dosi iniziali di 15 mg/min per 10 minuti, seguito da 1 mg/min per 6 ore e poi 0,5 mg/min per le restanti 18 ore e nei giorni successivi, se necessario. Infusioni supplementari di 150 mg in 10 minuti possono essere usate per interrompere una TV o una FV. L'infusione endovenosa può essere proseguita in modo sicuro per 2-3 settimane. L'amiodarone endovenoso è generalmente ben tollerato anche in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. In pazienti con una frazione d'eiezione ridotta, l'amiodarone endovenoso deve essere somministrato con grande cautela per la possibile ipotensione. Un carico orale ad alte dosi (da 800 a 2.000 mg/die per mantenere concentrazioni sieriche di 2-3 mg/mL) può sopprimere le aritmie ventricolari in 1-2 giorni.

INDICAZIONI. L'amiodarone è stato usato per trattare un'ampia varietà di tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari in utero, negli adulti e nei bambini, compresi il rientro AV e del nodo AV, tachicardia giunzionale, flutter e fibrillazione atriale, la TV e la FV associate a patologia coronarica e alla cardiomiopatia ipertrofica. La possibilità di successo varia ampiamente a seconda della popolazione di pazienti, del tipo di aritmie, delle sottostanti patologie cardiache, della durata del follow-up, della definizione e determinazione di successo e di altri fattori. In generale, tuttavia, l'efficacia dell'amiodarone eguaglia o supera quella di tutti gli altri farmaci antiaritmici e varia nel range del 60-80% per la maggior parte delle tachiaritmie sopraventricolari e del 40-60% per le tachiaritmie ventricolari. L'amiodarone è utile nel migliorare la

sopravvivenza nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa non ischemica, aritmie ventricolari asintomatiche dopo infarto miocardico e con tachiaritmie ventricolari dopo rianimazione per arresto cardiaco. L'amiodarone somministrato prima della chirurgia cardiaca a cielo aperto, così come nel postoperatorio, ha dimostrato di ridurre l'incidenza della fibrillazione atriale postoperatoria. L'amiodarone è superiore ai farmaci antiaritmici della classe I e al sotalolo nel mantenere il ritmo sinusale in pazienti con fibrillazioni atriali ricorrenti.

I pazienti portatori di ICD ricevono minori shock elettrici quando sono trattati con amiodarone rispetto ai farmaci antiaritmici convenzionali.¹⁴ L'amiodarone ha un modesto effetto sulla soglia di stimolazione, ma generalmente aumenta leggermente la soglia elettrica di defibrillazione.

Numerosi studi prospettici randomizzati caso-controllo e una meta-analisi hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con l'amiodarone in confronto al placebo; tuttavia, è stato dimostrato che alla terapia con amiodarone consegue una sopravvivenza inferiore rispetto alla terapia con ICD e nella popolazione dello studio SCD-HeFT (insufficienza cardiaca di classe II o III; frazione di eiezione pari al 35%), la sopravvivenza nei pazienti trattati con amiodarone non è risultata diversa dai pazienti trattati con placebo.¹⁵ Il farmaco può comunque essere utilizzato in aggiunta in pazienti trattati con ICD per ridurre la frequenza degli shock da episodi di TV e FV o per controllare le tachiaritmie sopraventricolari provocate dall'impianto dei dispositivi elettrici (Cap. 39). Il farmaco può ridurre la frequenza di episodi di TV spontanei al di sotto del tasso di rilevamento del dispositivo; sono necessari una valutazione attenta del paziente e, occasionalmente, una riprogrammazione e un test del dispositivo.

Data la gravità delle aritmie trattate e l'insolita farmacocinetica della sostanza e dei suoi effetti indesiderati, generalmente la terapia con amiodarone deve essere iniziata con il paziente ospedalizzato e monitorato almeno per diversi giorni. Associando altri agenti antiaritmici con l'amiodarone si può migliorare l'efficacia della terapia in alcuni casi.

EFFETTI INDESIDERATI. Circa il 75% dei pazienti trattati con amiodarone per 5 anni segnala effetti indesiderati, ma questi costringono a interrompere la somministrazione del farmaco nel 18-37% dei casi.¹⁶ Gli effetti indesiderati più frequenti che richiedono l'interruzione della terapia riguardano disturbi polmonari e gastrointestinali. La maggior parte degli effetti indesiderati è reversibile con la riduzione della dose o la sospensione del trattamento. Gli effetti indesiderati sono più frequenti quando la terapia è continuata nel lungo termine ed è ad alte dosi. Tra gli effetti indesiderati non cardiaci, la tossicità polmonare è il più serio; in uno studio si è verificata tra 6 giorni e 60 mesi di trattamento in 33 pazienti su 573, con 3 decessi. Il meccanismo non è chiaro, ma può implicare una reazione di ipersensibilità, una diffusa fosfolipidosi o entrambe. I sintomi comuni sono dispnea, tosse non produttiva, febbre, rantoli all'esame obiettivo, ipossiemia, scintigrafia al gallio anormale, ridotta capacità di diffusione ed evidenza radiografica di infiltrati polmonari. L'amiodarone deve essere sospeso in presenza di questi eventi infiammatori polmonari. Si può tentare l'uso di corticosteroidi, ma non sono stati eseguiti studi controllati che ne sostengano l'uso. Un 10% di mortalità è stato osservato in pazienti con alterazioni infiammatorie polmonari, spesso in pazienti con compromissione polmonare misconosciuta di cui è stata consentita l'evoluzione progressiva. Si raccomanda l'esecuzione di radiografie del torace e dei test di funzionalità polmonare, inclusa la capacità di diffusione del monossido di carbonio (Dlco), a intervalli di 3 mesi per il primo anno di trattamento e successivamente due volte all'anno per diversi anni. A dosi di mantenimento inferiori a 300 mg/die, la tossicità polmonare è poco comune ma può verificarsi. L'età avanzata, alte dosi di mantenimento e la ridotta capacità di diffusione polmonare pretrattamento rappresentano i fattori di rischio allo sviluppo di tossicità polmonare. Un Dlco immutato nella terapia può essere un indicatore predittivo negativo di tossicità polmonare.

Malgrado innalzamenti asintomatici degli enzimi epatici vengano riscontrati nella maggior parte dei pazienti, il trattamento non deve essere sospeso a meno che i valori eccedano di due o tre volte i valori normali in un paziente con valori di funzionalità epatica inizialmente normali. La cirrosi epatica si presenta raramente, ma può essere fatale. Si possono verificare disturbi neurologici, fotosensibilità (forse minimizzata da

schermi solari), colorazione bluastra della cute, disturbi gastroenterici e ipertiroidismo (1-2%) o ipotiroidismo (2-4%). L'amiodarone sembra inibire la conversione periferica di T_4 a T_3 così che ne risultano modificazioni chimiche caratterizzate da un leggero incremento del T_4 , del T_3 inverso e dell'ormone tireostimolante (*Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) e un leggero decremento del T_3 . La concentrazione del T_3 inverso è stata usata come indice di efficacia del farmaco. In corso d'ipotiroidismo, il livello di TSH aumenta significativamente, mentre il T_3 aumenta nel caso dell'ipertiroidismo. I test per la funzione tiroidea dovrebbero essere eseguiti all'incirca ogni 3 mesi per il primo anno di trattamento con amiodarone e quindi una volta o due l'anno, prima se si sviluppano sintomi compatibili con disfunzione tiroidea. Microdepositi corneali si verificano in quasi il 100% degli adulti che assumono il farmaco da più di 6 mesi. Sono state riferite reazioni oculari più gravi, come la neurite ottica e l'atrofia con perdita della vista, o entrambe, ma sono rare e la relazione con l'amiodarone non è stata stabilita.

Gli effetti indesiderati cardiaci comprendono bradicardie sintomatiche in circa il 2% dei casi; l'aggravamento di tachiaritmie ventricolari, con occasionale sviluppo di torsioni di punta, si osserva nell'1-2%, forse in percentuale più elevata nelle donne e l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia si verifica nel 2%. Forse a causa dell'interazione con gli anestetici, le complicanze dopo chirurgia cardiaca a cielo aperto, come disfunzione polmonare, ipotensione, bradicardia grave, disfunzione epatica e bassa portata cardiaca, sono state notate da alcuni ricercatori.

Come regola generale, devono essere usate le più basse dosi di mantenimento possibili tali da essere ancora efficaci per evitare effetti indesiderati importanti. Molte aritmie sopraventricolari possono essere adeguatamente gestite con una dose giornaliera uguale o inferiore a 200 mg, mentre le aritmie ventricolari generalmente richiedono dosi maggiori. Gli effetti indesiderati sono rari a dosi uguali o inferiori a 200 mg/die, ma possono comunque verificarsi. A causa della sua potenziale tossicità in una varietà di organi, un approccio multidisciplinare nell'impiego dell'amiodarone è stato utilizzato da alcuni nel tentativo di prevenire effetti sfavorevoli.

Esistono importanti interazioni con altri farmaci e le dosi di warfarin, digossina e altri farmaci antiaritmici, quando somministrati contemporaneamente con l'amiodarone, devono essere ridotte di un terzo o della metà controllando attentamente il paziente. I farmaci con azioni sinergiche, quali i β -bloccanti o i calcioantagonisti, devono essere somministrati con cautela. La sicurezza dell'amiodarone in gravidanza non è stata accertata e deve essere utilizzato nella paziente gravida solo se non esistono altre alternative.

Dronedarone

Il dronedarone è stato recentemente approvato dalla FDA per facilitare il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con flutter e fibrillazione atriale.¹⁷

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tabb. 37.1-37.3 e 37.5). Come l'amiodarone, il dronedarone altera l'attività di molteplici canali ionici cardiaci. Si tratta di un bloccante della corrente rapida del sodio più potente dell'amiodarone e mostra effetti simili sulla corrente del calcio di tipo L. Il blocco da parte del dronedarone delle componenti lente e rapide della corrente ritardata correttiva del potassio è simile a quello dell'amiodarone, mentre il suo effetto sulla corrente atriale del potassio attivata da acetilcolina e gli effetti antiadrenergici (tramite un legame non competitivo) sono significativamente più potenti rispetto a quelli dell'amiodarone. La funzione del nodo sinusale è depressa in misura minore. Le soglie di stimolazione e defibrillazione sono lievemente aumentate.

EFFETTI EMODINAMICI. Il dronedarone ha pochi effetti sulla funzione cardiaca, tranne che nei pazienti con funzione sistolica ventricolare compromessa e non deve essere utilizzato in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Il dronedarone è assorbito per il 70-90% dopo la somministrazione orale, con il picco di concentrazione plasmatica dopo 3-4 ore. L'assorbimento è aumentato dal cibo. Diversamente dall'emivita molto lunga dell'amiodarone, l'emivita di eliminazione del dronedarone è di 13-19 ore, con l'escrezione dell'85% del farmaco senza modifiche nelle feci e il resto nell'urina. Il dronedarone è metabolizzato da CYP3A4 (e da CYP2D6) e lo inibisce lievemente e non deve essere utilizzato in combinazione con altri agenti che inibiscono fortemente questi sistemi enzimatici.



DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La dose standard raccomandata è di 400 mg ogni 12 ore con cibo. Al momento non esiste una forma parenterale.

INDICAZIONI. Il dronedarone è indicato per facilitare la cardioversione del flutter o della fibrillazione atriale o per mantenere il ritmo sinusale dopo il ripristino dello stesso. È leggermente meno efficace dell'amiodarone in questi casi. Nello studio ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedrone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease), tra i pazienti trattati con dronedarone si è riscontrato un tasso di mortalità superiore al doppio rispetto ai pazienti trattati con placebo (8,1 contro 3,8%).¹⁸ Perciò, questo farmaco non deve essere utilizzato in pazienti con episodi attuali o recenti di scompenso cardiaco clinico.

EFFETTI INDESIDERATI. Un aumento transitorio e prevedibile di creatinina nel siero, senza effetti negativi sull'effettiva filtrazione glomerulare o altre funzioni renali, si verifica in presenza di dosaggio standard e non è ragione sufficiente per modificare la dose o interrompere il trattamento con il farmaco. Ai pazienti con insufficienza cardiaca di classe III o IV della New York Heart Association non deve essere somministrato il farmaco poiché in uno studio questi pazienti hanno presentato una mortalità superiore quando assumevano dronedarone. I pazienti con disfunzioni epatiche gravi non devono assumere questo farmaco. L'intervallo QT è prolungato, come prevedibile, ma gli effetti proaritmici di questo e altri meccanismi sono rari (anche se a volte si osserva bradicardia sinusale). Rash, fotosensibilità, nausea, diarrea e astenia sono stati osservati tra i pazienti trattati col farmaco in misura maggiore rispetto al gruppo di controllo. L'assenza della molecola di iodio sembra essere responsabile della bassa prevalenza di tossicità polmonare e tiroidea tra i pazienti trattati con dronedarone rispetto a quelli trattati con amiodarone. Il dronedarone non deve essere utilizzato durante la gravidanza (categoria X, rischio di danno fetale) ed è possibile che non sia sicuro per l'allattamento al seno.

Tosilato di bretilio

Il bretilio è un composto quaternario dell'ammonio che fu utilizzato in forma parenterale nei pazienti con tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali¹¹ (Cap. 41). Non è più prodotto.

Sotalolo

Il sotalolo è un bloccante β -adrenergico non selettivo senza attività simpaticomimetica intrinseca, che prolunga la ripolarizzazione. È stato approvato dalla FDA per il trattamento di pazienti con tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali e per la fibrillazione atriale.¹³

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Entrambi gli isomeri *d* e *l* hanno effetti simili sul prolungamento della ripolarizzazione, mentre l'isomero *l* è responsabile in pratica di tutta l'attività β -bloccante. Il sotalolo non blocca i recettori α e il canale del sodio (nessun effetto di stabilizzazione di membrana) ma prolunga i tempi di ripolarizzazione atriali e ventricolari riducendo l' I_{Kr} , prolungando quindi la fase di plateau del potenziale d'azione. Il prolungamento del potenziale di azione è maggiore alle basse frequenze (uso-dipendenza inversa). Il potenziale di membrana a riposo, l'ampiezza del potenziale d'azione e la V_{max} non sono significativamente alterati. Il sotalolo prolunga la refrattarietà atriale e ventricolare, gli intervalli A-H e QT e la durata del ciclo sinusale (Cap. 39).

EMODINAMICA. Il sotalolo esercita un effetto inotropo negativo solo attraverso la sua azione β -bloccante. Può aumentare la forza di contrazione prolungando la ripolarizzazione, effetto che è massimo alle basse frequenze cardiache. Nei pazienti con funzione cardiaca compromessa, il sotalolo può ridurre l'indice cardiaco, aumentare la pressione di riempimento e precipitare lo scompenso cardiaco conclamato. Quindi, deve essere usato con prudenza in pazienti con compenso labile, ma è ben tollerato in quelli con funzione cardiaca normale.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Il sotalolo è assorbito completamente e non viene metabolizzato ed è quindi biodisponibile per il 90-100%. Non si lega alle proteine plasmatiche, viene eliminato immutato principalmente per via renale e ha un'emivita di eliminazione di 10-15 ore. Il picco di concentrazione plasmatica si ha dopo 2,5-4,0 ore dopo somministrazione orale, con una condizione di equilibrio raggiunta dopo cinque o sei dosi. A dosi superiori a 160-640 mg, il sotalolo mostra una proporzionalità della dose rispetto alla concentrazione plasmatica (solitamente di circa 2,5 mg/mL). Il dosaggio deve

essere ridotto in pazienti con nefropatia. L'effetto β -bloccante è a metà del massimo per una dose di 80 mg/die ed è massimo a 320 mg/die. Un effetto β -bloccante significativo si osserva a 160 mg/die.

DOSAGGIO (si veda Tab. 37.4). La dose orale tipica è di 80-160 mg ogni 12 ore, consentendo 2-3 giorni tra le diverse regolazioni della dose prima di raggiungere uno stato stabile e per monitorare l'ECG per aritmie e prolungamento del QT. Dosi superiori a 320 mg/die possono essere usate se il potenziale beneficio supera il rischio proaritmico.

INDICAZIONI. Approvato dalla FDA per il trattamento di pazienti con tachiaritmie ventricolari e fibrillazione atriale, il sotalolo è altresì utile per prevenire le recidive di una grande varietà di TSV, compresi flutter atriale, AT, rientro del nodo AV e rientro AV (Cap. 39). Esso rallenta anche la risposta ventricolare alle tachiaritmie atriali. Sembra essere più efficace dei farmaci antiaritmici convenzionali e può essere comparato all'amiodarone nel trattamento dei pazienti con tachiaritmie ventricolari così come nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale dopo la cardioversione.¹⁹ È stato utilizzato con successo per diminuire l'incidenza di fibrillazione atriale dopo la chirurgia cardiaca. Il sotalolo può essere efficace nei pazienti di età pediatrica e nei feti. A differenza della maggior parte degli altri antiaritmici, può ridurre la frequenza di scarica dell'ICD e ridurre la soglia di defibrillazione.

EFFETTI INDESIDERATI. La proaritmia è l'effetto indesiderato più serio. Nel complesso, si verifica un'insorgenza di nuove tachiaritmie ventricolari o l'aggravamento delle stesse in circa il 4% e questo fenomeno è dovuto a torsioni di punta nel 2,5% circa dei casi. L'incidenza della torsione di punta aumenta fino al 4% nei pazienti con anamnesi di TV sostenuta, ed è dose-correlata, essendo stata riportata solo nell'1,6% per una dose di 320 mg/die ma nel 4,4% per una dose di 480 mg/die. Questo effetto proaritmico è stato probabilmente la causa dell'eccessiva mortalità nei pazienti trattati con *d*-sotalolo (l'enantiomero che non ha un effetto β -bloccante) dopo un IMA, che è stata osservata nel trial Survival With Oral *d*-Sotalol (SWORD). Gli altri effetti indesiderati più comuni che si osservano con altri β -bloccanti sono stati osservati anche con il sotalolo. Il sotalolo deve essere usato con prudenza o non essere usato affatto in associazione con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT. Peraltro, tali associazioni sono state usate in modo efficace.

Ibutilide

L'ibutilide è un farmaco approvato per cardiovertire episodi acuti di flutter o fibrillazione atriale (Cap. 39).¹³

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Come gli altri farmaci di classe III, l'ibutilide prolunga la ripolarizzazione. Benché sia come gli altri farmaci di classe III che bloccano le correnti del potassio in uscita così come l' I_{Kr} , l'ibutilide è unico in quanto attiva una corrente lenta in entrata del sodio. Somministrato endovena, l'ibutilide provoca un lieve rallentamento della frequenza sinusale e ha effetti minimi sulla conduzione AV o sulla durata del QRS, ma l'intervallo QT è caratteristicamente prolungato. L'ibutilide non ha alcun effetto significativo sulla emodinamica.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). L'ibutilide è somministrato EV e ha un ampio volume di distribuzione. La clearance è prevalentemente renale, con un'emivita farmacologica in media di 6 ore (ma con notevole variabilità interpaziente). Il legame alle proteine plasmatiche è del 40% circa. Uno dei metaboliti del farmaco mostra deboli effetti di classe III.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). L'ibutilide è somministrato sotto forma di infusione endovenosa di 1 mg per 10 minuti. Non deve essere somministrato in presenza di un intervallo QTc maggiore di 440 millisecondi o in concomitanza ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT o nel caso di ipopotassiemia o bradicardia non corrette. Se l'aritmia persiste si può somministrare una seconda dose di 1 mg, dopo aver terminato la prima. I pazienti devono essere sotto monitoraggio ECG durante tutto il periodo di somministrazione e per le successive 6-8 ore, a causa del rischio di aritmie ventricolari. Un pretrattamento con magnesio endovenoso può ridurre il rischio di aritmia ventricolare. Fino al 60% dei pazienti con fibrillazione atriale e fino al 70% di quelli con flutter atriale ritorna a ritmo sinusale dopo che sono stati somministrati 2 mg di ibutilide.

INDICAZIONI. L'ibutilide è indicato per l'interruzione di un episodio documentato di fibrillazione o flutter atriale. Non deve essere usato nei pazienti con frequenti, brevi parossismi di fibrillazione atriale poiché esso agisce semplicemente concludendo il singolo episodio

ma non è utile per la prevenzione di nuovi episodi. I pazienti con una condizione emodinamicamente instabile devono essere sottoposti a cardioversione elettrica diretta. L'ibutilide è stato utilizzato in modo sicuro ed efficace in pazienti che assumevano già amiodarone o propafenone.²⁰ L'ibutilide è stato somministrato al momento della cardioversione transtoracica elettrica per aumentare le probabilità di interruzione della fibrillazione atriale. In uno studio, tutti i 50 pazienti trattati con l'ibutilide prima di tentare la cardioversione elettrica sono tornati al ritmo sinusale, rispetto ai soli 34 dei 50 a cui non era stato somministrato. È da notare che tutti i 16 pazienti che non hanno risposto alla cardioversione elettrica senza ibutilide, sono stati cardiovertiti elettricamente con successo al ritmo sinusale quando è stato fatto un secondo tentativo dopo pretrattamento con ibutilide.

L'ibutilide prolunga la refrattarietà della via accessoria e può temporaneamente rallentare la frequenza ventricolare durante la fibrillazione atriale preeccitata. Il farmaco può anche far cessare episodi di TA organizzata e di TV sostenuta monomorfa.

EFFETTI INDESIDERATI. Gli effetti indesiderati più significativi dell'ibutilide sono il prolungamento del QT e le torsioni di punta, che si manifestano nel 2% circa dei pazienti trattati con il farmaco (due volte più spesso nelle donne che negli uomini). Questo effetto avviene nelle prime 46 ore dopo la somministrazione, dopo di che il rischio diventa trascurabile. Pertanto, i pazienti in cui viene utilizzato il farmaco devono essere sottoposti a monitoraggio con elettrocardiogramma fino a 8 ore dopo l'assunzione. Questo può rendere problematico l'uso dell'ibutilide nei dipartimenti di emergenza o in ambulatorio. La sicurezza dell'ibutilide durante la gravidanza non è stata ben studiata e il suo uso in questa situazione deve essere limitato a pazienti per le quali mancano alternative più sicure.

Dofetilide

La dofetilide è stata approvata dalla FDA per la conversione acuta della fibrillazione atriale in ritmo sinusale e per la profilassi cronica delle recidive di fibrillazione atriale.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). L'unico effetto elettrofisiologico della dofetilide sembra essere il blocco della componente rapida della corrente ritardata correttiva del potassio (I_{Kr}), importante per la ripolarizzazione. Questo effetto è più spiccato negli atri rispetto ai ventricoli: 30% di aumento del periodo refrattario nell'atrio contro il 20% nel ventricolo. L'effetto della dofetilide sull' I_{Kr} consiste nel prolungare la refrattarietà senza rallentare la conduzione, cosa che si ritiene essere largamente responsabile del suo effetto antiaritmico. È anche responsabile dell'allungamento dell'intervallo QT sull'elettrocardiogramma, che è in media del 11%, ma può essere anche maggiore. Questo effetto sull'intervallo QT è dose-dipendente e lineare. Non si osservano altre importanti variazioni dell'elettrocardiogramma determinate dal farmaco. La dofetilide non ha significativi effetti emodinamici. La dofetilide si è dimostrata più efficace della chinidina nel convertire la fibrillazione atriale in ritmo sinusale. L'efficacia a lungo termine è simile a quella di altri farmaci.²¹

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Somministrata per via orale, la dofetilide si assorbe bene, con oltre il 90% di biodisponibilità. Il 50-60% del farmaco è secreto immutato nelle urine, con un'emivita media di eliminazione di 7-13 ore. Il resto del farmaco è sottoposto a metabolismo epatico che lo trasforma in sostanze inerti. Sono state descritte significative interazioni tra farmaci nei pazienti trattati con dofetilide; cimetidina, verapamil, chetoconazolo e trimetoprim, solo o in combinazione con sulfametossazolo, provocano un significativo aumento della concentrazione sierica della dofetilide e non dovrebbero essere usati con questo farmaco.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). La dofetilide è disponibile solo come preparazione orale. Il dosaggio è da 0,125 a 0,5 mg due volte al giorno e deve essere iniziato in ambiente ospedaliero con il continuo monitoraggio con elettrocardiogramma per assicurarsi che non compaiano inopportuni prolungamenti del QT o torsioni di punta. Il farmaco deve essere prescritto da medici specialisti. La dose deve essere ridotta in presenza di alterata funzione renale o di aumento dell'intervallo QT superiore al 15% o a 500 millisecondi. Il farmaco non dovrebbe essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina minore di 20 mL/min o un intervallo QT corretto di base maggiore di 440 millisecondi.

INDICAZIONI. La dofetilide per via orale è indicata per la prevenzione di episodi di tachiaritmie sopraventricolari, soprattutto del flutter e della fibrillazione atriale. Il ruolo della dofetilide nella terapia delle

aritmie ventricolari è meno chiaro. È stato dimostrato che la dofetilide non modifica la mortalità quando somministrata a pazienti dopo IM.

EFFETTI INDESIDERATI. L'effetto indesiderato più significativo della dofetilide è il prolungamento dell'intervallo QT associato a torsione di punta, che si presenta nel 2-4% dei pazienti che assumono il farmaco. Il rischio è massimo nei pazienti con un prolungato intervallo QT di base, in quelli ipokaliemici, in quelli che assumono altre sostanze che prolungano la ripolarizzazione e dopo la conversione della fibrillazione atriale al ritmo sinusale. Il farmaco è peraltro ben tollerato con scarsi effetti indesiderati. Il suo uso in gravidanza non è stato studiato in modo approfondito e deve probabilmente essere evitato in questo contesto se possibile.

FARMACI DI CLASSE IV

Calcioantagonisti: verapamil e diltiazem

Il verapamil, un derivato sintetico della papaverina, è il prototipo di una classe di farmaci che bloccano i canali lenti del calcio e che riducono l' $I_{Ca,L}$ nel muscolo cardiaco (Cap. 35). Il diltiazem ha azioni elettrofisiologiche simili a quelle del verapamil.¹ La nifedipina e altri farmaci diidropiridinici mostrano effetti elettrofisiologici minimi a dosi cliniche; non parleremo di tali farmaci in questa sede.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). Bloccando l' $I_{Ca,L}$ in tutte le fibre cardiache, il verapamil riduce l'altezza del plateau del potenziale d'azione, accorcia leggermente il potenziale d'azione muscolare e prolunga lievemente il potenziale d'azione totale delle fibre di Purkinje. Non agisce significativamente sull'ampiezza del potenziale d'azione, sulla V_{max} della fase 0 o sul voltaggio di membrana a riposo nelle cellule che hanno caratteristiche di risposta rapida dovuta all' I_{Na} (muscolo atriale e ventricolare, sistema His-Purkinje). Il verapamil sopprime le risposte lente provocate da diversi metodi sperimentali e sopprime anche l'attività sostenuta triggerata e le postdepolarizzazioni precoci e tardive. Verapamil e diltiazem sopprimono l'attività elettrica nel seno normale e nei nodi AV. Il verapamil riduce la pendenza della depolarizzazione diastolica delle cellule del nodo del seno, la V_{max} della fase 0, il potenziale diastolico massimo e prolunga il tempo di conduzione e i periodi refrattari funzionali ed effettivi del nodo AV. Gli effetti del verapamil e del diltiazem sul blocco del nodo AV diventano più evidenti ad alte frequenze di stimolazione (uso-dipendenza) e nelle fibre depolarizzate (voltaggio-dipendenza). Il verapamil rallenta l'attivazione e ritarda il recupero dopo l'inattivazione del canale lento.

Il verapamil esercita una certa azione anestetica locale perché lo stereoisomero destrogiro presente nella miscela racemica utilizzata in terapia determina lievi effetti di blocco sull' I_{Na} . Lo stereoisomero levogiro blocca la corrente lenta di entrata del calcio, come di altri ioni che viaggiano attraverso il canale lento. Il verapamil non agisce sull'adenosintrifosfatasi calcio-attivata né blocca i recettori β , ma sembra poter bloccare gli α -recettori e potenziare gli effetti vagali sul nodo AV. Il verapamil può avere inoltre delle azioni che alterano indirettamente l'elettrofisiologia cardiaca, quali la riduzione dell'adesività piastrinica o la limitazione dell'estensione dell'ischemia miocardica.

Nell'uomo, il verapamil prolunga il tempo di conduzione nel nodo AV (intervallo AH) senza influenzare l'onda P o la durata del QRS o l'intervallo HV e allunga i periodi refrattari anterograde e retrograde del nodo AV. La frequenza spontanea del nodo del seno può ridursi leggermente, effetto che può essere solo parzialmente invertito dall'atropina. Più comunemente, la frequenza del nodo del seno non subisce modificazioni significative dato che il verapamil provoca una vasodilatazione periferica, un'ipotensione transitoria e una stimolazione simpatica riflessa che modula qualsiasi effetto diretto che il verapamil esercita sul nodo del seno. Se il verapamil viene somministrato a un paziente trattato anche con un β -bloccante, la frequenza di scarica del nodo del seno può rallentare in quanto la stimolazione del riflesso simpatico è bloccata. Il verapamil non esercita un significativo effetto diretto sulla refrattarietà atriale o ventricolare o sulle proprietà anterograde e retrograde delle vie accessorie. Tuttavia, la stimolazione del riflesso simpatico successiva alla somministrazione per via endovenosa di verapamil può aumentare la risposta ventricolare lungo le vie accessorie nella fibrillazione atriale in pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White.

EFFETTI EMODINAMICI. Interferendo con l'accoppiamento eccitazione-contrazione, il verapamil inibisce la contrazione delle cellule muscolari lisce vascolari determinando una marcata dilatazione nel distretto coronarico e in altri distretti periferici. Il propranololo non blocca la vasodilatazione indotta dal verapamil. I riflessi simpatici possono ridurre il suo marcato effetto inotropo negativo sulle cellule cardiache muscolari isolate, ma



gli effetti inibitori diretti del verapamil possono predominare quando il farmaco è somministrato ad alti dosaggi. Nei pazienti con una funzione ventricolare sinistra ben conservata, la terapia combinata con verapamil e propranololo è ben tollerata, ma il β -blocco può accentuare gli effetti emodinamici negativi indotti dal verapamil per via orale. I pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta possono non tollerare il blocco associato dei recettori β e dei canali lenti e quindi la somministrazione combinata di verapamil e propranololo in questi pazienti deve essere istituita con cautela o addirittura evitata. Nei preparati sperimentali, il verapamil riduce la richiesta miocardica di ossigeno mentre diminuisce la resistenza vascolare coronarica. Queste modificazioni possono determinare un effetto antiaritmico indiretto.

Le alterazioni acute nelle variabili emodinamiche si verificano 3-5 minuti dopo il completamento dell'iniezione di verapamil e gli effetti principali si annullano entro 10 minuti. La resistenza sistemica e la pressione arteriosa media diminuiscono, così come il dP/dt_{\max} ventricolare sinistro mentre la pressione telediastolica del ventricolo sinistro aumenta. La frequenza cardiaca, l'indice cardiaco, il lavoro ventricolare sinistro al minuto e la pressione polmonare media non si modificano in maniera significativa. In questo modo, la riduzione del postcarico indotta dal verapamil bilancia significativamente le sue attività inotrope negative impedendo la riduzione dell'indice cardiaco. Inoltre, quando il verapamil rallenta la frequenza ventricolare in un paziente con tachicardia, può anche migliorare l'emodinamica. Ciononostante, la somministrazione di verapamil in pazienti con insufficienza cardiaca marcata o in terapia con β -bloccanti o disopiramide deve essere intrapresa con cautela, dato che in alcuni pazienti il deterioramento emodinamico può progredire.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Dopo una singola dose orale di verapamil, si verifica in 30 minuti un significativo prolungamento del tempo di conduzione del nodo AV che permane per 4-6 ore. Dopo iniezione endovenosa, il ritardo di conduzione del nodo AV avviene entro 1-2 minuti e il prolungamento dell'intervallo AH è ancora osservabile dopo 6 ore. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento è pressoché completo, ma una biodisponibilità globale del 20-35% suggerisce un sostanziale metabolismo di primo passaggio epatico, soprattutto per l'isomero levogiro. L'emivita di eliminazione del verapamil è di 3-7 ore e fino al 70% del farmaco è escreto per via renale. Il norverapamil è uno dei metaboliti principali che può contribuire alle azioni elettrofisiologiche del verapamil. Il legame alle proteine del siero è del 90% circa. Con il diltiazem, la percentuale di riduzione della frequenza cardiaca nella fibrillazione atriale è correlata alla concentrazione plasmatica.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Per un'interruzione acuta di TSV o per un controllo rapido della frequenza ventricolare nel corso della fibrillazione atriale, la dose endovenosa di verapamil più comunemente usata corrisponde a 10 mg per 1-2 minuti, con monitoraggio di ritmo cardiaco e pressione arteriosa. Una seconda iniezione della stessa dose può essere somministrata dopo 30 minuti. L'effetto iniziale ottenuto con il primo bolo, quale il rallentamento della risposta ventricolare in corso di fibrillazione atriale, può essere mantenuto con un'infusione continua del farmaco a una velocità di 0,005 mg/kg/min. La dose orale è 240-480 mg/die in dosi frazionate. Il diltiazem viene somministrato endovena a una dose di 0,25 mg/kg in bolo in 2 minuti, con una seconda dose somministrata in 15 minuti se necessario; poiché è generalmente meglio tollerato (minore ipotensione) per la somministrazione a lungo termine, come per il controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale, si preferisce il diltiazem al verapamil in questa situazione. Per via orale, la dose deve essere adattata al singolo paziente, in un range di 120-360 mg. Per il verapamil e per il diltiazem esistono diverse preparazioni (monosomministrazione) a lunga durata.

INDICAZIONI. Dopo avere praticato alcune semplici manovre vagali e aver somministrato adenosina, il verapamil o il diltiazem endovenoso sono il successivo trattamento di scelta per interrompere un rientro sostenuto del nodo AV o una tachicardia alternante ortodromica AV associata a una via accessoria (Cap. 39). Il verapamil è efficace quanto l'adenosina nell'interrompere queste aritmie. Supponendo che il paziente sia stabile, il verapamil deve essere obbligatoriamente provato prima di tentare l'interruzione mediante somministrazione di digitale, stimolazione diretta, cardioversione elettrica o aumento improvviso della pressione arteriosa con vasocostrittori. Il verapamil e il diltiazem bloccano il 60-90% o più degli episodi di TSV parossistiche entro pochi minuti. Il verapamil può essere anche utilizzato in alcune TSV fetali. Anche se il verapamil via endovena è stato somministrato insieme al propranololo via endovena, questa combinazione deve essere usata con grande cautela.

Verapamil e diltiazem diminuiscono la risposta ventricolare al nodo AV durante la fibrillazione o il flutter atriale, probabilmente convertendo un piccolo numero di tali episodi in ritmo sinusale, soprattutto se il flutter o la fibrillazione atriale sono di recente insorgenza. Inoltre, il verapamil può prevenire la recidiva precoce della fibrillazione atriale dopo cardioversione. Alcuni pazienti con flutter atriale possono sviluppare una fibrillazione atriale dopo somministrazione di verapamil. Come detto precedentemente, nei pazienti con complessi ventricolari preeccitati in corso di fibrillazione atriale associata con la sindrome di Wolff-Parkinson-White, il verapamil endovenoso può accelerare la risposta ventricolare; quindi, la somministrazione endovenosa in questa situazione è controindicata. Il verapamil può interrompere alcune tachicardie atriali. Anche se il verapamil spesso può bloccare una TV fascicolare sinistra idiopatica, si può verificare un collasso emodinamico se il verapamil viene somministrato per endovena in pazienti con le forme più comuni di TV, perché queste di solito compaiono nel quadro di una ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra. Una delle regole basilari per evitare complicanze è, comunque, quella di non somministrare il verapamil per via endovenosa a pazienti con tachicardia con QRS largo a meno che non si sia assolutamente certi della natura della tachicardia stessa e della sua probabile risposta al verapamil.

Per via orale, il verapamil o il diltiazem possono prevenire le recidive di tachicardia da rientro del nodo AV o delle tachicardie reciprocanti ortodromiche AV associate a una via accessoria, così come aiutano a mantenere una risposta ventricolare ridotta durante il flutter o la fibrillazione atriale in pazienti senza vie accessorie. Generalmente il verapamil non si è dimostrato efficace nel trattamento di pazienti con tachiaritmie ventricolari ricorrenti, benché possa sopprimere alcune forme di TV come una TV settale sinistra, come già osservato. Può essere anche utile nei due terzi circa dei pazienti con TV idiopatiche con una morfologia da blocco di branca sinistra (che originano nel tratto di efflusso del ventricolo destro), nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che sono andati incontro ad arresto cardiaco, nei pazienti con la variante di TV a corto accoppiamento e nei pazienti con aritmie ventricolari da spasmo coronarico. Non sembra che gli antagonisti del canale del calcio riducano la mortalità o prevengano la morte cardiaca improvvisa nei pazienti dopo infarti miocardici acuti, a eccezione del diltiazem nei pazienti con infarto non-Q.

EFFETTI INDESIDERATI. Il verapamil deve essere utilizzato con cautela in pazienti con segni di insufficienza cardiaca evidenti o in quelli già in terapia con β -bloccanti. Ipotensione, bradicardia, blocco AV e asistolia sono di più frequente riscontro quando il farmaco viene somministrato in pazienti che già assumevano β -bloccanti. Il collasso emodinamico è stato descritto nei bambini, perciò il verapamil deve essere usato con cautela in pazienti di età inferiore a 1 anno. Il verapamil deve essere utilizzato con cautela anche nei pazienti con disfunzione del nodo del seno, per la marcata depressione della funzione del nodo del seno o la asistolia che può verificarsi in alcuni di questi pazienti. Per contrastare alcuni degli effetti indesiderati del verapamil possono essere necessari isoproterenolo per via endovenosa, calcio, glucagone, dopamina o atropina (che è solo parzialmente efficace) o il pacing temporaneo. L'isoproterenolo può essere più efficace nel trattare le bradiaritmie e il calcio può essere usato per trattare le disfunzioni emodinamiche indotte dal farmaco. La depressione del nodo AV è frequente nel sovradosaggio. Le controindicazioni all'uso del verapamil e del diltiazem includono la presenza di un'insufficienza cardiaca avanzata, il blocco AV di secondo o terzo grado in assenza di pacemaker, la fibrillazione atriale con conduzione anterograda lungo una via accessoria, una disfunzione sinusale significativa, la maggior parte delle TV, lo shock cardiogeno e altri stati ipotensivi. Anche se questi farmaci andrebbero evitati in pazienti con insufficienza cardiaca conclamata, se questa è dovuta a una tachiaritmia sopraventricolare discussa precedentemente, il verapamil e il diltiazem possono ripristinare il ritmo sinusale e ridurre significativamente la frequenza ventricolare, determinando quindi un miglioramento dell'emodinamica. Infine, il verapamil può ridurre l'escrezione della digossina di circa il 30%. Una epatotossicità si può osservare occasionalmente. Il verapamil attraversa la barriera placentare; il suo uso in gravidanza è stato associato a un'alterata contrattilità uterina, a bradicardia fetale e, forse, ad anomalie fetali delle dita. Deve essere usato, pertanto, solo se non esiste una valida alternativa.

Adenosina

L'adenosina è un nucleoside endogeno presente in tutto l'organismo; è stata approvata dalla FDA per trattare pazienti con TSV.²²

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). L'adenosina interagisce con i recettori A_1 , presenti sulla superficie extracellulare delle cellule cardiache, attivando i canali del K^+ ($I_{K_{ACH}}$, $I_{K_{ADO}}$) in modo simile a quello dell'acetilcolina. L'aumento della conduttanza K^+ accorcia l'APD atriale, iperpolarizza il potenziale di membrana e diminuisce la contrattilità atriale. Variazioni simili avvengono nel nodo del seno e nel nodo AV. Contrariamente a questi effetti diretti mediati dalle proteine regolatrici del guanin-nucleotide G_i e G_o , l'adenosina antagonizza l'adenilato ciclasi stimolata dalle catecolamine per diminuire l'accumulo dell'adenosinmonofosfato ciclico e per diminuire l' I_{CaL} e la corrente I_f del pacemaker nelle cellule del nodo del seno, insieme con una diminuzione di V_{max} . Si possono verificare spostamenti del pacemaker all'interno del nodo del seno e un blocco in uscita. L'adenosina rallenta la frequenza sinusale nell'uomo, seguita da un incremento riflesso della frequenza del seno. Nella regione N del nodo AV, la conduzione viene rallentata, insieme alla riduzione di ampiezza del potenziale d'azione, della sua durata e della V_{max} . Ne risulta un prolungamento transitorio dell'intervallo AH, spesso associato a un blocco del nodo AV di primo, secondo o terzo grado. Il ritardo della conduzione del nodo AV è frequenza-dipendente. La conduzione del sistema di His-Purkinje generalmente non è influenzata direttamente. L'adenosina non influisce sulla conduzione delle normali vie accessorie. La conduzione può essere bloccata nelle vie accessorie che hanno lunghi tempi di conduzione o proprietà di conduzione decrementale. I pazienti con trapianto di cuore presentano ipersensibilità all'adenosina. L'adenosina può mediare il fenomeno di preconditionamento ischemico.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). L'adenosina viene rimossa dallo spazio extracellulare per washout, per degradazione enzimatica a inosina, per fosforilazione ad adenosinmonofosfato o per ricaptazione nelle cellule attraverso un sistema di trasporto del nucleoside. L'endotelio vascolare e le cellule del sangue contengono questi sistemi d'eliminazione, dai quali risulta una rapida eliminazione dell'adenosina dalla circolazione. L'emivita di eliminazione è di 1-6 secondi. La maggior parte degli effetti dell'adenosina è prodotta durante il suo primo transito in circolo. Si verificano importanti interazioni tra farmaci; le metilxantine sono antagonisti competitivi e le concentrazioni terapeutiche di teofillina bloccano totalmente l'effetto dell'adenosina esogena. Il dipiridamolo è un inibitore del trasporto del nucleoside e impedisce la ricaptazione cellulare dell'adenosina, ritardando la sua eliminazione dalla circolazione o dallo spazio interstiziale e potenziandone gli effetti. Si devono usare dosi inferiori di adenosina nei pazienti che assumono dipiridamolo.

DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). Per interrompere una tachicardia, si inietta endovena rapidamente un bolo di adenosina a dosi di 6-12 mg seguito da un lavaggio. Il dosaggio pediatrico è di 0,1-0,3 mg/kg. Quando somministrato in una vena centrale e in pazienti dopo trapianto cardiaco o in quelli che assumono dipiridamolo, la dose iniziale deve essere ridotta a 3 mg. Ne risulta un transitorio rallentamento sinusale o un blocco del nodo AV, che dura meno di 5 secondi. È improbabile che dosi superiori a 18 mg possano interrompere una tachicardia e non devono essere utilizzate.

INDICAZIONI. L'adenosina è divenuta il farmaco di prima scelta per cardiovertire acutamente una TSV come nel caso di rientro AV o del nodo AV (Cap. 39). Si usa in pazienti in età pediatrica e per valutare l'efficacia dell'ablazione di vie accessorie. L'adenosina può causare blocco AV o interrompere tachicardie atriali e il rientro del nodo del seno. Determina un blocco AV solo temporaneo durante un flutter o una fibrillazione atriale ed è pertanto utile soltanto nella loro diagnosi e non per la terapia. L'adenosina blocca un gruppo di TV, il cui mantenimento dipende dal tono adrenergico, che è spesso localizzato nel tratto di efflusso del ventricolo destro, ma può essere riscontrato anche in altre sedi. La risposta della TV fascicolare sinistra idiopatica è però rara. L'adenosina è potenzialmente meno ipotensiva del verapamil nel caso in cui la tachicardia dovesse persistere dopo l'iniezione.

Dosi basse come 2,5 mg interrompono alcune tachicardie; dosi di 12 mg o meno interrompono il 92% delle TSV, in genere entro 30 secondi. La percentuale di successi terapeutici con adenosina è simile a quella ottenuta con il verapamil. Date la sua efficacia e la sua brevissima durata d'azione, l'adenosina deve essere preferita al verapamil nella maggior parte dei casi, soprattutto nei pazienti in precedenza trattati

con β -bloccanti per via endovenosa, in quelli con insufficienza cardiaca scarsamente compensata o con grave ipotensione e nei neonati. Il verapamil è il farmaco di prima scelta nei pazienti che assumono farmaci come la teofillina (che interferisce con le azioni o il metabolismo dell'adenosina), nei pazienti con broncocostrizione e in quelli con un accesso venoso inadeguato.

L'adenosina può essere utile per differenziare i tipi di tachicardie ad ampio QRS poiché blocca molte TSV con conduzione aberrante o ne rivela il sottostante meccanismo atriale, mentre non blocca la conduzione attraverso una via accessoria e non interrompe la maggior parte delle TV. L'adenosina in rari casi interrompe alcune TV, soprattutto quelle originanti dal tratto d'efflusso del ventricolo destro, e quindi il blocco della tachicardia non è completamente diagnostico per una TSV. Questo farmaco può predisporre allo sviluppo di fibrillazione atriale e probabilmente può aumentare la risposta ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale in presenza di vie accessorie. L'adenosina può essere anche utile nel differenziare la conduzione del nodo AV da quella di vie accessorie, durante procedure ablativistiche per interrompere le vie accessorie stesse. Tuttavia, questa distinzione non è assoluta poiché l'adenosina può bloccare le vie accessorie a conduzione lenta e d'altra parte il suo uso non determina sempre un blocco nel nodo AV. L'adenosina rilasciata dall'organismo può essere importante nel blocco AV indotto dall'ischemia o dall'ipossia e nelle bradiaritmie postdefibrillazione.

EFFETTI INDESIDERATI. Effetti indesiderati transitori si verificano in quasi il 40% dei pazienti con TSV trattati con adenosina e i più comuni sono l'arrossamento, la dispnea e un senso di oppressione toracica. Questi sintomi sono passeggeri, di durata inferiore a 1 minuto e sono ben tollerati. I BEV, la bradicardia sinusale transitoria, l'arresto sinusale e il blocco AV sono comuni in caso di arresto improvviso di TSV. Talora si osserva una fibrillazione atriale (12% in uno studio) con la somministrazione di adenosina, forse a causa dell'azione del farmaco sull'accorciamento del periodo refrattario atriale. La comparsa di una fibrillazione atriale può essere rischiosa nei pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White ed una conduzione AV rapida su una via accessoria.

Digossina

Le azioni cardiache dei glicosidi digitalici sono conosciute da secoli. La digossina è utilizzata per il controllo delle aritmie sopraventricolari, soprattutto per il controllo della frequenza ventricolare nel corso di fibrillazione atriale. L'uso della digossina è diminuito a causa della disponibilità di sostanze dotate di maggiore potenza e un più ampio range tra concentrazioni terapeutiche e tossiche.²²

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (si vedano Tab. 37.1-37.3 e 37.5). La digossina agisce principalmente tramite il sistema nervoso autonomo, in particolare aumentando il tono vagale centrale e periferico. Queste azioni sono in gran misura limitate a un rallentamento della frequenza di scarica del nodo del seno, a un accorciamento della refrattarietà atriale e al prolungamento della refrattarietà del nodo AV. Gli effetti elettrofisiologici sul sistema di His-Purkinje e sul muscolo ventricolare sono minimi, tranne che a concentrazioni tossiche. In studi su cuori denervati, la digossina ha un effetto relativamente modesto sul nodo AV e determina un incremento moderato della refrattarietà atriale.

La frequenza del nodo del seno e la durata dell'onda P sono poco alterate nella maggior parte dei pazienti trattati con digossina. La frequenza sinusale può diminuire nei pazienti con insufficienza cardiaca, la cui performance ventricolare sinistra migliora con il farmaco; soggetti con disfunzioni significative del nodo sinusale di base possono andare incontro a un ulteriore rallentamento fino all'arresto sinusale. Similmente, l'intervallo PR è generalmente immutato, eccetto nei pazienti con sottostanti patologie del nodo AV. Il QRS e l'intervallo QT rimangono invariati. Le anomalie caratteristiche del tratto ST e dell'onda T osservate nel trattamento con digossina non indicano una tossicità del farmaco.

FARMACOCINETICA (si veda Tab. 37.4). Dopo somministrazione endovena, la digossina determina alcuni effetti elettrofisiologici entro pochi minuti, con un effetto picco dopo 1,5-3 ore. Dopo somministrazione orale, l'effetto picco si verifica in 4-6 ore. L'entità dell'assorbimento della digossina dopo somministrazione orale varia secondo le diverse preparazioni del farmaco: le compresse sono assorbite al 60-75%, mentre le forme in capsule di gel sono quasi completamente assorbite. L'ingestione di colestiramina o di antiacidi contemporaneamente alla digossina ne riduce l'assorbimento. L'emivita sierica della digossina è di 36-48 ore e il farmaco è secreto immutato per via renale.



DOSI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE (si veda Tab. 37.4). In dosi acute di carico di 0,5-1,0 mg, la digossina può essere somministrata endovena oppure per via orale. Il dosaggio cronico giornaliero per via orale deve essere aggiustato sulla base delle indicazioni cliniche e il grado di disfunzione renale. La maggior parte dei pazienti richiede da 0,125 a 0,25 mg/die in dose singola. Tuttavia, in alcuni pazienti in dialisi renale è sufficiente una quantità minima pari a 0,125 mg a giorni alterni, mentre nei pazienti giovani può essere necessaria una dose fino a 0,5 mg/die. I livelli sierici di digossina possono essere utilizzati per controllare la compliance della terapia come pure per determinare se la tossicità digitalica è la causa di nuovi sintomi compatibili con la diagnosi. Tuttavia, il monitoraggio di routine dei livelli di digossina non è richiesto nei pazienti in cui la frequenza ventricolare è sotto controllo durante la fibrillazione atriale e che non mostrano sintomi di tossicità.

INDICAZIONI. La digossina può essere usata per via endovenosa allo scopo di ridurre la frequenza ventricolare durante la fibrillazione e il flutter atriale; è stata usata in passato per tentare di convertire le TSV a ritmo sinusale, ma l'inizio dell'azione è molto più lento e il tasso di successo è inferiore all'adenosina, al verapamil e ai β -bloccanti. Pertanto, oggi è usata raramente per questo scopo. La digossina è più comunemente usata per via orale, per ottenere il controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale cronica. Quando il paziente con fibrillazione atriale è a riposo e predomina il tono vagale, la frequenza ventricolare può essere mantenuta tra 60 e 100 batt/min nel 40-60% dei casi. Tuttavia, quando il paziente inizia uno sforzo, la diminuzione del tono vagale insieme all'aumento del tono adrenergico diminuiscono gli effetti benefici della digossina sulla conduzione del nodo AV. I pazienti possono mostrare uno spiccato aumento della frequenza ventricolare anche per lievi attività. Per queste ragioni, la digossina è raramente utilizzata come farmaco singolo per ottenere il controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale cronica. Il farmaco ha una scarsa capacità di prevenire episodi di fibrillazione atriale parossistica oppure nel controllare la frequenza ventricolare durante tali episodi. Infine, la digossina non è più efficace del placebo nel bloccare episodi di fibrillazione atriale acuti o di recente insorgenza.

EFFETTI INDESIDERATI. Una delle principali ragioni che hanno determinato il minor uso della digossina è il suo potenziale di gravi effetti indesiderati e lo stretto intervallo tra concentrazioni terapeutiche e tossiche. La tossicità da digitale provoca una varietà di sintomi e segni, inclusi cefalea, nausea e vomito, alterata percezione dei colori, visione offuscata, malessere generalizzato. Più gravi sono le aritmie digitale-correlate. Queste comprendono la bradicardia dovuta a un marcato aumento del tono vagale (bradicardia o arresto sinusale, blocco del nodo AV) e le tachiaritmie che possono essere dovute ad attività triggerata mediata da postdepolarizzazione tardiva (tachicardia atriale, giunzionale e fascicolare o ventricolare). Il peggioramento della funzionalità renale, l'età avanzata, l'ipokaliemia, le malattie polmonari croniche, l'ipotiroidismo e l'amiloidosi aumentano la sensibilità del paziente alle aritmie digitale-correlate. La diagnosi può essere confermata determinando il livello sierico di digossina. La terapia per la maggior parte delle bradicardie consiste nella sospensione del farmaco; nei pazienti sintomatici può essere necessaria l'atropina o il pacing temporaneo. La fenitoina può essere utilizzata per il controllo delle tachiaritmie atriali, mentre la lidocaina è stata impiegata con successo nel trattamento delle tachicardie infranodali. Le aritmie potenzialmente letali possono essere trattate con frammenti anticorpali specifici antidigossina. La cardioversione elettrica diretta deve essere eseguita solo se assolutamente necessaria nei pazienti con tossicità digitalica, poiché possono insorgere TV o FV potenzialmente letali molto difficili da controllare.

EFFETTI ANTIARITMICI DEI FARMACI NON ANTIARITMICI.

Numerosi farmaci utilizzati normalmente con altre indicazioni presentano anche certi effetti antiaritmici. In alcuni casi, i medici utilizzano questi farmaci per la loro indicazione standard e ottengono ulteriori benefici, anche se spesso minimi, nel trattamento dei disturbi del ritmo del paziente. Tra questi farmaci ci sono gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina e i farmaci bloccanti del recettore dell'angiotensina, gli antagonisti dell'aldosterone, le statine e gli acidi grassi omega-3 (prevenzione di morte improvvisa),^{23,24} e queste stesse classi di farmaci,

con l'aggiunta degli antagonisti nondiidropiridinici e della ranolazina (fibrillazione atriale ridotta).²⁵ I meccanismi secondo i quali questi farmaci esercitano il proprio effetto attenuante sull'aritmia sono spesso poco chiari e si deve perciò evitare di utilizzarli come unica forma di terapia antiaritmica. La ranolazina sembra bloccare una corrente tardiva del sodio, il che può essere la causa del suo effetto antiaritmico. In pazienti con aritmie concomitanti con altri disturbi che richiedono una terapia farmacologica (ipertensione, insufficienza cardiaca), uno di questi farmaci può essere preferibile a farmaci che trattano il disturbo principale ma non presentano effetti antiaritmici.

Elettroterapia delle aritmie cardiache

Cardioversione elettrica diretta

La cardioversione elettrica presenta vantaggi evidenti, rispetto alla terapia farmacologica, nel bloccare le tachicardie. In condizioni ottimali di stretta osservazione e monitoraggio, una "dose" di elettricità regolata con attenzione può ripristinare il ritmo sinusale immediatamente e in sicurezza. La distinzione tra tachicardie sopraventricolari e ventricolari, fondamentale per l'adeguata gestione medica nel trattamento delle aritmie, è meno significativa e si evita la perdita di tempo per titolare i farmaci con potenziali effetti indesiderati.

MECCANISMO. La cardioversione elettrica risulta essere più efficace nell'interrompere le tachicardie da rientro, quali il flutter e molti casi di fibrillazione atriale, il rientro del nodo AV, la tachicardia reciprocante associata alla sindrome di Wolff-Parkinson-White, la maggior parte delle forme di TV, il flutter ventricolare e la FV. Lo shock elettrico, attraverso la depolarizzazione di tutte le cellule eccitabili del miocardio e verosimilmente prolungandone la refrattarietà, blocca i circuiti di rientro e ripristina l'omogeneità elettrica che interrompe il rientro. Il meccanismo con cui uno shock interrompe con successo una FV non è stato del tutto spiegato. Se i fattori scatenanti non sono più presenti, l'interruzione della tachicardia per il breve periodo indotto dallo shock può impedirne la ricomparsa per un lungo periodo, anche in presenza dei substrati anatomici ed elettrofisiologici richiesti per la tachicardia.

Le tachicardie dovute a disturbi della formazione dell'impulso (automaticità) includono le parasistolie, alcune forme di TA, le tachicardie giunzionali ectopiche (con o senza tossicità digitalica) il ritmo idioventricolare accelerato e rare forme di TV (Capp. 35 e 39). Tentare di cardiovertire elettricamente queste tachicardie non è indicato, poiché esse ricompaiono solitamente pochi secondi dopo lo shock. Il rilascio di catecolamine endogene in seguito allo shock può aggravare ulteriormente l'aritmia. Non è stato ancora stabilito se la cardioversione elettrica possa interrompere le tachicardie dovute a un esaltato automatismo o a un'attività triggerata.

TECNICA. Prima della cardioversione *elettiva*, deve essere eseguito un attento esame obiettivo, con la palpazione dei polsi. Un ECG a 12 derivazioni è ottenuto prima e dopo la cardioversione, come pure un tracciato del ritmo durante lo shock elettrico. Il paziente, che deve essere completamente informato della procedura, deve essere a digiuno e "metabolicamente equilibrato"; vale a dire che i gas ematici, il pH e gli elettroliti devono essere normali senza evidenza di tossicità di alcun farmaco. La sospensione della digitale diversi giorni prima della cardioversione elettiva nei pazienti senza evidenza clinica di intossicazione digitalica non è necessaria, sebbene i pazienti in cui si sospetti tossicità digitalica non debbano essere sottoposti a cardioversione fino a quando la digitemia non venga corretta. La somministrazione di farmaci antiaritmici 1-2 giorni prima della cardioversione elettrica dei pazienti con fibrillazione atriale può convertire alcuni pazienti al ritmo sinusale, può aiutare a prevenire la ricorrenza di fibrillazione atriale una volta ristabilito il ritmo sinusale e valutare la tolleranza del paziente al farmaco. Ci sono inoltre evidenze che l'inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina e i bloccanti dei recettori possono prevenire la recidiva di fibrillazione, specialmente nei pazienti con disfunzione ventricolare.²⁶

Le piastre autoadesive nelle posizioni standard anteroapicale o posteroapicale mostrano impedenze transtoraciche simili alle piastre tradizionali e sono utili nelle cardioversioni elettive o in situazioni in cui vi sia il tempo per la loro applicazione. Si possono usare piastre di 12-13 cm di diametro per trasmettere al cuore una corrente massima, ma i vantaggi di queste piastre rispetto a quelli di piastre di 8-9 cm di diametro non sono stati chiaramente stabiliti. Le piastre più larghe possono distribuire la corrente intracardiaca in un'area più ampia e ridurre un danno miocardico shock-indotto.

Si utilizza uno shock elettrico sincronizzato (cioè, quello erogato durante il complesso QRS) per tutte le cardioversioni, tranne che per le tachiaritmie

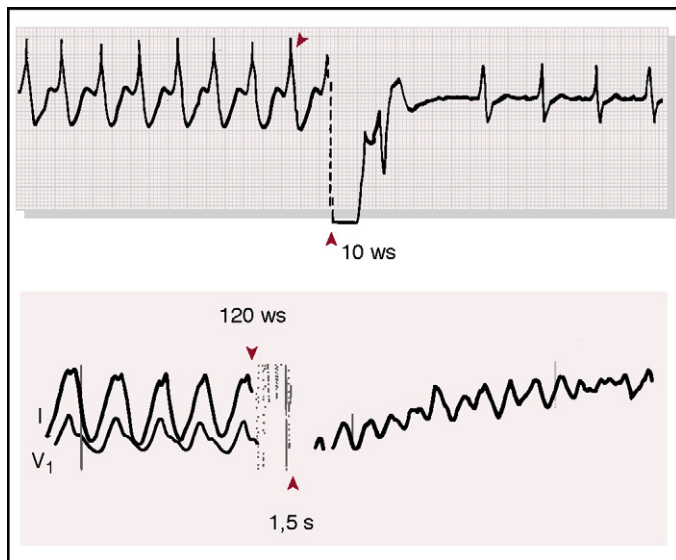


FIGURA 37.2 In alto, uno shock sincronizzato (notare il segno di sincronizzazione all'apice del complesso QRS [punta di freccia]) in una TV è seguito da una singola risposta ventricolare ripetitiva e quindi dal normale ritmo sinusale. In basso, uno shock sincronizzato sulla porzione terminale del complesso QRS (freccia) in un paziente con fibrillazione atriale e conduzione al ventricolo lungo una via accessoria (sindrome di Wolff-Parkinson-White) che ha determinato una fibrillazione ventricolare rapidamente interrotta da uno shock di 400 J. La registrazione è stata persa per 1,5 secondi (punta di freccia) a causa dello spostamento dalla linea base dopo lo shock. ws = watt secondi.

ventricolari molto rapide, quali il flutter ventricolare o la FV (**Fig. 37.2**). Anche se di solito è minimo, il danno miocardico correlato allo shock aumenta direttamente con l'incremento dell'energia applicata e quindi si deve usare lo shock minimo efficace. Quindi, gli shock devono essere "regolati" se la situazione clinica lo permette. Tranne che nella fibrillazione atriale, gli shock nell'ambito di 25-50 J arrestano con successo la maggior parte delle TSV e devono essere quindi provati inizialmente. Nel caso di insuccesso, può essere erogato un secondo shock ad energia più elevata. L'energia iniziale per interrompere la fibrillazione atriale con le macchine monofasiche più vecchie deve essere non inferiore a 100 J, mentre con i nuovi sistemi bifasici sono efficaci anche piccole energie di 25 J. L'energia erogata può essere aumentata in maniera graduale; è possibile utilizzare in maniera sicura un'energia fino a 360 J. È fondamentale ricordare di risincronizzare il defibrillatore al complesso QRS dopo uno shock non riuscito prima di eseguire un altro shock, per evitare di causare FV (normalmente gli strumenti ritornano in modalità asincrona dopo ciascuno shock). Si possono utilizzare con sicurezza fino a 360 J. Le piastre anteroposteriori hanno una maggiore efficacia interponendo una massa atriale maggiore nel vettore dello shock rispetto alle placche anteroapicali. Se con una scarica di 360 J non si riesce a convertire al ritmo sinusale, shock ripetuti della stessa energia possono essere efficaci riducendo l'impedenza della parete toracica; allo stesso modo, può essere occasionalmente utile l'inversione della polarità delle piastre. È stato dimostrato che la somministrazione di ibutilide facilita la cardioversione elettrica della fibrillazione atriale al ritmo sinusale.²⁰ La defibrillazione intracardiaca può essere tentata se tutti i tentativi di cardioversione esterna sono falliti. Nei pazienti con TV stabile, possono essere impiegati livelli iniziali nel range di 25-50 J. Se la tachicardia deve essere trattata con urgenza, si può iniziare con valori di energia più elevati. Per interrompere una FV, sono di solito utilizzati 100-200 J (bifasici; 200-360 J con i sistemi monofasici), benché energie molto più basse (<50 J) interrompano una FV se lo shock è erogato all'esordio dell'aritmia, ad esempio usando piastre adesive nel laboratorio di elettrofisiologia.

Durante la cardioversione in elezione, possono essere utilizzati un barbiturico a breve azione come il metossitalo, un anestetico come il propofol o un sedativo come il diazepam o il midazolam. Deve essere presente un medico esperto nella gestione delle vie aeree, bisogna ottenere una via venosa e devono essere monitorati l'ECG, la pulsossimetria e la pressione arteriosa. Tutto l'equipaggiamento per una rianimazione d'emergenza deve essere prontamente accessibile. Prima della cardioversione, si somministra ossigeno al 100% per 5-15 minuti mediante cannula nasale o maschera facciale, continuando poi durante tutta la procedura. Nei periodi di sedazione profonda, per evitare l'ipossia, è necessario ventilare manualmente il paziente. Un'adeguata sedazione del paziente sottoposto

a cardioversione anche con criteri di urgenza è essenziale; i pazienti che, senza necessità, sono stati convertiti in stato di coscienza, forse per scarsa esperienza sul tipo di aritmia, hanno rifiutato ulteriori cure mediche antiaritmiche per la paura di essere di nuovo sottoposti a cardioversione senza un'appropriata sedazione.

In più del 5% dei pazienti con fibrillazione atriale, il ritmo sinusale non può essere ripristinato con defibrillazione esterna, anche se vengono intraprese tutte le misure pretrattamento, inclusi l'ibutilide e lo shock bifasico. È importante distinguere tra l'incapacità a raggiungere un ritmo sinusale, che indica l'inadeguata erogazione di energia agli atri, e l'incapacità a mantenere il ritmo sinusale dopo una transitoria interruzione della fibrillazione; quest'ultima condizione (precoce reinizio della fibrillazione atriale) non risponde a shock con energie più elevate perché la fibrillazione è già stata interrotta (ma recidiva rapidamente). Il pretrattamento con farmaci antiaritmici aiuta a mantenere il ritmo sinusale dopo shock successivi. I pazienti in cui non si riesce a interrompere la fibrillazione con uno shock esterno tendono a essere estremamente obesi o hanno una grave malattia ostruttiva polmonare. In questi casi, la cardioversione interna può essere eseguita utilizzando appositi cateteri muniti di grandi elettrodi multipli che ricoprono diversi centimetri della parte distale del catetere, al fine di distribuire l'energia dello shock. Impiegando un accesso percutaneo standard, questi cateteri possono essere localizzati nella porzione laterale dell'atrio destro e nel seno coronarico, per ottenere un vettore scarica che attraversi la maggior parte della massa atriale. Con tali configurazioni, shock interni di 2-15 J possono interrompere la fibrillazione atriale in più del 90% dei pazienti con aritmia refrattaria allo shock per via transtoracica. È stata anche descritta una cardioversione transesofagea.

INDICAZIONI. Di norma, ogni aritmia che determina ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia, cambiamenti di stato mentale o angina e non risponde prontamente alla terapia medica deve essere interrotta con cardioversione elettrica. Frequenze ventricolari molto rapide in pazienti con fibrillazione atriale e sindrome di Wolff-Parkinson-White sono spesso trattate meglio con cardioversione elettrica. In quasi tutti i casi, lo stato emodinamico del paziente migliora dopo la cardioversione. Solo raramente, dopo lo shock il paziente può avere ipotensione, riduzione della portata cardiaca o insufficienza cardiaca congestizia. Questo problema è correlato alle complicanze della cardioversione, come eventi embolici, depressione miocardica secondaria agli anestetici o allo shock stesso, ipossia, mancanza del ripristino della contrazione dell'atrio sinistro nonostante il ritorno della sistole elettrica atriale o ad aritmie postshock. La cardioversione elettrica diretta delle tachiaritmie indotte da digitale è controindicata.

I *candidati idonei* alla cardioversione elettrica della fibrillazione atriale comprendono i pazienti che (1) presentano una fibrillazione atriale sintomatica di durata inferiore a 12 mesi (2) presentano una persistenza di fibrillazione atriale dopo che i fattori precipitanti sono stati rimossi (ad es. dopo il trattamento della tireotossicosi), (3) hanno una rapida frequenza ventricolare, difficile da controllare o (4) presentano sintomi di riduzione della portata cardiaca (ad es. affaticamento, capogiri, dispnea) attribuibili a mancato contributo della contrazione atriale al riempimento ventricolare. Nei pazienti con indicazioni a terapia cronica con warfarin come prevenzione dell'ictus, la speranza di evitare l'anticoagulazione ripristinando il ritmo sinusale non è un motivo per tentare la cardioversione poiché restano ad alto rischio per eventi tromboembolici. Numerosi e ampi studi hanno dimostrato che il mantenimento del ritmo sinusale non conferisce alcun vantaggio di sopravvivenza rispetto alla strategia di trattamento con solo controllo della frequenza e anticoagulazione; quindi, non in tutti i pazienti con fibrillazione atriale di recente diagnosi è giustificato un tentativo di ripristino del ritmo sinusale. Il trattamento deve essere determinato individualmente.

I *candidati non idonei* includono i pazienti con (1) tossicità digitalica, (2) assenza di sintomi e una frequenza ventricolare ben controllata senza terapia, (3) disfunzione del nodo del seno e varie tachiaritmie sopraventricolari instabili o bradi aritmie (spesso la sindrome bradicardia-tachicardia) che alla fine sviluppano e mantengono una fibrillazione atriale (che in pratica rappresenta una cura per la malattia del nodo del seno), (4) scarso o assente miglioramento della sintomatologia con ritmo sinusale che rapidamente si riconverte a fibrillazione atriale dopo cardioversione nonostante la terapia farmacologica, (5) un atrio sinistro dilatato e una fibrillazione atriale di lunga durata, (6) episodi sporadici di fibrillazione atriale che si converte spontaneamente in

ritmo sinusale, (7) assenza di sistole atriale meccanica dopo il ritorno della sistole atriale elettrica, (8) fibrillazione atriale e blocco cardiaco avanzato, (9) chirurgia cardiaca programmata nel prossimo futuro e (10) intolleranza ai farmaci antiaritmici. Dopo la cardioversione, la ricomparsa della fibrillazione atriale è più probabile in pazienti con BPCO significativa, insufficienza cardiaca congestizia, valvulopatia mitralica (in particolare insufficienza mitralica), fibrillazione atriale di durata superiore a 1 anno e atrio sinistro ingrandito (>4,5 cm di diametro all'ecocardiogramma).

Nei pazienti con flutter atriale, può essere difficile rallentare la frequenza ventricolare somministrando β -bloccanti o calcioantagonisti o interrompere il flutter con un antiaritmico e la cardioversione elettrica è spesso il trattamento di scelta. In pazienti con altri tipi di TSV, la cardioversione elettrica può essere impiegata quando (1) le manovre vagali o il solo trattamento medico (ad es. adenosina endovenosa e verapamil) non sono riusciti a interrompere la tachicardia e (2) il quadro clinico suggerisce che è necessario un rapido ripristino del ritmo sinusale a causa dello scompenso emodinamico o elettrofisiologico indotto dalla tachicardia. Similmente, nei pazienti con TV, le conseguenze emodinamiche ed elettrofisiologiche dell'aritmia determinano la necessità e l'urgenza di una cardioversione elettrica diretta. La defibrillazione elettrica è il trattamento iniziale di scelta per il flutter o la fibrillazione ventricolare. La tempestività è essenziale (Cap. 41).

Se, dopo il primo shock, non si verifica il ripristino del ritmo sinusale, deve essere utilizzata una maggiore energia. Se compare un'aritmia transitoria dopo uno shock inefficace, si deve somministrare un bolo di lidocaina prima di erogare una scarica di energia maggiore. Se il ritmo sinusale ritorna solo temporaneamente ed è immediatamente sostituito dalla tachicardia, si può tentare di ripetere lo shock, secondo il tipo di tachiaritmia da trattare e le sue conseguenze. La somministrazione di un antiaritmico endovena può essere utile prima di passare a una successiva cardioversione elettrica (come l'ibutilide nei casi resistenti di fibrillazione atriale). Dopo la cardioversione, il paziente deve essere monitorato, almeno fino alla ripresa completa dello stato di coscienza e preferibilmente per alcune ore dopo, a seconda della durata di recupero dalla forma particolare di sedazione o di anestesia usata. Se è stata utilizzata l'ibutilide, si deve monitorare l'ECG per almeno 8 ore per il rischio di comparsa di torsioni di punta nelle prime ore dalla somministrazione.

RISULTATI. La cardioversione ripristina il ritmo sinusale nel 70-95% dei pazienti, a seconda del tipo di tachiaritmia. Tuttavia, il ritmo sinusale è stabile dopo 12 mesi in meno di un terzo o metà dei pazienti con fibrillazione atriale cronica. Quindi, una volta ristabilito il ritmo sinusale, il problema più difficile è mantenerlo e non interrompere immediatamente la tachicardia. La probabilità di mantenere il ritmo sinusale si basa sul tipo di aritmia, sulla presenza di una malattia cardiaca sottostante e sulla risposta alla terapia farmacologica antiaritmica. Le dimensioni atriali spesso diminuiscono dopo l'interruzione della fibrillazione atriale e il ripristino del ritmo sinusale e migliorano le capacità funzionali.

COMPLICANZE. Le aritmie ventricolari indotte dalla cardioversione elettrica sono generalmente provocate da un'inadeguata sincronizzazione, quando lo shock è somministrato durante il tratto ST o l'onda T. Talvolta, anche uno shock propriamente sincronizzato può produrre una FV (si veda Fig. 37.2). Le aritmie postshock di solito sono transitorie e non richiedono una terapia. Episodi embolici sono descritti nell'1-3% dei pazienti convertiti da fibrillazione atriale a ritmo sinusale. Un'anticoagulazione preventiva (INR, 2,0-3,0) per almeno 3 settimane deve essere utilizzata nei pazienti che non hanno controindicazioni per tale terapia e che hanno avuto una fibrillazione atriale di durata superiore a 2-3 giorni oppure di durata indeterminata. Ciò vale soprattutto per pazienti ad alto rischio di embolia, come quelli con stenosi mitralica e fibrillazione atriale di recente insorgenza, storia di embolia recente o reci-divante, con protesi valvolari artificiali, un cuore di dimensioni aumentate (ipertrofia atriale sinistra) o insufficienza cardiaca congestizia. È importante notare che 3 settimane di anticoagulazione terapeutica non equivalgono a somministrare semplicemente warfarin per 3 settimane. Si raccomanda un'anticoagulazione con warfarin per almeno 4 settimane successive, poiché il ripristino della funzione meccanica dell'atrio può avvenire in ritardo rispetto al ripristino della sistole elettrica e si possono

ancora formare trombi in atri in gran parte acinetici, sebbene elettrocardiograficamente in ritmo sinusale. Escludere la presenza di un trombo atriale sinistro mediante ecocardiografia transesofagea immediatamente prima della cardioversione non sempre evita l'embolizzazione giorni o settimane dopo la cardioversione della fibrillazione atriale. Trombi atriali possono essere presenti in tachiaritmie atriali diverse dalla fibrillazione, quali flutter atriale e TA nei pazienti con malattie cardiache congenite. Le stesse raccomandazioni sulla anticoagulazione pre- e post-cardioversione si applicano a questi pazienti così come in quelli con fibrillazione atriale. Nonostante negli animali sia stato dimostrato che la cardioversione elettrica causa una lesione miocardica, gli studi compiuti nell'uomo indicano che l'innalzamento degli enzimi miocardici dopo la cardioversione non è frequente. Il sopraslivellamento del segmento ST, a volte molto evidente, si può verificare immediatamente dopo la cardioversione e può restare per 1-2 minuti, anche se gli enzimi cardiaci e la scintigrafia miocardica sono negativi. Un sopraslivellamento ST che duri più di 2 minuti di solito indica un danno miocardico non correlato allo shock elettrico. Dopo cardioversione di una TV, può comparire una diminuzione di K^+ e Mg^{2+} nel siero.

La cardioversione di una TV può essere ottenuta anche con un pugno sul torace. Il suo meccanismo di interruzione è probabilmente correlato a un BEV indotto meccanicamente che interrompe una tachicardia ed è probabilmente correlato a una *commotio cordis* (Cap. 83). Il pugno toracico non può essere temporizzato molto bene e probabilmente è efficace solo se dato durante un periodo non refrattario del ciclo cardiaco. Il pugno toracico può modificare una TV e può probabilmente indurre un flutter ventricolare o una FV, se questo si verifica nel periodo vulnerabile dell'onda T. Poiché la probabilità di convertire una TV stabile a una FV è lievemente maggiore di quella di convertire una TV al ritmo sinusale, la percussione del torace non va tentata se non è prontamente disponibile un defibrillatore.

Dispositivi elettrici impiantabili per il trattamento delle aritmie cardiache

I dispositivi impiantabili che monitorano il ritmo cardiaco e possono erogare stimoli competitivi di pacing e shock elettrici ad alta o bassa energia sono stati utilizzati efficacemente in casi selezionati (Cap. 38).

Terapia ablativa delle aritmie cardiache

Lo scopo della terapia ablativa con catetere è quello di distruggere il tessuto miocardico erogando energia elettrica tramite elettrodi posti su di un catetere posizionato vicino a un'area del miocardio integralmente correlata all'insorgenza o al mantenimento di un'aritmia. Per tachicardie con apparente origine focale (ad es. attività automatica, triggerata o microrientro), il target è il focus stesso. Nelle tachicardie atriali e ventricolari macro-rientanti, normalmente tessuto cicatrizzato non eccitabile separa i filamenti di miocardio rimanente e i fronti dell'onda si propagano intorno a tali cicatrici. Il bersaglio dell'ablazione è una piccola porzione di miocardio tra le aree non eccitabili (ad es. una cicatrice o l'anulus di una valvola; Fig. 37.3). La prima procedura di ablazione transcateretere è stata eseguita utilizzando uno shock a corrente continua, ma questa fonte di energia è stata soppiantata dall'energia a radiofrequenza (RF), che è erogata da un generatore esterno e distrugge il tessuto per mezzo di una produzione controllata di calore.²⁷ Sono state usate, ma non frequentemente, fonti di energia laser e a microonde; l'ablazione con catetere criotermico è stata approvata per l'uso nell'uomo. Una volta identificato il tessuto bersaglio al SEF, la punta del catetere ablatore viene portata a contatto con questo tessuto. Dopo aver raggiunto uno stabile posizionamento del catetere e dopo aver effettuato registrazioni adeguate, la RF è erogata tra la punta del catetere e un elettrodo indifferente, generalmente un dispositivo tipo piastra da elettrobisturi posto sulla cute della coscia del paziente. Dato che le energie nella porzione RF dello spettro elettromagnetico sono scarsamente condotte dal tessuto cardiaco, l'energia a RF, di fatto, causa un riscaldamento resistivo delle cellule nelle strette vicinanze dell'estremità del catetere (cioè, queste cellule trasducono l'energia elettrica in energia termica). Quando la temperatura del tessuto supera i 50 °C, si verifica un danno cellulare irreversibile con la morte del

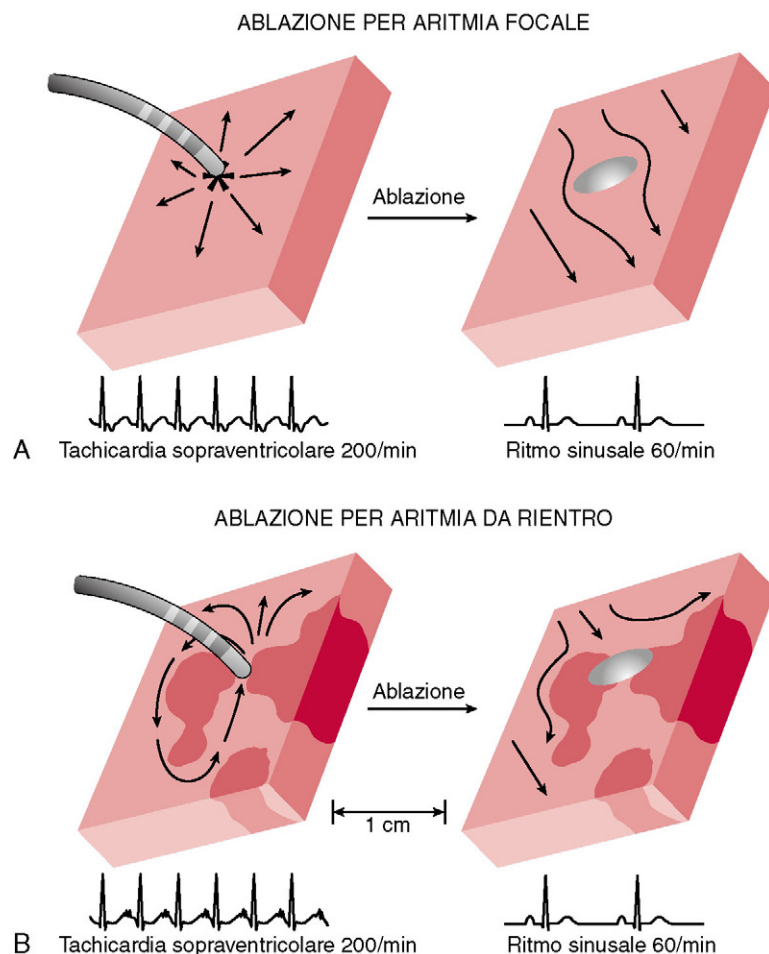


FIGURA 37.3 Strategie di ablazione con catetere. **A.** Tachicardia focale. Sulla sinistra, la TSV è causata da un focus atriale, con l'attivazione che emana in tutte le direzioni. L'ablazione del focus (a destra) elimina l'aritmia con un disturbo minimo dell'attivazione normale. **B.** TSV macroreentrante nel sito di un danno atriale precedente, con formazione di cicatrice. Nel corso della TSV (a sinistra) un fronte d'onda circola intorno ad un'area cicatrizzata e attraverso uno stretto istmo tra quest'ultima e un'altra area cicatrizzata. Un'ablazione in questa sede critica (a destra) previene un ulteriore rientro.

tessuto miocardico. Un fronte espansivo di calore si propaga dalla zona di riscaldamento resistivo mentre continua l'erogazione di RF, determinando una lesione di forma quasi emisferica omogenea di necrosi coagulativa per un diametro di 3-5 mm (**Fig. 37.4**).

Il riscaldamento RF-indotto di tessuto con caratteristiche di automatismo intrinseco (ad es. fascio di His, focolai automatici di tachicardie), determina un'accelerazione iniziale del ritmo, mentre l'erogazione di RF durante un'aritmia da rientro causa solitamente un rallentamento e l'interruzione dell'aritmia stessa. Nella maggior parte dei casi, l'erogazione di RF è indolore, benché l'ablazione di tessuto atriale o di tessuto ventricolare destro possa risultare fastidiosa per alcuni pazienti.

ABLAZIONE CON RF CON CATETERE A PUNTA RAFFREDDATA. Vi sono situazioni in cui il catetere può essere posizionato nella sede corretta, ma l'energia convenzionale erogata con RF è incapace di eliminare la tachicardia. In alcuni di questi casi, l'ammontare del danno, sia in profondità sia in larghezza, causata dalle RF è inadeguato. Usando RF standard, l'erogazione d'energia è di solito regolata per mantenere una temperatura prestabilita dell'estremità del catetere (tipicamente 55-70 °C). Temperature dell'estremità maggiori di 90 °C sono associate a coagulazione di elementi del sangue sull'elettrodo, il che preclude la possibilità di erogare ulteriore energia e potrebbe anche causare un distacco del coagulo e una embolia. Raffreddando l'estremità del catetere, sia mediante una circolazione interna di liquido sia con infusione continua di liquido attraverso piccoli fori nella punta dell'elettrodo, è possibile prevenire un eccessivo riscaldamento della punta ed erogare

una maggiore energia, creando così lesioni di maggiori dimensioni aumentando potenzialmente l'efficacia.

L'ablazione tramite cateteri con punta irrigata è stata usata con buon vantaggio nei casi in cui il catetere da ablazione standard (estremità di 4 mm) ha fallito, e anche come terapia primaria nel flutter atriale e TV associata a patologia cardiaca strutturale, in cui un'ulteriore lesione su aree già danneggiate non è pericolosa e può essere necessaria per raggiungere gli effetti desiderati.²⁸

La crioablazione con catetere causa un danno tissutale per congelamento delle strutture cellulari. Il protossido di azoto viene erogato alla punta del catetere, dove può gorgogliare, raffreddando la punta dell'elettrodo, dopo di che il gas è convogliato indietro alla console di erogazione. La temperatura della punta del catetere può essere regolata, raffreddando fino a -80 °C.

Il raffreddamento a 0 °C provoca una perdita funzionale reversibile e può essere usato come test diagnostico (cioè, interruzione di una tachicardia quando il catetere è in contatto con un gruppo di cellule critiche per la sua perpetuazione). La punta del catetere può essere raffreddata più profondamente per causare lesioni permanenti e quindi trattare l'aritmia. La crioablazione sembra causare minori danni endocardici delle RF e può quindi generare un minor rischio di tromboembolia successiva all'ablazione oltre a minori possibilità di danno esofageo con l'ablazione della fibrillazione atriale.²⁹

Ablazione con catetere a radiofrequenza di vie accessorie

LOCALIZZAZIONE DELLE VIE. La sicurezza, l'efficacia e il rapporto costo-beneficio dell'ablazione con RF di una via accessoria AV hanno reso l'ablazione il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti adulti e per molti pazienti pediatrici con tachicardie da rientro AV (TRAV) o flutter/fibrillazione atriale associati a una risposta ventricolare rapida attraverso la via accessoria (**Cap. 39**). La dimensione della lesione, se la RF è erogata in un cuore immaturo, può aumentare quando questo cresce; tuttavia, ciò non sembra causare problemi successivamente alla crescita.

Un SEF è eseguito preventivamente per stabilire se la via accessoria è parte del circuito della tachicardia o è capace di determinare una conduzione AV rapida nel corso della fibrillazione atriale e al fine di localizzare la via accessoria, il sito ottimale per ablazione. Le vie accessorie possono essere localizzate nella parte destra o sinistra della parete libera o del setto del cuore (**Fig. 37.5**). Le vie accessorie settali sono ulteriormente classificate come superoparasettali, mediosettali e posteroseptali. Le vie classificate come posteroseptali sono localizzate posteriormente al corpo fibroso centrale entro il cosiddetto spazio piramidale, che è delimitato dal processo posteriore-superiore del ventricolo sinistro e dal versante infero mediale di entrambi gli atri. Le vie superoparasettali si trovano nelle vicinanze del fascio di His e il potenziale di attivazione di una via accessoria, così come il potenziale del fascio di His possono essere registrati simultaneamente attraverso un catetere posizionato nella regione del fascio di His. Le vie mediosettali sono vicine al nodo AV e possono normalmente subire un'ablazione da destra; raramente si necessita di un approccio atriale sinistro. Le vie posteroseptali destre si

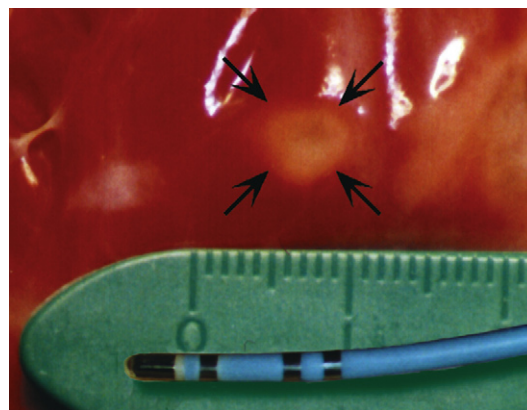


FIGURA 37.4 Lesione da radiofrequenza nel miocardio ventricolare umano (cuore espantato al momento del trapianto). Era stata eseguita un'applicazione di 30 secondi di energia nella sede indicata dalle frecce usando la punta del catetere mostrato. Il diametro della lesione è di 5 mm e ha un contorno ben definito. Una depressione centrale nella lesione deriva dalla parziale essiccazione del tessuto.

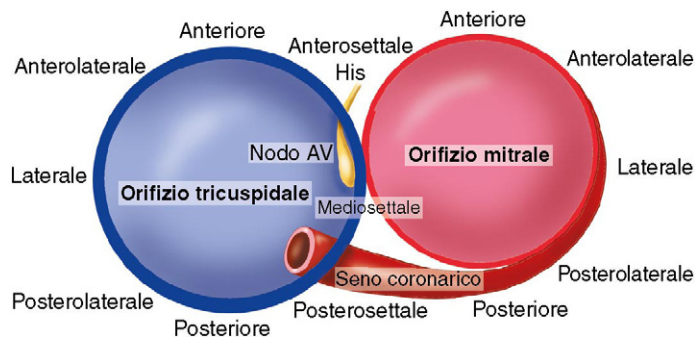


FIGURA 37.5 Posizione delle vie accessorie per regione anatomica. Gli anelli valvolari tricuspidale e mitralico sono disegnati in una proiezione anteriore obliqua sinistra. Sono mostrate le localizzazioni del seno coronarico, del nodo AV e del fascio di His. Vie accessorie possono connettere il miocardio atriale a quello ventricolare in ognuna delle regioni mostrate.

inseriscono lungo l'anello tricuspidale nelle vicinanze dell'ostio del seno coronarico, mentre le vie posterosettali sinistre sono più in profondità nel seno coronarico e possono essere localizzate in una sede subepicardica intorno al seno coronarico prossimale, in una vena cardiaca media o nel diverticolo del seno coronarico o in sede subendocardica, lungo il versante ventricolare dell'anulus mitralico.

Le vie accessorie di tutte le sedi e in tutti i gruppi di età possono essere ablate con successo. Vie anomale multiple si riscontrano nel 5% circa dei pazienti. Occasionalmente, le vie a localizzazione epicardica sono più facili da raggiungere dall'interno del seno coronarico. Raramente, vie accessorie possono connettere un'auricola atriale con l'adiacente epicardio ventricolare, 2 cm o più dal solco AV.

SITO DELL'ABLAZIONE. Il sito ottimale per l'ablazione può essere localizzato per mezzo di registrazioni dirette della via anomala (**Fig. 37.6**), sebbene deflessioni che mimano i potenziali delle vie accessorie possano essere registrate in altre sedi.

Il sito di inserzione ventricolare può essere determinato individuando la sede dell'inizio più precoce del ventricologramma in rapporto all'inizio dell'onda delta. Altri utili elementi sono le registrazioni unipolari non filtrate che registrano un'onda QS e il più breve tempo di conduzione durante una massima pre-eccitazione. Un ampio potenziale ventricolare, sincrono con l'inizio dell'onda delta, può rappresentare un sito bersaglio nella pre-eccitazione sinistra, mentre si può trovare un'eccitazione ventricolare precoce in rapporto all'onda delta per la pre-eccitazione destra.

L'inserzione in sede atriale di vie manifeste o occulte (cioè, un'onda delta rispettivamente presente o assente) può essere identificata localizzando il sito che mostra l'attivazione atriale più precoce durante conduzione retrograda attraverso una via accessoria. Per determinare la sede ottimale, sono state inoltre utilizzate l'interruzione meccanica riproducibile della conduzione di una via accessoria durante la manipolazione con catetere e la stimolazione sottosoglia. In ogni caso, si devono evitare i traumi accidentali da catetere, poiché possono nascondere il reale obiettivo per periodi prolungati. La via della parete libera destra e quella supero-parasettale sono particolarmente soggette a trauma provocato da catetere.

Le vie accessorie sinistre sovente attraversano obliquamente l'anulus mitralico. Di conseguenza, il più precoce sito di attivazione atriale retrograda e quello di più precoce attivazione ventricolare anterograda non giacciono sullo stesso piano del solco AV. L'identificazione del sito dell'attivazione atriale più precoce si fa generalmente in corso di una TRAV ortodromica oppure nel corso della stimolazione ventricolare relativamente veloce, così che la conduzione retrograda, che passa attraverso il nodo AV, non maschera la sede dell'attivazione atriale precoce.

I siti di un'ablazione efficace devono mostrare caratteristiche fluoroscopiche ed elettriche stabili. Durante il ritmo sinusale, l'attivazione ventricolare locale nel sito di ablazione efficace precede l'inizio dell'onda delta dell'ECG di 10-35 millisecondi; durante la TRAV ortodromica, l'intervallo tra l'inizio dell'attivazione ventricolare in ogni derivazione e l'attivazione atriale locale è di solito di 70-90 millisecondi (si veda Fig. 37.5). Quando vengono utilizzati cateteri di ablazione per la misurazione della temperatura, un aumento stabile della temperatura della punta del catetere è un'indicazione utile della stabilità del catetere stesso e di un adeguato contatto tra l'elettrodo e il tessuto. In queste condizioni, la temperatura supera generalmente i 50 °C. Gli approcci retrogrado transaortico e transettale sono stati utilizzati con uguale successo per l'ablazione di vie accessorie situate lungo l'anulus mitralico. Un SEF di routine eseguito

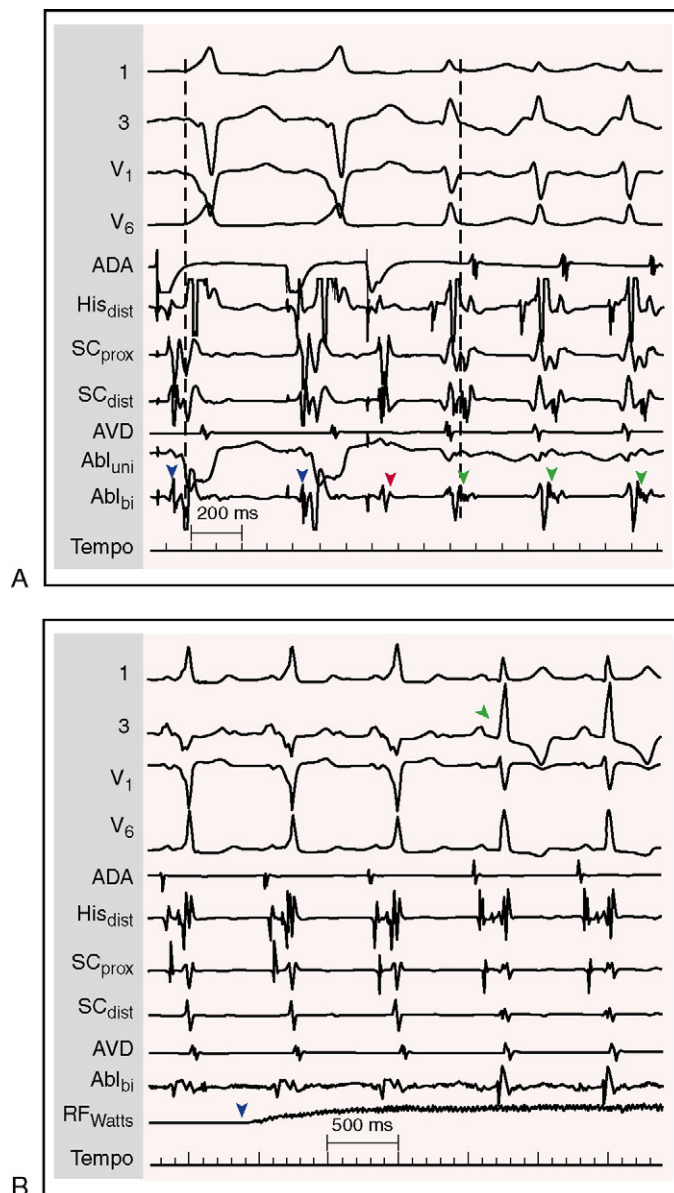


FIGURA 37.6 Sindrome di Wolff-Parkinson-White. Sono mostrate derivazioni di ECG di superficie 1, 3, V₁ e V₆ insieme a registrazioni intracardiache dall'atrio destro alto (ADA), dalla regione distale del fascio di His (His_{dist}), dal seno coronarico prossimale (SC_{prox}) e distale (SC_{dist}), dall'apice del ventricolo destro (AVD) e gli elettrodi unipolare (Abl_{uni}) e bipolare (Abl_{bi}) del catetere ablatore. Sono anche mostrate le potenze di radiofrequenza in watt (RF_{Watts}). **A.** Due battiti di pacing atriale sono condotti lungo la via accessoria (punte di frecce blu nella registrazione da Abl_{bi}, dalla sede della via accessoria) che provocano un'onda delta sull'elettrocardiogramma; uno stimolo atriale prematuro (centro) incontra la via accessoria in stato di refrattarietà (punte di freccia rossa) conducendo quindi lungo il nodo AV e il fascio di His, determinando un complesso QRS stretto e dando inizio a un episodio di tachicardia AV da rientro. Dopo ogni complesso QRS stretto vi è una deflessione atriale, la cui porzione più precoce è registrata nel sito di ablazione (punte di frecce verdi). **B.** L'ablazione di questa via è effettuata erogando energia a RF dalla punta del catetere ablatore. La freccia blu indica l'inizio della erogazione di RF; dopo due complessi QRS, l'onda delta viene bruscamente persa (punta di freccia verde in derivazione 3) a causa dell'eliminazione della conduzione lungo la via accessoria.

diverse settimane dopo la procedura non è generalmente indicato, ma può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano recidive di onde delta o sintomi di tachicardia. La crioablazione transcateretere può essere utile in pazienti con le vie accessorie settali (localizzate vicino nodo AV o al fascio di His). Con questo sistema, la punta del catetere e il tessuto vicino possono essere reversibilmente raffreddati per testare un sito potenziale. Se la conduzione attraverso una via accessoria non

riesce mentre è conservata la normale conduzione AV, si esegue un maggior raffreddamento nel sito per completare l'ablazione. Se, tuttavia la conduzione AV normale peggiora, è quasi sempre possibile evitare un danno permanente consentendo velocemente al catetere di riscaldarsi.

Le vie accessorie atriofascicolari presentano connessioni costituite da una porzione prossimale, responsabile del ritardo di conduzione e della conduzione decrementale, e un lungo segmento distale situato lungo la superficie endocardica della parete libera del ventricolo destro con proprietà elettrofisiologiche simili a quelle della branca destra. La porzione distale della via accessoria atriofascicolare destra può inserirsi nella regione apicale della parete libera del ventricolo destro a stretto contatto con la parte distale della branca destra, con la quale può essere in realtà fusa. Le vie accessorie atriofascicolari destre possono rappresentare una duplicazione del sistema di conduzione AV e possono essere localizzate per l'ablazione tramite la registrazione dei potenziali della componente distale rapida di conduzione, che attraversa l'anulus tricuspideale (analogo al fascio di His) e che si estende fino alla regione apicale della parete libera del ventricolo destro. L'ablazione in questa posizione dell'anulus normalmente ha buoni risultati; queste vie sono molto sensibili al trauma da catetere e l'operatore deve prestare particolare attenzione per evitare che tale trauma si verifichi.

Indicazioni

L'ablazione delle vie accessorie è indicata in pazienti con TRAV sintomatiche resistenti ai farmaci antiaritmici o in caso di inefficacia o mancata compliance del paziente alla terapia farmacologica a lungo termine. È altresì indicata nei pazienti con FA, o altre tachiaritmie atriali, e una rapida risposta ventricolare attraverso la via accessoria, quando la tachicardia è farmaco-resistente o nel caso di scarsa tolleranza o mancata compliance del paziente alla terapia farmacologica a lungo termine. Tra gli altri candidati potenziali, quelli elencati di seguito: (1) pazienti con TRAV o FA con rapida risposta ventricolare identificati durante un SEF fatto per un'altra aritmia; (2) pazienti asintomatici con pre-eccitazione ventricolare il cui stile di vita, la professione, importanti attività lavorative, l'assicurabilità, lo stato mentale o la sicurezza pubblica sono messi in pericolo da tachicardie spontanee o dalla presenza di anomalie elettrocardiografiche; (3) pazienti con fibrillazione atriale e con risposta ventricolare controllata dalla via anomala; (4) pazienti con anamnesi familiari di morte cardiaca improvvisa. Resta da chiarire se tutti i pazienti con vie accessorie hanno bisogno del trattamento; tuttavia, l'ablazione mostra una percentuale talmente alta di successo e una bassa incidenza di complicanze che nella maggior parte dei centri i pazienti che necessitano di qualsiasi tipo di terapia sono stati reclutati per l'ablazione transcateretere.

Risultati

Al momento, se effettuata da un operatore con esperienza, il tasso di successo dell'ablazione per vie accessorie è superiore al 95% (leggermente inferiore per le vie della parete libera destra, nelle quali il contatto stabile tra catetere e tessuto è più problematico), con un tasso di ricorrenza del 2% dopo una procedura apparentemente riuscita. Il tasso di complicanze è dell'1-2%, e queste includono sanguinamento, danno vascolare, perforazione miocardica con tamponne cardiaco, danno valvolare, ictus e infarto miocardico. Il blocco cardiaco si verifica in meno del 3% delle vie settali. Il decesso causato dalla procedura è molto raro.

MODIFICAZIONI CON CATETERE A RADIOFREQUENZA DEL NODO AV PER LE TACHICARDIE DA RIENTRO NODALE.

Il rientro del nodo AV è una causa comune di episodi di TSV (Capp. 35 e 39). Nonostante le controversie ancora esistenti riguardo la natura esatta del circuito della tachicardia, molte prove indicano che sono coinvolte due vie nella regione del nodo AV, una con conduzione relativamente veloce ma con lunga refrattarietà, l'altra con refrattarietà più breve, ma conduzione più lenta. I PAC possono incontrare la refrattarietà nella via rapida, condurre lungo la via lenta e rientrare nella via rapida per via retrograda, dando inizio a una TSV reciprocante nel nodo AV (Fig. 37.7). Sebbene questa sia la presentazione più comune del rientro nel nodo AV, alcuni pazienti presentano quella che sembra essere una propagazione

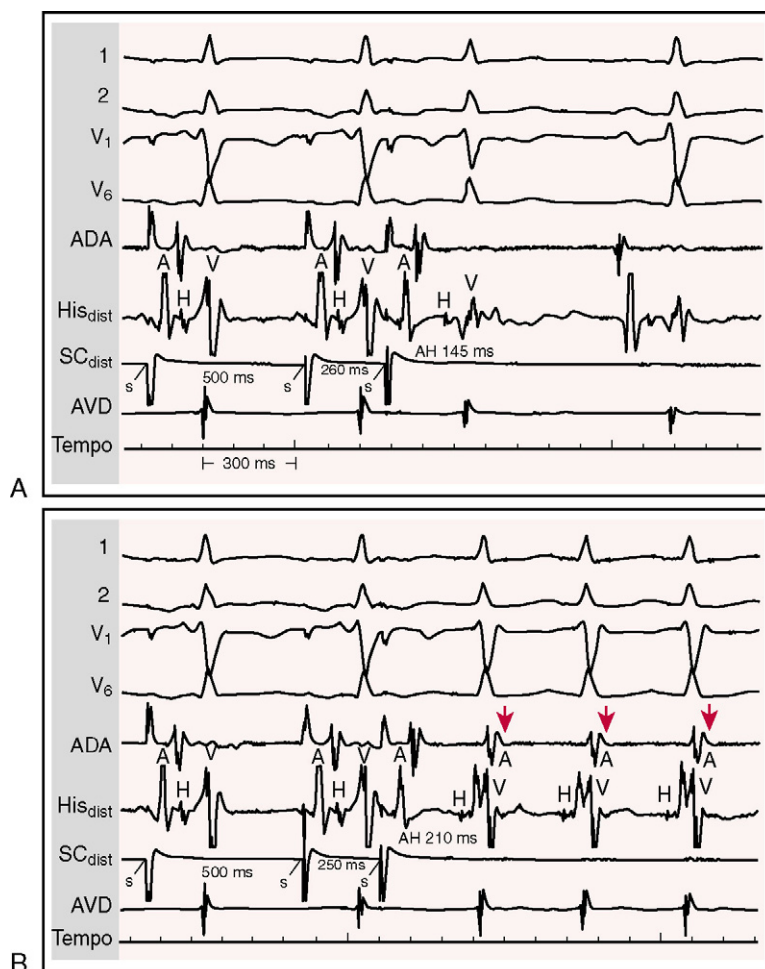


FIGURA 37.7 Rientro del nodo AV. **A.** Due complessi atriali stimolati dal seno coronarico (SC) sono seguiti da uno stimolo atriale prematuro con intervallo di accoppiamento di 260 millisecondi, determinando un intervallo A-H di 145 millisecondi. **B.** La stessa stimolazione atriale è seguita da un extrastimolo atriale di 10 millisecondi più precoce di prima (250 millisecondi). Ne risulta un marcato aumento dell'intervallo A-H fino a 210 millisecondi, dopo il quale segue una tachicardia di rientro nel nodo AV, poiché l'extrastimolo incontra un blocco nella via "rapida" del nodo AV, conduce sulla via "lenta" e quindi torna indietro lungo la via veloce in modo ripetitivo. Le frecce rosse indicano elettrogrammi atriali coincidenti con i complessi QRS, caratteristici del più comune tipo di rientro del nodo AV. Sigle come nelle figure precedenti.

in questo circuito nella direzione opposta (rapida anterograda, lenta retrograda) e altri una varietà "lenta-lenta". Sono stati descritti altri tipi molto meno comuni. Due o più di queste varianti possono coesistere nello stesso paziente (Fig. 37.8).

ABLAZIONE DELLA VIA RAPIDA. L'ablazione può essere eseguita per annullare la conduzione nella via rapida o in quella lenta. Allo stato attuale, l'ablazione della via rapida è realizzata solo raramente perché si associa a un prolungato intervallo PR, una più alta percentuale di recidive (10-15%) e a un rischio di blocco AV completo lievemente maggiore (2-5%) rispetto all'ablazione di una via lenta. Una rara circostanza in cui si può preferire l'ablazione della via rapida è quella di pazienti che hanno un intervallo PR fortemente prolungato a riposo e assenza di segni di conduzione anterograda di una via rapida. In questi casi, l'ablazione della via anterograda lenta può produrre un blocco AV completo, mentre l'ablazione della via rapida retrograda può eliminare la TSV senza alterare la conduzione AV.

ABLAZIONE DELLA VIA LENTA. La via lenta può essere individuata mediante mappaggio della regione posteromediale dell'anello tricuspideale vicino all'ostio del seno coronarico. Si ottengono registrazioni di elettrogrammi con un rapporto atriogramma/ventricologramma inferiore a 0,5 e con o un elettrogramma atriale frammentato o una registrazione di un possibile potenziale della via lenta. Quando si usa un approccio anatomico, le sedi sono selezionate fluoroscopicamente. Una singola applicazione RF è sufficiente nella maggior parte dei casi, ma in altri possono essere necessarie lesioni RF seriali, a cominciare dal sito più posteriore (vicino all'ostio del seno coronarico) e procedendo verso i siti più anteriori (più vicino al sito di

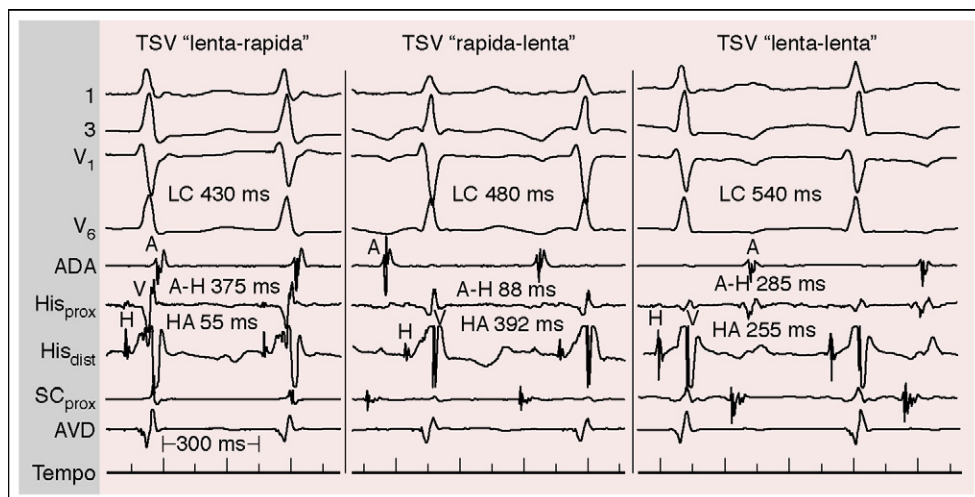


FIGURA 37.8 Tre varianti di TSV reciprocante nel nodo AV nello stesso paziente. **Riquadro a sinistra.** Tipo più comune di TSV del nodo AV (via anterograda lenta, retrograda rapida); l'attivazione atriale coincide con l'attivazione ventricolare. **Riquadro al centro.** Rientro del nodo AV "atipico", con conduzione attraverso una via anterograda rapida e conduzione retrograda lungo una via lenta. **Riquadro a destra.** Varietà rara caratterizzata da conduzione anterograda lungo una via lenta e retrograda lungo una seconda via lenta. Notare la somiglianza delle sequenze di attivazione atriale nelle ultime due (seno coronarico prima dell'atrio destro), differenti da quella di rientro del nodo AV lento-rapido (attivazione del seno coronarico e atrio destro quasi simultanea). Notare anche i differenti rapporti P-QRS, da attivazione simultanea (sinistra, breve intervallo RP) con onda P davanti a QRS (in mezzo, lungo intervallo RP) e con onda P a metà strada nel ciclo cardiaco (destra). Sigle come nelle figure precedenti. LC = lunghezza del ciclo.

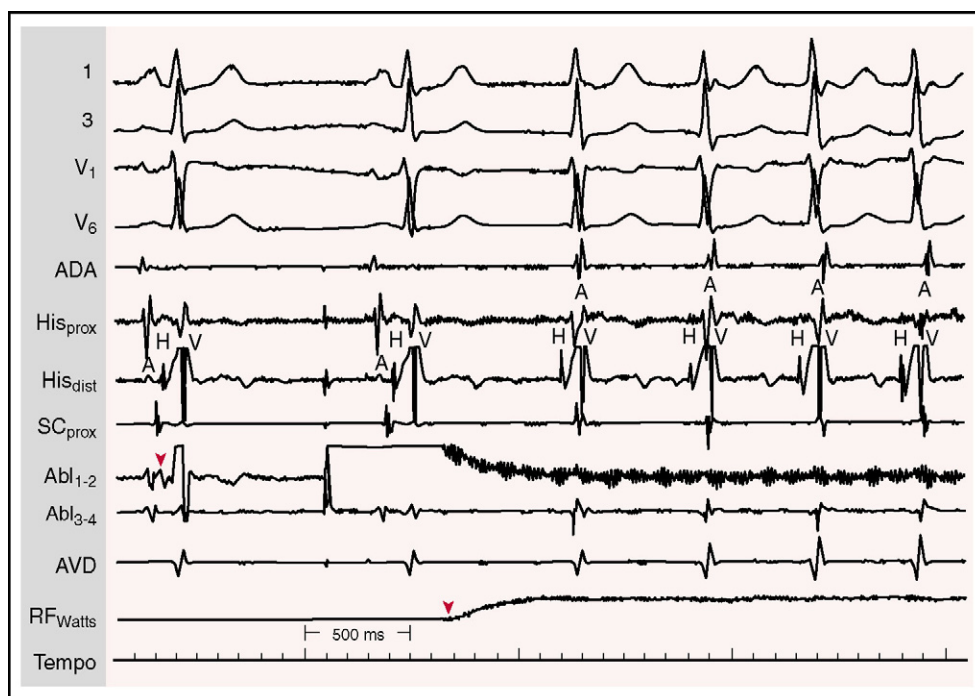


FIGURA 37.9 Modificazione della via lenta del nodo AV per la terapia della TSV da rientro del nodo AV. La registrazione del catetere ablatore (freccia in Abl₁₋₂) mostra una deflessione frazionata tra componenti di elettrogrammi atriale e ventricolare; ciò può rappresentare la deflessione della via lenta del nodo AV (ma non la deflessione del fascio di His, che è invece registrata da un catetere separato distante 15 mm). Poco dopo l'inizio dell'erogazione della radiofrequenza (punta di freccia in RF_{Watts}), parte un ritmo giunzionale accelerato che gradualmente accelera ulteriormente. La conduzione retrograda è presente durante il ritmo giunzionale. Abl₃₋₄ = registrazione dall'elettrodo prossimale del catetere ablatore. Sigle come nelle figure precedenti.

registrazione del fascio di His). Un ritmo giunzionale accelerato (**Fig. 37.9**) si manifesta generalmente quando l'energia della RF è applicata a una sede che indurrà l'eliminazione efficace della TSV. Le percentuali di successo con l'approccio anatomico o con mappaggio elettrografico sono equivalenti e il più delle volte sono utilizzati entrambi, comportando tassi di successo intorno al 100%, con meno dell'1% di possibilità di blocco cardiaco completo. Per la terapia della TRNAV è stata usata con risultati eccellenti la crioablazione transcateretere.

L'ablazione della via lenta provoca un incremento nella durata del ciclo di blocco AV anterogrado e dell'ERP del nodo AV senza che si verifichi una modificazione dell'intervallo A-H o delle proprietà di conduzione retrograda del nodo AV. I pazienti in cui la conduzione della via lenta è completamente eliminata non presentano quasi mai recidive di TSV; circa il 40% dei pazienti può avere evidenze di una residua funzionalità della via lenta dopo l'eliminazione efficace di una TRNAV sostenuta, in genere manifestata come doppia fisiologia del nodo AV ed eco singolo del nodo AV durante l'extrastimolazione atriale. L'obiettivo più sicuro nell'ablazione della via lenta è l'eliminazione della TRNAV sostenuta, con o senza infusione di isoproterenolo.

Le recidive di TRNAV si verificano in circa il 5% dei pazienti dopo l'ablazione della via lenta. In alcuni pazienti, la ERP della via rapida diminuisce dopo l'ablazione della via lenta, probabilmente a causa dell'interazione elettrotonica tra le due vie. Forme atipiche di rientro possono manifestarsi dopo l'ablazione, così come una denervazione parasimpatica apparente, che determina una tachicardia sinusale inappropriata.

Allo stato attuale, l'approccio della via lenta è il metodo preferito per l'ablazione della TRNAV tipica. L'ablazione della via lenta è un metodo sicuro ed efficace anche per trattare le forme di TRNAV atipiche. Nei pazienti con TRNAV sottoposti ad ablazione della via lenta, la presenza di ectopie giunzionali durante l'applicazione dell'energia a RF è un indicatore sensibile ma non specifico di ablazione efficace, che si verifica nelle lesioni più lunghe nei siti bersaglio efficaci più che nei siti inefficaci. Una conduzione ventricoloatriale è probabile durante l'ectopia giunzionale e una scarsa conduzione ventricoloatriale o un vero blocco è predittivo di un blocco AV anterogrado. Il ritmo giunzionale ectopico è dovuto a riscaldamento del nodo AV e non si verifica con la crioablazione.

Indicazioni

L'ablazione con catetere RF per una TRNAV può essere presa in considerazione in pazienti con TRNAV sostenute recidivanti e sintomatiche, resistenti ai farmaci o in caso di intolleranza o mancata compliance del paziente a una terapia farmacologica a lungo termine. Tale procedura può essere inoltre presa in considerazione nei pazienti in cui la TRNAV sostenuta viene identificata durante il SEF o durante l'ablazione transcateretere di un'altra aritmia oppure quando si rileva una doppia via accessoria fisiologica del nodo AV e i tentativi di echi atriali in assenza di TRNAV durante il SEF in pazienti clinicamente sospetti per TRNAV.

Risultati

La maggior parte dei centri attualmente pratica l'ablazione della via lenta, con un tasso di successo della procedura del 98%,

una frequenza di recidiva inferiore al 2% e un'incidenza di blocco cardiaco che richiede elettrostimolazione permanente inferiore all'1%.

TACHICARDIA GIUNZIONALE ECTOPICA. La tachicardia giunzionale ectopica è una rara forma di TSV in cui l'ECG ricorda quello della TRNAV ma se ne differenzia per il fatto che (1) il meccanismo è automatico, non di rientro, e (2) l'atrio è chiaramente non coinvolto

nella tachicardia. Questo disturbo è di più comune riscontro nei soggetti giovani e sani, nelle donne più spesso che negli uomini ed è abitualmente catecolamina-dipendente. L'ablazione trans catetere deve essere effettuata vicino al fascio di His e il rischio di blocco cardiaco che richiede l'impianto del pacemaker supera il 5%.

ABLAZIONE CON CATETERE A RADIOFREQUENZA DI ARITMIE CORRELATE CON IL NODO SINUSALE. Il rientro nel o intorno al nodo del seno è una aritmia rara, caratterizzata da episodi di tachicardia con un'onda P identica a quella sinusale, solitamente con un intervallo PR più lungo che nel seno, nelle tachicardie sinusali fisiologiche, l'intervallo PR rimane normale o si accorcia per effetto delle catecolamine sul nodo AV e sul nodo del seno. La RF è applicata nella regione del nodo del seno nelle sedi di attivazione precoce, prima dell'inizio dell'onda P, finché la tachicardia non si interrompe.

La tachicardia sinusale inappropriata è una sindrome caratterizzata da alte frequenze sinusali da sforzo e a riposo. I pazienti lamentano palpitazioni durante tutto il giorno che correlano con frequenze sinusali inappropriatamente alte. Possono non rispondere bene alla terapia con β -bloccanti sia per mancanza degli effetti desiderati sia per comparsa di effetti collaterali. Quando l'area del nodo del seno deve essere ablatata, essa può essere identificata sia anatomicamente sia con metodica elettrofisiologica e le lesioni di ablazione sono di solito poste tra la vena cava superiore e la cresta terminale nei siti di attivazione atriale precoce. L'ecocardiografia intracardiaca può essere utile per delineare l'anatomia e il posizionamento del catetere per l'ablazione. L'isoproterenolo può essere utile nel "forzare" il sito di formazione dell'impulso alle cellule con frequenza di scarica più rapida. Bisogna fare attenzione nell'applicare l'energia RF prima nelle sedi più cefaliche; l'ablazione iniziale effettuata più in là sulla cresta terminale non altera la frequenza atriale, ma può danneggiare le regioni pacemaker supplementari che possono essere necessarie dopo che il nodo del seno è stato eventualmente ablatato.

Indicazioni

L'ablazione transcatetere per una tachicardia da rientro del nodo senoatriale può essere eseguita in pazienti con episodi sintomatici e ricorrenti di TSV sostenuta resistenti ai farmaci o in caso di intolleranza o mancata

compliance del paziente a una terapia farmacologica a lungo termine. I pazienti con tachicardia sinusale inappropriata dovrebbero essere considerati per l'ablazione soltanto dopo chiaro insuccesso della terapia medica dato che i risultati dell'ablazione sono spesso non completamente soddisfacenti. Quando si esegue l'ablazione nella regione del nodo del seno, il paziente deve essere avvertito del rischio di dover installare un pacemaker dopo l'intervento. È anche possibile un danno del nervo frenico.

Risultati

Le tachicardie da rientro del nodo del seno possono essere efficacemente ablate in più del 90% dei candidati. I risultati non sono altrettanto buoni per la tachicardia sinusale inappropriata; nonostante possa essere ottenuto un buon risultato tecnico al momento della procedura, spesso i sintomi persistono per la recidiva di frequenze sinusali rapide (alla frequenza preablazione o quasi) oppure per motivi non aritmici. In alcuni pazienti sono necessarie multiple sessioni di ablazione e il 20% circa alla fine è sottoposto a impianto di pacemaker. Tuttavia, non tutti questi pazienti hanno sollievo dalle palpitazioni malgrado una normale frequenza cardiaca.

ABLAZIONE CON CATETERE A RADIOFREQUENZA DELLA TACHICARDIA ATRIALE (Cap.39). Le TA sono un gruppo eterogeneo di disturbi le cui cause includono una scarica rapida di un focus (tachicardia focale) e il rientro. La prima può verificarsi in qualsiasi soggetto, indipendentemente dalla presenza di anomalie strutturali degli atri, mentre le TA da rientro quasi sempre si verificano nel contesto di atri strutturalmente danneggiati. I sintomi variano da nessuno, nelle TA relativamente rare o lente in pazienti senza malattia cardiaca, alla sincope (TA rapida con funzione cardiaca compromessa) o allo scompenso cardiaco (TA incessante per un periodo di settimane o mesi). Tutte le forme di TA sono trattabili con ablazione transcatetere.

TACHICARDIA ATRIALE FOCALE. Nella TA focale (da foci automatici o triggerati o da microrientro), il mappaggio dell'attivazione è utilizzato per determinare la sede della TA registrando il più precoce inizio dell'attivazione locale. Queste tachicardie si comportano in modo capriccioso e sono in pratica non inducibili al SEF nonostante il paziente lamenti episodi giornalieri multipli nella settimana precedente il SEF. Il 15% dei pazienti può avere focolai multipli atriali. Le sedi tendono a raggrupparsi vicino alle vene polmonari nell'atrio sinistro, in corrispondenza dell'imbocco dell'auricola atriale o lungo la cresta terminale a destra (Figg. 37.10A e 37.11; si veda Fig. 36.15).³⁰ I tempi di

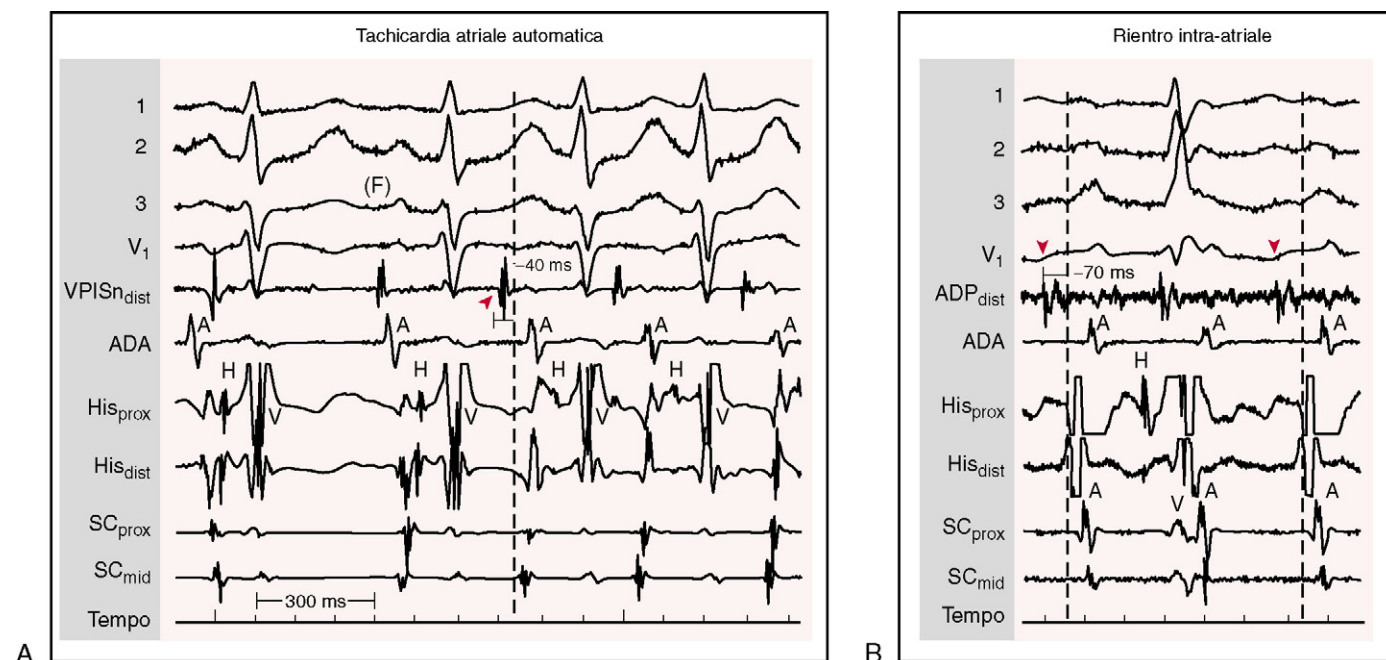


FIGURA 37.10 Tachicardie atriali. **A.** Tachicardia atriale automatica che nasce nella vena polmonare inferiore sinistra (VPI Sn). Un battito sinusale è mostrato a sinistra, seguito da un battito di fusione (F) tra il nodo del seno e l'attivazione della tachicardia. Gli ultimi tre battiti nel riquadro sono di tachicardia atriale. Il catetere ablatore è stato posto entro la VPI Sn ed è stato registrato un potenziale acuto (freccia) 40 millisecondi prima dell'esordio dell'onda P (linea tratteggiata). L'ablazione in questa sede ha interrotto la tachicardia. **B.** Tachicardia da rientro intra-atriale in un paziente che è stato sottoposto a riparazione di un difetto del setto interatriale anni prima. Il catetere ablatore è nella parte posteriore dell'atrio destro (ADP), dove si registra un segnale frammentato. Una parte di questo elettrogramma (freccia) precede l'insorgenza dell'onda P durante la tachicardia (linea tratteggiata) di 70 millisecondi. L'ablazione in questa sede ha interrotto la tachicardia. Sigle come nelle figure precedenti.

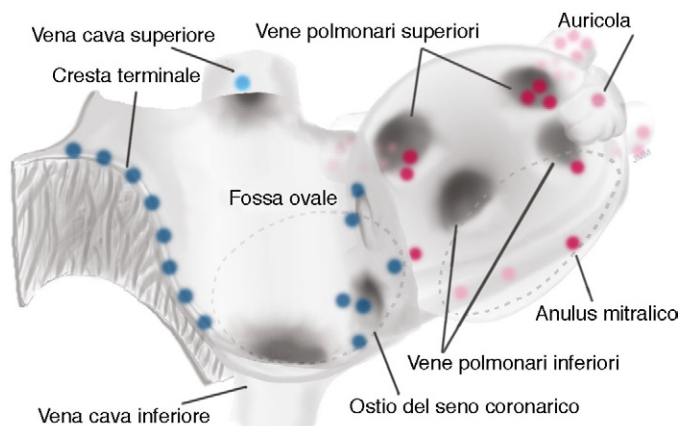


FIGURA 37.11 Localizzazioni delle origini delle tachicardie atriali focali. Gli atri sono mostrati dal davanti con la parete libera atriale destra in trasparenza per mostrare l'interno. Le strutture sono contrassegnate come mostrato; i foci atriali destri sono mostrati in blu, quelli sinistri in rosso.

attivazione di questi siti sono caratteristicamente di soli 15-40 millisecondi prima dell'inizio dell'onda P all'ECG. Si deve fare attenzione a evitare un involontario danno al nervo frenico; la sua localizzazione può essere determinata stimolando a elevata corrente nel potenziale sito dell'ablazione, valutando la presenza di contrazione diaframmatica. L'ablazione non deve essere eseguita in un sito in cui si osserva questo fenomeno, se possibile.

TACHICARDIA ATRIALE DA RIENTRO. Come notato, la tachicardia atriale da rientro si riscontra più comunemente nel contesto di una cardiopatia organica, in particolare dopo una precedente chirurgia con incisione atriale (riparazione di cardiopatia congenita quale un difetto del setto interatriale, intervento di Mustard o Senning sulla trasposizione dei grandi vasi o uno dei vari interventi di Fontan per l'atresia della tricuspid e altri disturbi) o una precedente ablazione atriale (ad es. per fibrillazione atriale)³¹. La regione a lenta conduzione è correlata tipicamente alla fine di una cicatrice atriotomica; questa non ha, tuttavia, una localizzazione anatomica costante ma varia da paziente a paziente. Quindi, sono essenziali un'attenta analisi della descrizione dell'intervento e della procedura di ablazione e la mappatura elettrofisiologica. Poiché il rientro si verifica all'interno di un circuito completo, l'attivazione può essere registrata in tutto l'intero ciclo cardiaco. La strategia d'ablazione consiste nell'identificare le regioni con attivazione atriale mesodiastolica durante la tachicardia che possono essere dimostrate essere parte integrante della tachicardia con tecniche di stimolazione (si veda Fig. 37.10B; Fig. 37.12).³² Tali siti sono attraenti bersagli di ablazione perché questi sono composti da relativamente poche cellule (quindi silenzio elettrico all'ECG di superficie in diastole) e sono quindi più facilmente ablati con la classica energia RF rispetto ad altre aree. L'ablazione focale di questi siti può quindi essere eseguita, ma spesso la tachicardia può ancora essere indotta, di solito a una frequenza più bassa, oppure può recidivare dopo la procedura. Dato che queste sedi sono tipicamente localizzate in una zona relativamente ristretta tra l'estremità di una cicatrice o di una pregressa incisione chirurgica e un'altra barriera non conducente (come un'altra cicatrice, l'orifizio cavale o un anello valvolare), un'altra tecnica è di creare una linea di lesioni d'ablazione dalla fine della cicatrice alla barriera elettrica più vicina. Il rientro può essere pertanto prevenuto. Questa tecnica è analoga a quella usata nel trattamento del flutter atriale (si veda oltre). Poiché questi pazienti spesso hanno gravi patologie atriali con isole di tessuto cicatriziale che serve da barriera per ulteriori TA, possono rendersi necessarie tecniche specializzate di mappaggio per localizzare queste aree e connetterle preventivamente con le lesioni d'ablazione per evitare futuri episodi di TA.

Indicazioni

L'ablazione transcateretere per una TA deve essere presa in considerazione in pazienti con episodi ricorrenti e sintomatici di TA sostenuta, resistenti ai farmaci o in caso di intolleranza o mancata compliance del paziente a una terapia farmacologica a lungo termine.

Risultati

Le percentuali di successo dell'ablazione di TA focali sono dell'80-95% e dipendono molto dalla capacità di indurre l'episodio durante un SEF; quando l'episodio può essere instaurato con pacing, isoproterenolo o altri mezzi, la TA può in genere essere ablatata. Le TA da rientro, sebbene indotte più facilmente da un SEF, sono spesso più difficili da eliminare completamente; i tassi iniziali di successo sono elevati (90%) ma la

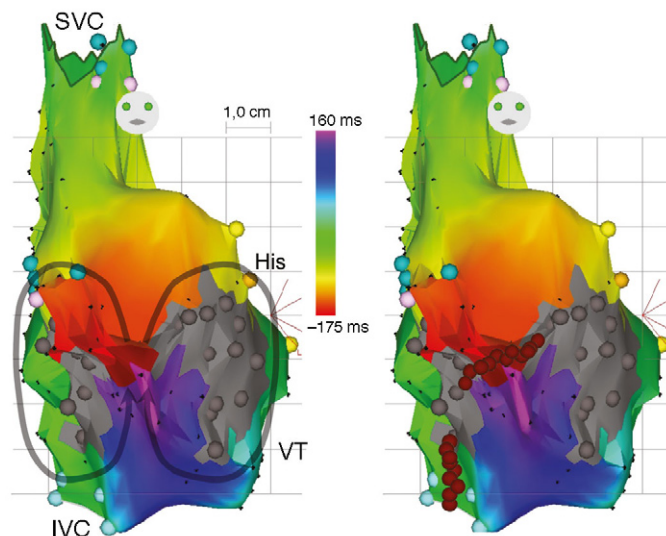


FIGURA 37.12 Tachicardia atriale da rientro. A sinistra, una mappa di attivazione elettroanatomica dell'atrio destro in un paziente con una precedente incisione dell'atrio destro per riparazione di un difetto del setto interatriale. L'area cicatrizzata è mostrata in grigio; le frecce mostrano un doppio circuito di rientro intorno alle cicatrici con una via diastolica comune tra le cicatrici. La barra colorata al centro mostra l'avanzamento dei tempi di attivazione durante la tachicardia atriale (dal rosso al verde, blu e viola). La lunghezza del ciclo della tachicardia (350 millisecondi) è quasi interamente rappresentata nella gamma di colori. A destra, i punti rossi rappresentano i siti di ablazione che collegano le cicatrici (che attraversano la via diastolica) e che collegano una cicatrice alla vena cava inferiore (IVC) per impedire il rientro intorno a tutte le barriere. His = fascio di His; SVC = vena cava superiore; VT = valvola tricuspidale.

recidiva compare in più del 20% dei pazienti e richiede una terapia farmacologica o un'altra procedura di ablazione. Le complicanze, presenti nell'1-2% dei casi, sono la lesione del nervo frenico, il tamponamento cardiaco e il blocco cardiaco (con rare TA perinodali).

ABLAZIONE CON CATERETERE A RADIOFREQUENZA DEL FLUTTER ATRIALE (Cap.39).

Il flutter atriale è definito elettrocardiograficamente (più classicamente, onde a dente di sega negative nelle derivazioni I, II, III e aVF a una frequenza di circa 300 batt/min) o elettrofisiologicamente (una TA rapida, organizzata macro-rientrante, il cui circuito è anatomicamente determinato). Comprendere le vie di rientro per tutte le forme di flutter atriale è essenziale per sviluppare un metodo di ablazione. Il rientro nell'atrio destro, con l'atrio sinistro attivato passivamente, costituisce il meccanismo della variante ECG classica di flutter atriale, con un'attivazione caudocraniale lungo il setto dell'atrio destro e un'attivazione craniocaudale della parete libera dell'atrio destro (Fig. 37.13A). In alcuni casi, esiste una zona di conduzione lenta nella parte bassa dell'atrio destro, delimitata tipicamente dall'anello tricuspidale, dalla vena cava inferiore e dal seno coronarico. In altri casi, la velocità di conduzione è più uniforme attraverso il grande circuito. Il posizionamento di una lesione ablativa tra due barriere anatomiche che attraversano una porzione del circuito necessaria per il mantenimento del rientro, può essere curativo. Tipicamente, questa è a cavallo dell'istmo atriale tra l'orifizio inferiore della vena cava e l'anello della tricuspid (l'istmo cavotricuspidale), un punto relativamente stretto del circuito. Un'ablazione efficace può essere realizzata laddove il fronte d'onda di flutter entra in questa zona nella parte inferolaterale bassa dell'atrio destro, vicino all'atrio destro inferomediale o tra le due sedi. Il sito di erogazione della RF può essere guidato anatomicamente o elettrofisiologicamente. Meno comunemente, la direzione con cui si propaga il fronte d'onda nell'atrio destro è invertita (flutter "in senso orario", che procede cranialmente fino alla parete libera dell'atrio destro e caudalmente lungo il setto, con onde di flutter positive nelle derivazioni inferiori [si veda Fig. 37.13A]). Questa aritmia, chiamata *flutter atriale atipico*, può essere ablatata anche usando le tecniche del flutter atriale tipico. Queste due aritmie costituiscono il flutter istmo cavotricuspidale-dipendente e sono distinte dalle altre aritmie a rapida frequenza atriale che possono avere un aspetto simile all'ECG, ma che utilizzano diversi (e spesso multipli) circuiti nelle altre parti dell'atrio destro o sinistro. L'ablazione può essere più difficile in questi casi, che spesso si verificano nel contesto di una patologia polmonare avanzata oppure di una precedente chirurgia cardiaca o ablazione. Un tema comune in queste complesse aritmie da rientro è la presenza di una zona anatomicamente determinata di inecitabilità attorno alla quale può

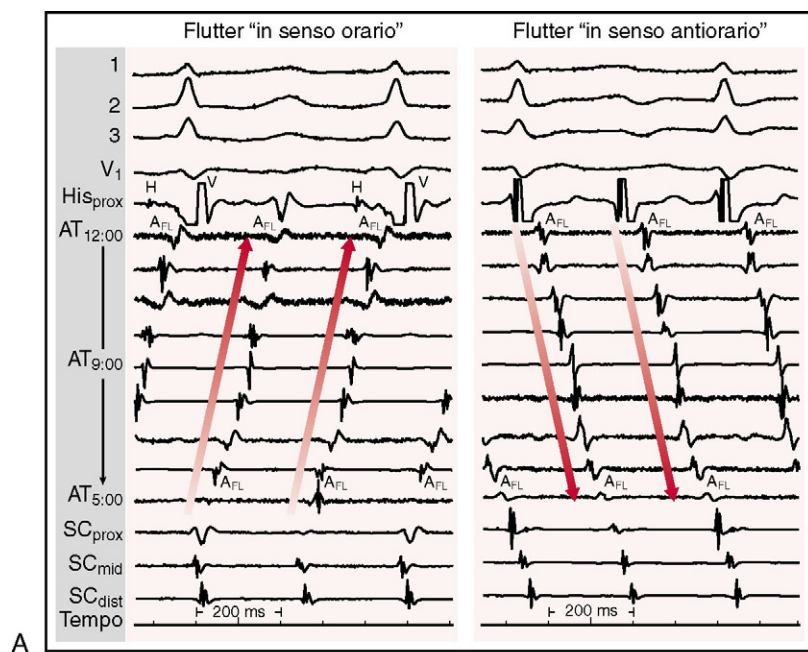
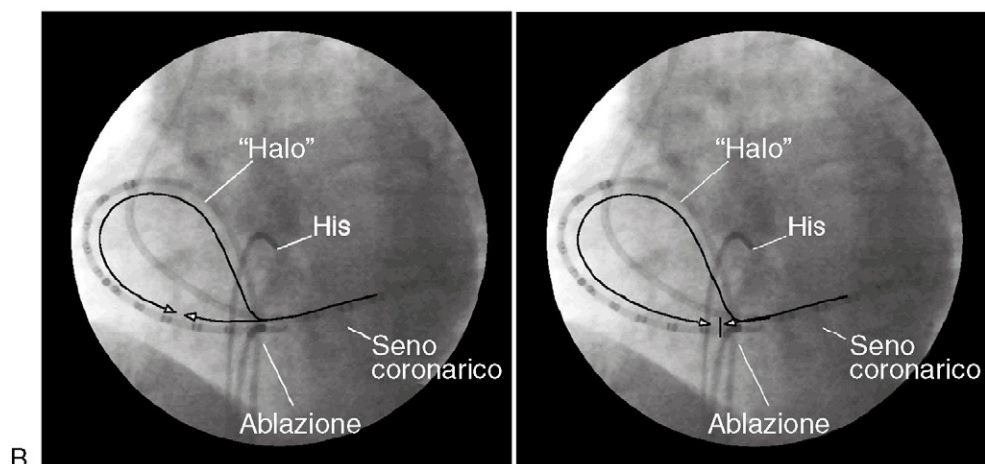
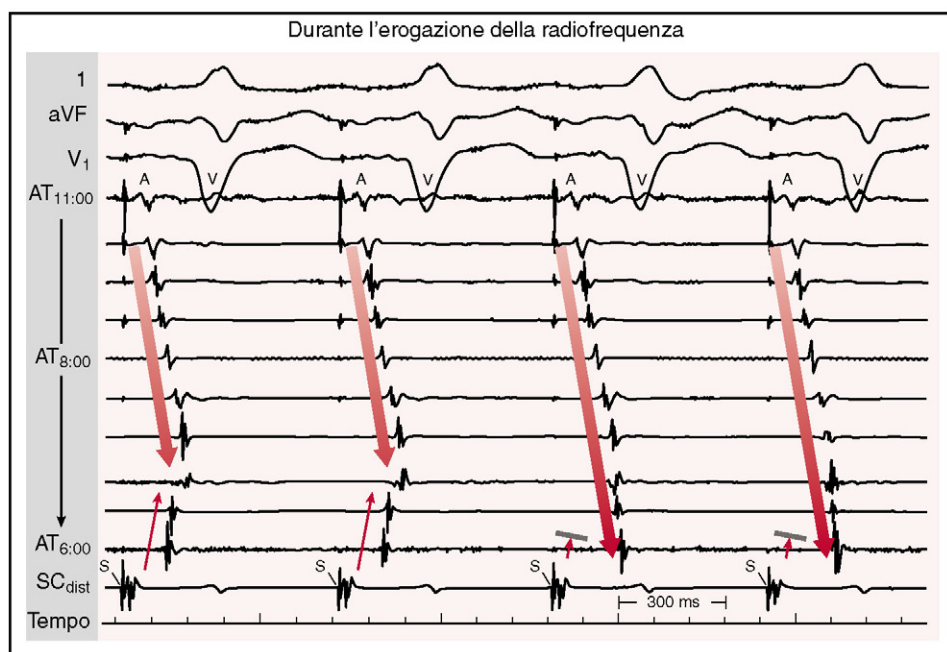


FIGURA 37.13 A. Sono mostrate due forme di flutter atriale nello stesso paziente. Un catetere Halo con 10 paia di elettrodi viene posto sul versante atriale dell'anulus tricuspidale (AT), con siti di registrazione visualizzati dall'apice dell'anulus (12:00) al versante inferomediale (5:00), come mostrato nelle proiezioni fluoroscopiche in (B). A sinistra, il fronte d'onda di attivazione atriale procede in senso orario (freccie) lungo l'anulus, mentre nel riquadro di destra la direzione di propagazione è opposta. **B.** Ablazione dell'istmo di tessuto atriale tra l'anulus della tricuspide e la vena cava inferiore per l'eliminazione del flutter atriale. Sono illustrate le registrazioni dal catetere multipolare posto intorno a gran parte della circonferenza dell'anulus tricuspidalico (si vedano le immagini fluoroscopiche in proiezione obliqua anteriore sinistra). L'ablazione dell'istmo è eseguita durante stimolazione dal seno coronarico. Nei due battiti a sinistra la conduzione atriale procede in due direzioni intorno all'anulus tricuspidalico, come indicato dalle frecce e registrato attraverso il catetere Halo. Nei due battiti a destra l'ablazione ha interrotto la conduzione nel pavimento dell'atrio destro, eliminando una via per la propagazione dell'impulso attraverso l'anulus tricuspidalico. Il catetere Halo ora registra una conduzione che procede in un'unica direzione attraverso l'anulus. Questo riscontro dimostra blocco unidirezionale nell'istmo; il blocco nella direzione opposta può essere dimostrato stimolando da uno degli elettrodi del catetere Halo e osservando una simile assenza di conduzione istmica. (La registrazione del fascio di His nel riquadro a destra si perde a causa del movimento del catetere.)





circolare un fronte di onda elettrica. In tali casi, sono necessarie specifiche tecniche di mappaggio e abilità per effettuare un'ablazione con successo.

Nei pazienti con fibrillazione atriale, un farmaco antiaritmico può rallentare talmente la conduzione intratriale da trasformarla in flutter, pertanto non si osserva più una fibrillazione. In alcuni di questi casi, l'ablazione del flutter atriale, mantenendo il paziente sotto farmaci antiaritmici, previene le recidive di queste aritmie atriali.

L'obiettivo delle procedure di ablazione del flutter atriale consisteva inizialmente nell'interruzione del flutter con l'erogazione di RF seguita dalla non inducibilità dell'aritmia. Tuttavia, utilizzando questi criteri, fino al 30% dei pazienti presentava una recidiva di flutter per assenza di un blocco completo e permanente nell'istmo cavotricuspidale. Negli ultimi anni, l'obiettivo dell'ablazione è cambiato in modo da assicurare una linea di blocco bidirezionale in questa regione con un pacing dai lati opposti dell'istmo (si veda Fig. 37.13B) o tramite l'utilizzo di altre tecniche. Utilizzando questi criteri, i tassi di recidiva sono diminuiti fino a meno del 5%.

Indicazioni

I candidati all'ablazione transcateretere con RF sono i pazienti con episodi ricorrenti di flutter atriale farmacoresistenti, quelli intolleranti ai farmaci o che non desiderano seguire una terapia farmacologica a lungo termine.

Risultati

A prescindere dalla sede del circuito, il flutter atriale può essere ablatato con successo in più del 90% dei casi, sebbene i pazienti con flutter complessi dell'atrio destro o sinistro richiedano procedure più ampie e complesse. Il tasso di recidive è inferiore al 5% tranne che nei pazienti con estesa patologia dell'atrio, nei quali possono svilupparsi nel tempo nuovi circuiti, come nuove aree di ritardo di conduzione e forme di blocco. Le complicanze sono rare e comprendono blocco cardiaco involontario e paralisi del nervo frenico.

ABLAZIONE E MODIFICAZIONE DELLA CONDUZIONE AV PER IL TRATTAMENTO DELLE TACHIAARITMIE ATRIALI.

In alcuni pazienti con elevate frequenze ventricolari malgrado una terapia farmacologica ottimale nel corso di tachiaritmie atriali complesse meno gestibili tramite ablazione, può essere utilizzata l'ablazione con RF per eliminare o modificare la conduzione AV e controllare la frequenza ventricolare. Per ottenere questo risultato, un catetere viene posizionato attraverso la valvola tricuspidale in modo da registrare un piccolo potenziale hisiano insieme ad un ampio segnale atriale. L'energia a RF è applicata finché non compare il blocco AV completo e proseguita per ulteriori 30-60 secondi (Fig. 37.14). Se la conduzione AV non si modifica dopo 15 secondi di ablazione con RF, nonostante un buon contatto, il catetere è riposizionato e il tentativo si ripete. In qualche paziente, tentativi di ablazione con RF utilizzando questo approccio destro non riescono a determinare un blocco cardiaco. Questi pazienti possono sottoporsi a

un approccio attraverso il ventricolo sinistro, con un catetere posizionato lungo la parte posteriore del setto interventricolare subito al di sotto della valvola aortica, per registrare un ampio potenziale hisiano. L'energia è applicata attraverso l'elettrodo del catetere e il patch cutaneo oppure attraverso cateteri situati nel ventricolo sinistro e destro. La percentuale di successo raggiunge quasi il 100%, con ricorrenza della conduzione AV in meno del 5%. Un successivo miglioramento della funzione ventricolare sinistra può derivare sia dal controllo della frequenza ventricolare durante la fibrillazione atriale, sia dalla sospensione dei farmaci per il controllo della frequenza con azione inotropica negativa. Dopo l'ablazione è necessario un pacing AV o ventricolare permanente.

In alcuni casi, la giunzione AV può essere modificata per rallentare la frequenza ventricolare senza produrre un blocco AV completo mediante ablazione effettuata nella regione della via lenta, come descritto per le aritmie da rientro del nodo AV. Con questa tecnica i risultati iniziali sono sufficientemente buoni, mentre i risultati a lungo termine sono meno sistematici. Alcuni pazienti presentano un graduale incremento della frequenza ventricolare quasi ai livelli preablazione, mentre in altri può verificarsi un tardivo blocco cardiaco completo. Ciononostante, questa procedura può essere tentata prima di produrre un blocco AV completo.

Indicazioni

L'ablazione e la modulazione della conduzione AV possono essere prese in considerazione nei seguenti casi: (1) pazienti con tachiaritmie atriali sintomatiche che presentino frequenze ventricolari non adeguatamente controllate, a meno che non sia possibile un'ablazione primaria della tachiaritmia atriale; (2) pazienti simili quando i farmaci non sono tollerati o il paziente non vuole assumerli, anche se la frequenza ventricolare può essere controllata; (3) pazienti con tachicardia giunzionale sintomatica, non parossistica, farmaco-resistente o nei quali la terapia farmacologica è non tollerata o non voluta; (4) pazienti rianimati da una morte cardiaca improvvisa correlata a flutter o fibrillazione atriale con rapida risposta ventricolare in assenza di una via accessoria; (5) pazienti con un pacemaker bicamerale e tachicardia pacemaker-mediata che non può essere trattata efficacemente con farmaci o riprogrammando il pacemaker. Le ultime tre condizioni sono eventi rari.

Risultati

Come sottolineato in precedenza, è possibile ottenere un'interruzione riuscita della conduzione AV in quasi tutti i casi; una recidiva di conduzione si osserva in meno del 5% dei casi. Si osservano complicanze significative nell'1-2% dei casi. Negli studi precedenti, si è verificato un episodio di morte improvvisa successiva all'ablazione del nodo AV nel 4% dei casi, nonostante un funzionamento adeguato del pacemaker, presumibilmente a causa di una bradicardia relativa dopo lunghi periodi di frequenza ventricolare elevata che ha posto le basi per aritmie ventricolari collegate alla ripolarizzazione. In uno studio, 6 pazienti su 100 sono

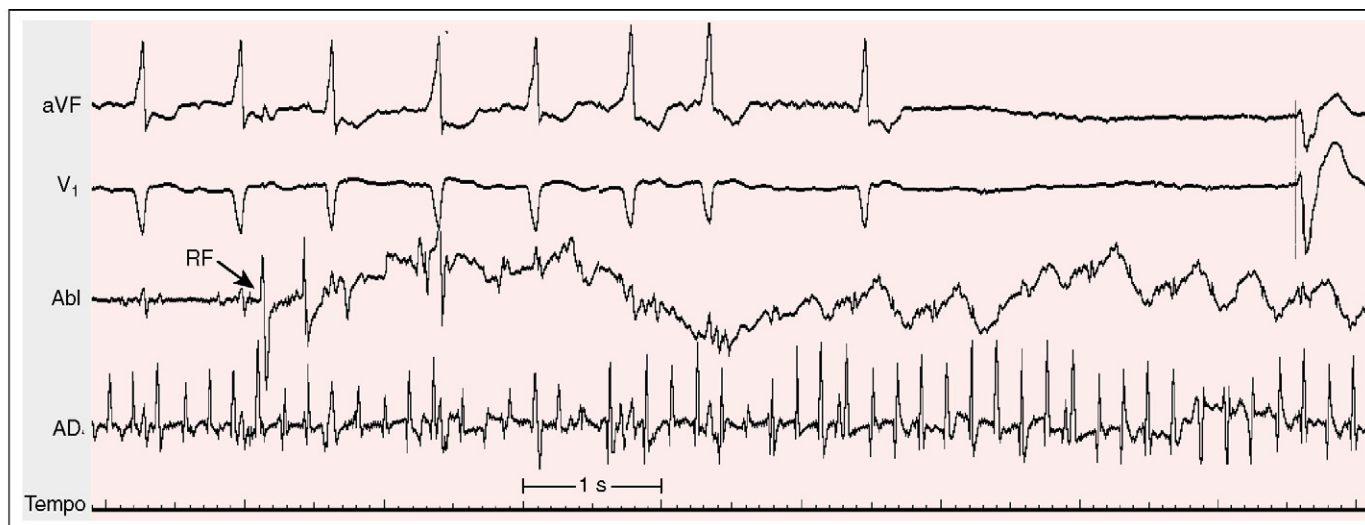


FIGURA 37.14 Ablazione del nodo AV per il controllo della frequenza della fibrillazione atriale. L'ECG mostra una fibrillazione atriale condotta rapidamente; l'applicazione della radiofrequenza (freccia) porta al blocco AV completo in alcuni secondi, seguito da un complesso ventricolare stimolato.

deceduti improvvisamente quando la frequenza di stimolazione iniziale era settata su 60 batt/min, ma non c'è stata alcuna morte improvvisa su 135 quando la frequenza era regolata su 90 batt/min per 1-3 mesi dopo l'ablazione. Per questa procedura sono stati dimostrati miglioramenti degli indici di qualità di vita così come del rapporto costo-beneficio.

ABLAZIONE CON CATETERE A RADIOFREQUENZA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE. Capitoli 39 e 40.

ABLAZIONE CON CATETERE A RADIOFREQUENZA DELLA TACHICARDIA VENTRICOLARE. In generale, la percentuale di successo dell'ablazione delle TV è inferiore a quella riportata per il rientro nel nodo AV o il rientro AV. Questo minor successo è correlato al fatto che questa procedura rappresenta spesso l'ultima risorsa in pazienti con TV farmaco-resistenti che presentano una cardiopatia organica estesa, ma è correlato anche alla maggior difficoltà del mappaggio nei ventricoli. Inoltre, in una situazione ideale, l'induzione della TV deve essere riproducibile, con QRS monomorfi, prolungata ed emodinamicamente stabile, così che il paziente sia in grado di tollerare la TV per un periodo sufficientemente lungo durante la procedura per l'accurato mappaggio necessario a localizzare i siti bersaglio dell'ablazione ottimale. Pazienti con più di una TV monomorfa, elettrocardiograficamente distinte possono essere candidati all'ablazione, perché in molti casi una comune via di rientro è condivisa da due o più morfologie di TV. Inoltre, l'obiettivo dell'ablazione deve essere piuttosto circoscritto e situato nell'endocardio, anche se sono sempre più comuni casi di ablazione riuscita dal versante epicardico.³³ Gli episodi di TV molto rapida, polimorfa, rara e non sostenuta sono meno adatti a questo tipo di terapia, al momento (si veda oltre).

LOCALIZZAZIONE E ABLAZIONE. L'ablazione con RF di TV può essere distinta in TV idiopatiche, che si presentano in pazienti con cuore essenzialmente normale dal punto di vista strutturale, TV che si verificano in varie patologie ma in assenza di coronaropatia e TV nei pazienti affetti da coronaropatia e pregresso IM. Nel primo gruppo, le TV possono insorgere in entrambi i ventricoli. Le TV destre più comunemente originano nel tratto d'efflusso e hanno una caratteristica morfologia a blocco di branca sinistro con asse inferiore (Cap. 39); meno frequentemente, le TV originano nel tratto di afflusso o nella parete libera. L'induzione della tachicardia può essere favorito dalle catecolamine. La maggior parte delle tachicardie ventricolari sinistre è d'origine settale e hanno un caratteristico aspetto del QRS (blocco di branca destra, asse superiore); altre TV sono meno comuni e insorgono da diverse aree del ventricolo sinistro, compreso il tratto di efflusso e i seni di Valsalva, e hanno aspetto ECG e comportamento clinico simili a quelle che originano nel tratto di efflusso del ventricolo destro.³⁴ In alcuni pazienti possono essere presenti pattern anomali di innervazione simpatica. TV in cuori patologici senza coronaropatia possono essere dovute a rientro tra le branche (Cap. 39), più tipicamente osservate in pazienti con cardiomiopatie dilatative. In questi pazienti, l'ablazione della branca destra è risolutiva. La TV può presentarsi nella displasia del ventricolo destro (Cap. 9), nella sarcoidosi, nella malattia di Chagas, nella cardiomiopatia ipertrofica (Cap. 69) e in altre patologie non coronariche.

Il mappaggio di attivazione e il mappaggio tramite stimolazione (pace mapping) sono efficaci in pazienti con TV idiopatiche per localizzare il sito di origine della TV. Nel mappaggio dell'attivazione, il campionamento dei tempi di insorgenza degli elettrogrammi endocardici mediante catetere di mappaggio viene confrontato con l'inizio del complesso QRS di superficie. Siti che sono attivati prima che inizi il QRS di superficie sono vicini all'origine della TV (Fig. 37.15; si veda Fig. 36.14). Nelle forme idiopatiche di TV, l'ablazione in un sito in cui l'elettrogramma unipolare mostra un complesso

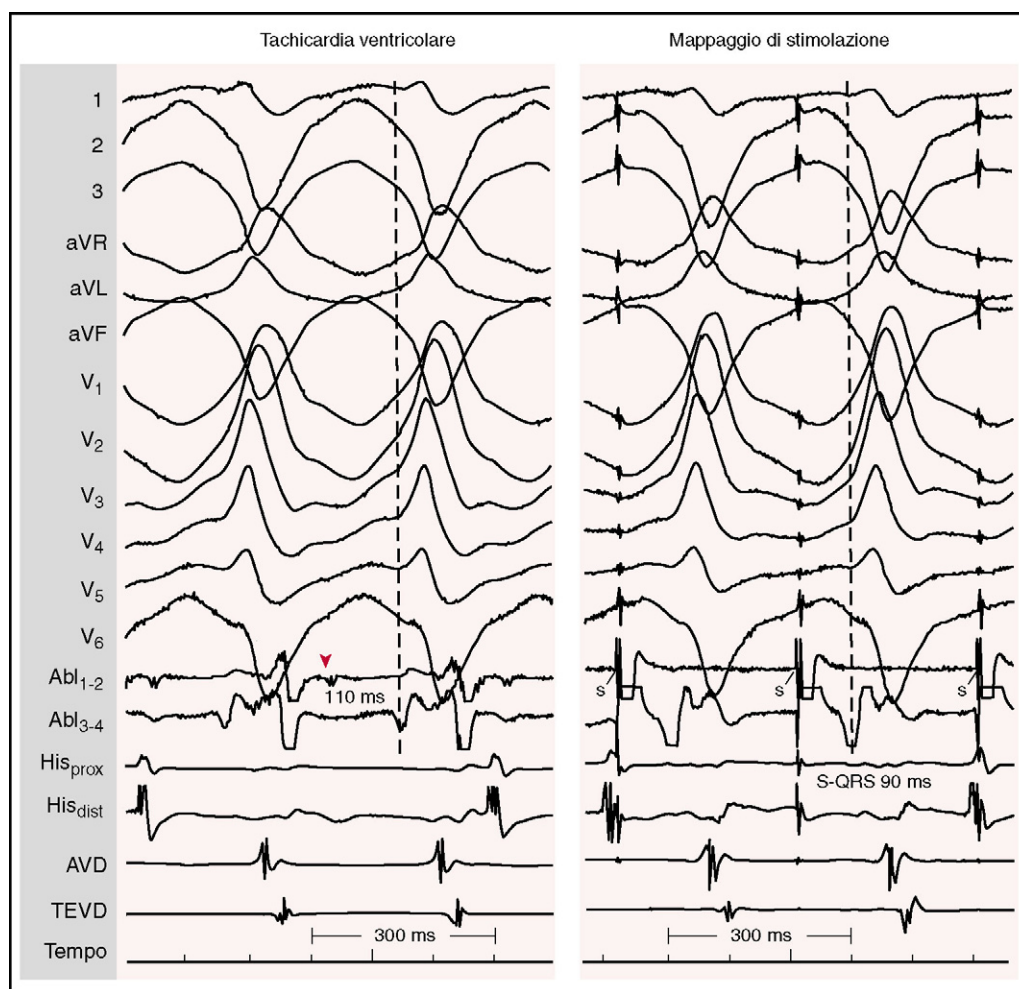


FIGURA 37.15 Tachicardia ventricolare e mappaggio di stimolazione. Sono mostrate tutte le 12 terminazioni superficiali dell'ECG, insieme alle registrazioni intercardiache durante la TV. La registrazione Abl₁₋₂ mostra una piccola deflessione all'inizio della diastole elettrica (punta di freccia), 110 millisecondi prima dell'insorgere del QRS (linea tratteggiata). Nel riquadro di destra, la stimolazione è eseguita da questo sito. Ciò produce un complesso QRS identico alla tachicardia in ogni derivazione, con un intervallo tra lo stimolo e l'inizio del QRS simile a quello tra l'elettrogramma e l'inizio del QRS durante TV. L'ablazione in questa sede eliminava la TV in 2 secondi. TEVD = tratto di efflusso del ventricolo destro.

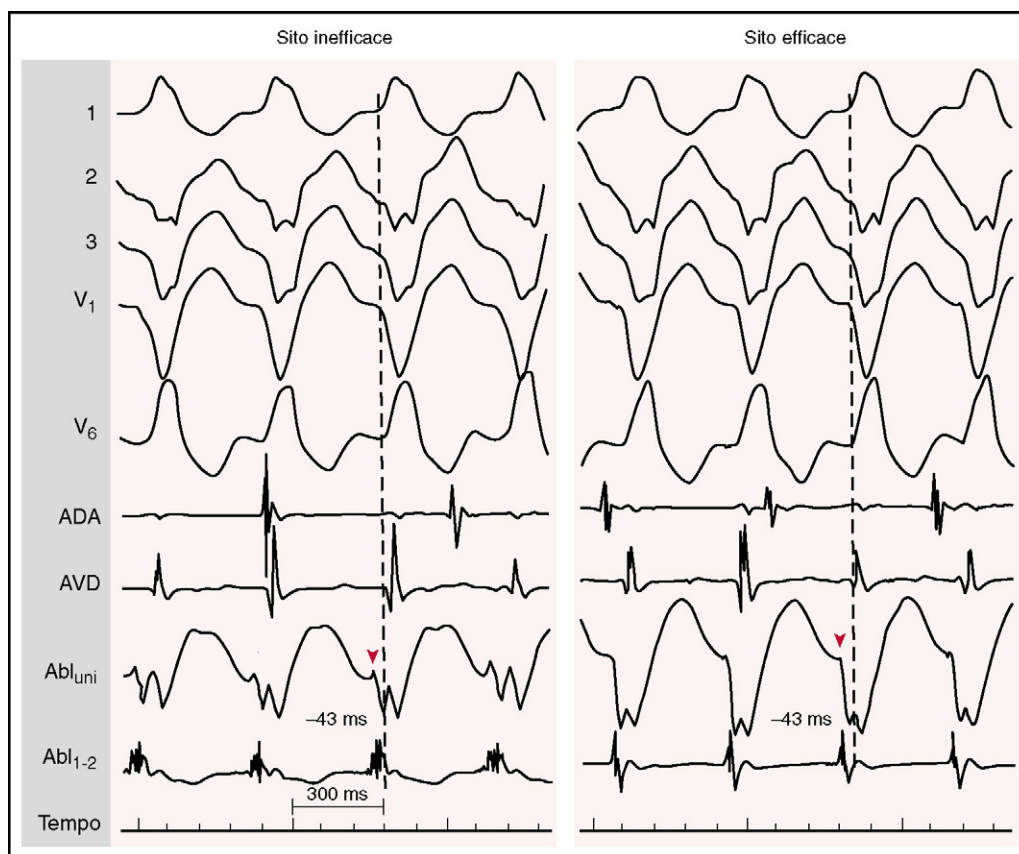


FIGURA 37.16 Regrazioni di siti di ablazione efficaci e inefficaci in un paziente con TV idiopatica a origine nella parete ventricolare inferiore destra. Nelle regrazioni dal sito dell'ablazione inefficace, il segnale unipolare (punta di freccia) ha una piccola onda r, indicando che una porzione del fronte d'onda dal focus della tachicardia si avvicina al sito da qualche altra punto. Nel sito efficace, la regrazione unipolare ha una conformazione QS, che indica che tutta la depolarizzazione origina da questo punto. In ogni sito, la regrazione bipolare (Abl_{1-2}) si verifica sempre 43 millisecondi prima dell'inizio del QRS (linee tratteggiate).

QS può avere successo maggiore di quando si osserva un potenziale rS (**Fig. 37.16**). Il mappaggio tramite stimolazione implica una stimolazione di vari siti ventricolari per ottenere una morfologia del QRS che riproduce il QRS della TV ventricolare, stabilendo quindi l'apparente sito di origine dell'aritmia (si veda **Fig. 37.15**). Questa tecnica ha numerose limitazioni metodologiche ma può essere utile quando la tachicardia non può essere indotta e quando un ECG a 12 derivazioni è stato ottenuto durante la TV spontanea. Potenziali presistolici di Purkinje come segnali mesodiastolici ad ampiezza molto bassa possono essere registrati durante la TV da siti in cui l'ablazione sarà curativa, nella maggior parte dei pazienti con TV sinistre che hanno morfologia a blocco di branca destra/asse superiore. La localizzazione delle sedi ottimali per l'ablazione di TV nei pazienti affetti da coronaropatia e pregresso infarto può essere più difficile che nei pazienti con cuore strutturalmente normale a causa dell'alterazione dell'anatomia e dell'elettrofisiologia. Un mappaggio di stimolazione in questi casi presenta più bassa sensibilità e specificità rispetto alle TV idiopatiche. Inoltre, circuiti di rientro possono talvolta essere grandi e resistenti alle lesioni relativamente piccole prodotte dall'ablazione con RF sulla cicatrice endocardica.

Nella TV determinata da una cicatrice (ad es. postinfarto, cardiomiopatie), il rilievo di una regione protetta di attivazione diastolica che si dimostra essere una componente critica del circuito di rientro è auspicabile, poiché un'ablazione in questa sede ha buone probabilità di eliminare l'aritmia (**Fig. 37.17**). A causa dell'ampio danno elettrofisiologico generato dal danno precedente (ad es. infarto, miopatia) molte aree del ventricolo possono presentare un'attivazione diastolica, ma non essere rilevanti al fine di perpetuare la TV. Questi "siti spettatori" (bystander) possono rendere il mappaggio dell'attivazione più difficile. Tecniche di stimolazione come il trascimento ("entrainment") possono essere usate come test per verificare se un sito è veramente parte di un circuito oppure uno spettatore. L'entrainment consiste nella stimolazione per alcuni secondi durante la tachicardia ad una frequenza lievemente più rapida di quella della TV; dopo che la stimolazione viene interrotta e la tachicardia originaria ricomincia, il tempo intercorso tra l'ultimo battito stimolato e il primo spontaneo è indicativo di quanto vicino sia il sito di stimolazione al circuito della TV. Durante l'entrainment, parte

del ventricolo è attivato dal fronte d'onda stimolato e parte dal fronte d'onda della TV obbligato a emergere più precocemente, risultando in un complesso di fusione sull'ECG di superficie. La stimolazione all'interno di una parte critica del circuito provoca un'esatta corrispondenza del QRS con la TV; la fusione si verifica soltanto all'interno del circuito ed è "nascosta" sull'ECG di superficie. Siti con potenziale mesodiastolico isolato a bassa ampiezza che non possono essere dissociati dalla tachicardia tramite le interferenze della stimolazione, in cui l'entrainment con fusione occulta può essere dimostrato, sono con molta probabilità siti di ablazione efficace.³⁵

In una significativa percentuale di pazienti con TV in presenza di cardiopatie strutturali, il mappaggio di attivazione e l'entrainment non possono essere eseguiti a causa della scarsa tolleranza emodinamica dell'aritmia o dell'impossibilità a indurre la tachicardia sostenuta durante un SEF. In queste situazioni, è possibile utilizzare ulteriori metodi che rientrano in una categoria che può essere definita di mappaggio del substrato, in cui aree di basso voltaggio o quelle in cui si registrano potenziali molto tardivi durante il ritmo sinusale o in cui la stimolazione riproduce strettamente la morfologia della TV nota dell'ECG a 12 derivazioni (mappaggio di stimolazione) sono bersagli dell'ablazione senza effettuare nessun altro mappaggio durante la TV. In molti casi questi metodi hanno garantito ottimi risultati.

Nei pazienti senza cardiopatia organica è solitamente presente un'unica TV e l'ablazione di questa TV è molto spesso curativa. In quelli con estesa cardiopatia organica, specialmente quelli con un pregresso IM, sono di solito presenti multiple TV. Un'ablazione transcatteter di una singola TV in tali pazienti può essere soltanto palliativa e non elimina la necessità di una successiva terapia antiaritmica. L'origine di morfologie multiple di tachicardia non è chiara, sebbene in alcuni casi esse siano semplicemente manifestazioni differenti di un unico circuito (ad es. diverse direzioni di propagazione del fronte d'onda al ventricolo) e l'ablazione di una può prevenire la recidiva delle altre. La presenza di molteplici morfologie di TV contribuisce alle difficoltà nel mappaggio e nell'ablazione della TV in questi pazienti, poiché le tecniche di stimolazione impiegate per convalidare le regrazioni ai potenziali siti d'ablazione determinano un cambiamento a un'altra forma di TV che non origina nella stessa regione.

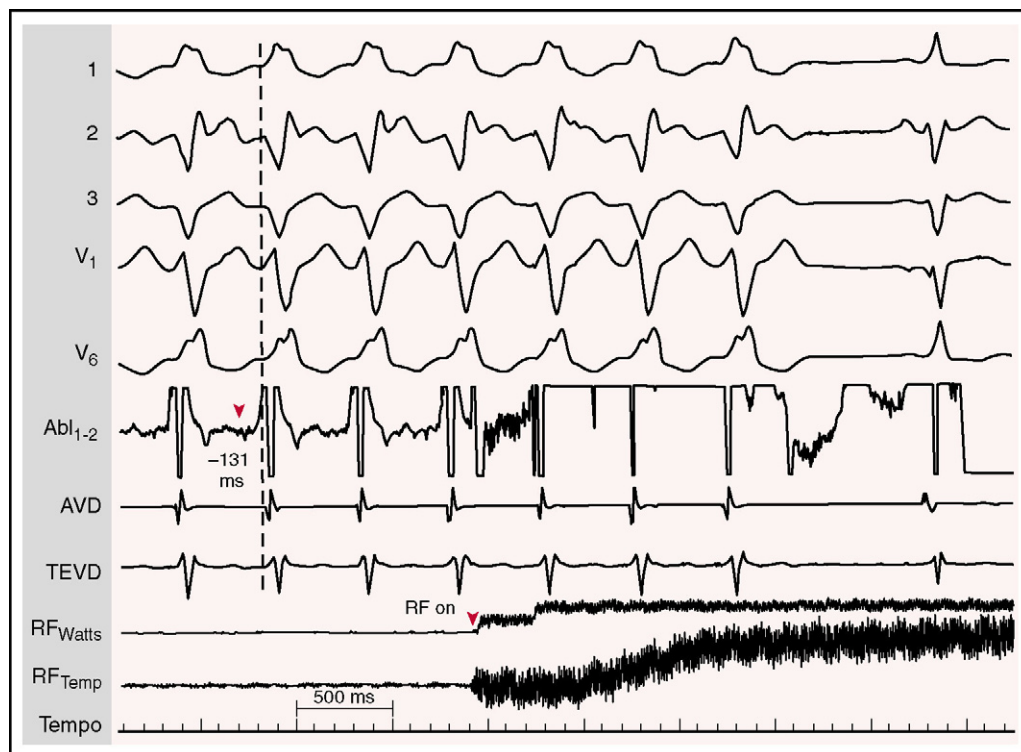


FIGURA 37.17 Ablazione RF della TV postinfarto. L'elettrogramma nella registrazione dall'ablattore (Abl₁₋₂, punta di freccia) precede l'inizio del QRS (linea tratteggiata) di 131 millisecondi. Qui l'ablazione (RF on) determina una lieve decelerazione della TV prima dell'interruzione in 1,3 secondi. La temperatura monitorata dalla punta del catetere ha appena raggiunto il picco (approssimativamente 70 °C) al momento dell'interruzione della TV. Sigle come nelle figure precedenti.

Dopo l'ablazione di TV, la stimolazione ventricolare viene ripetuta per valutare l'efficacia. In alcuni casi, si dà origine a rapide TV polimorfe o a una fibrillazione. Il significato clinico di queste aritmie non è chiaro, ma qualche prova suggerisce che esse abbiano una bassa probabilità di recidive spontanee durante il follow-up.

Come precedentemente evidenziato, la maggior parte dei casi di TV polimorfa e FV di solito non è gestibile con l'ablazione a causa della instabilità emodinamica e delle modificazioni battito per battito nella sequenza di attivazione. Tuttavia, alcuni casi sembrano presentare una sorgente focale (simile alle sorgenti focali della fibrillazione atriale) e se questo focus può essere localizzato e ablatato, è possibile evitare ulteriori episodi di aritmia. In questi casi, ripetuti episodi di aritmia hanno costanti caratteristiche ECG del battito o dei battiti iniziali, suggerendo una sorgente costante, che può essere in uno dei ventricoli.³⁶ L'elettrogramma nei siti di ablazione efficace spesso ha potenziali presistolici molto acuti che ricordano i potenziali di Purkinje, con un ritardo di 50-100 millisecondi rispetto all'inizio del QRS.

Indicazioni

I pazienti con TV considerati per l'ablazione con RF in assenza di patologie cardiache strutturali sono quelli con TV monomorfa sintomatica, sostenuta, quando la tachicardia è farmaco-resistente, nel caso in cui il paziente sia intollerante ai farmaci oppure quando non desidera una terapia a lungo termine. I pazienti con cardiopatie strutturali candidati all'ablazione sono quelli con TV caratterizzata da rientro nelle branche e pazienti con TV monomorfa sostenuta e portatori di ICD, sottoposti a shock multipli non gestibili con una riprogrammazione o una concomitante terapia farmacologica. Talvolta, TV non sostenute o anche BEV gravemente sintomatici richiedono l'ablazione con RF. In alcuni di questi casi, in cui l'attività ectopica ventricolare si verifica frequentemente, è stata osservata una disfunzione sistolica ventricolare sinistra significativa (presumibilmente una forma di cardiomiopatia collegata a tachicardia). Dopo un'ablazione efficace, la funzione ventricolare può migliorare in modo significativo o persino tornare alla normalità.^{37,38}

Risultati

Nei pazienti con cuore strutturalmente normale, il tasso di successo dell'ablazione della TV è stato dell'85%. Nei pazienti con TV postinfarto, più del 70% non presenta più recidive di TV dopo la procedura

di ablazione, nonostante l'inducibilità di TV rapide o FV (solo circa il 30% dei pazienti non presenta aritmia ventricolare inducibile di nessun tipo e recidive spontanee). Quasi tutti questi pazienti hanno un ICD, indipendentemente dall'esito. Si osservano complicanze significative al massimo nel 3% dei casi, tra cui danno vascolare, blocco cardiaco, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, tampono cardiaco, ictus e danno valvolare. Il decesso è raro ma può verificarsi in pazienti con coronaropatia grave e disfunzione sistolica.

Nuove tecnologie di mappaggio e di ablazione

SISTEMI DI MAPPAGGIO MULTIPOLARI. Come detto precedentemente, molte delle limitazioni dell'ablazione sono correlate all'inadeguatezza del mappaggio. Questi problemi comprendono il riscontro di: isolati complessi prematuri durante il SEF invece che l'induzione di tachicardie sostenute (nelle tachicardie idiopatiche atriali e ventricolari), episodi di TV non sostenuti, scarsa tolleranza emodinamica della TV e multiple morfologie di TV. Le tecniche standard di mappaggio consistono nel campionamento sequenziale di singoli siti e sono poco adatte per queste situazioni. Sono disponibili nuovi sistemi di mappaggio che permettono il campionamento simultaneo di molti siti e comprendono sofisticati algoritmi computerizzati per analizzare e mostrare le mappe globali. Questi sistemi di mappaggio utilizzano varie tecnologie, che vanno da elettrodi multipli situati su ciascuno dei diversi segmenti di un catetere a cestello, all'uso di campi elettrici o magnetici a bassa intensità per localizzare l'estremità del catetere nel cuore e registrare e tracciare un diagramma con i tempi di attivazione su una mappa della cavità esplorata, all'uso di sistemi matematici complessi per effettuare elettrocardiogrammi "virtuali" registrati da un elettrodo a maglia situato al centro di una cavità cardiaca. Alcuni di questi sistemi sono in grado di generare mappe di attivazione di un'intera cavità utilizzando un unico complesso cardiaco, il che li rende naturalmente vantaggiosi per i pazienti con complessi prematuri solo rari, aritmie non sostenute o una scarsa tolleranza emodinamica delle aritmie sostenute.

MAPPAGGIO CON CATETERE EPICARDICO. Sebbene la maggior parte delle TV possa essere ablatata dall'endocardio, esistono alcuni casi nei quali questa terapia non funziona. In alcuni di questi, può essere efficace l'ablazione epicardica. La maggior parte della ricerca in questo campo è stata svolta in pazienti con TV correlata alla patologia di Chagas, la maggior parte dei quali sembra richiedere un mappaggio e un'ablazione epicardica; questa è spesso necessaria nella TV a causa della cardiomiopatia, ma è usata più raramente in pazienti postinfarto e in coloro che presentano una cardiopatia strutturale.

La procedura per acquisire un accesso epicardico differisce lievemente da quella della pericardiocentesi. Un lungo ago da anestesia spinale viene introdotto con approccio sottotifoideo sotto controllo fluoroscopico. Appena si raggiunge la superficie del pericardio, si inietta una piccola quantità di contrasto radiografico. Se la punta dell'ago è ancora esterna al pericardio, il contrasto rimane dove è stato iniettato. Quando si è penetrato lo spazio pericardico, il contrasto si disperde sottolineando il profilo del cuore. Una guida metallica viene introdotta attraverso l'ago e si scambia con un comune introduttore vascolare sulla guida. Lo spazio pericardico è quindi accessibile a un catetere di mappaggio/ablazione. Si possono quindi applicare le tecniche standard di mappaggio. Quando un sito è selezionato per la possibile ablazione, può essere necessaria una coronarografia per evitare di erogare l'energia RF vicino a una arteria coronarica. Questo è meno importante nei casi di TV postinfarto dato che il substrato della TV è in genere una regione di pregresso infarto transmurale. Questa tecnica può essere utilizzata in pazienti che sono stati precedentemente sottoposti a chirurgia cardiaca, anche se le aderenze possono nascondere parte dello spazio pericardico. A volte, una piccola incisione nella regione sottotifoidea è necessaria per un accesso migliore e una migliore visione dello spazio. La complicità più frequente del mappaggio epicardico è la pericardite conseguente all'ablazione; il tampone cardiaco è raro.

ABLAZIONE CHIMICA. È stata utilizzata l'ablazione chimica con alcol o fenolo di un'area di miocardio coinvolta in una tachicardia per creare blocco AV nei pazienti che non rispondono all'ablazione transcatteretere ed eliminare tachicardie atriali e ventricolari. Recidive di tachicardia molti giorni dopo un apparente successo dell'ablazione sono comuni. L'eccessiva necrosi miocardica è la principale complicanza, per cui l'ablazione con alcol deve essere considerata solo quando altre procedure ablative falliscono o non possono essere praticate.

Recentemente sono state sviluppate molte altre tecniche di mappaggio/imaging, tra le quali l'integrazione di uno studio di imaging sulla tomografia computerizzata o risonanza magnetica ottenuta in precedenza nei sistemi computerizzati di mappaggio e l'uso degli ultrasuoni intracardiaci per costruire un facsimile dell'anatomia intracardiaca in ciascuna cavità nel corso delle procedure di ablazione per guidare il posizionamento dell'ablazione anatomica e ridurre l'esposizione fluoroscopica; l'uso di algoritmi per la selezione di elettrogrammi atriali frazionati complessi per l'ablazione in pazienti con fibrillazione atriale e il mappaggio dell'impedenza per evitare un'ablazione non necessaria nelle vene polmonari o in aree di densa cicatrizzazione. Fatta eccezione per le tecniche di integrazione delle immagini, queste tecniche non sono ancora applicate in modo diffuso.

Terapia chirurgica delle tachiaritmie

Gli obiettivi di un approccio chirurgico nel trattamento di una tachicardia sono l'escissione, l'isolamento o l'interruzione del tessuto coinvolto nel determinarne l'inizio, il mantenimento o la propagazione preservando o eventualmente migliorando la funzione miocardica. Oltre a

un approccio chirurgico diretto all'aritmia, approcci indiretti quali la aneurismectomia, il bypass coronarico e il trattamento di una insufficienza o stenosi valvolare possono essere utili in pazienti selezionati per migliorare l'emodinamica cardiaca e il flusso sanguigno al miocardio. La simpaticotomia cardiaca modifica l'influenza adrenergica sul cuore ed è risultata efficace in alcuni pazienti, particolarmente quelli con TV ricorrenti nella sindrome del QT lungo, nonostante il β -blocco.

Tachicardie sopraventricolari

Esistono procedure chirurgiche per pazienti (sia adulti sia bambini) con tachicardie atriali, flutter e fibrillazione atriale (Cap. 40), rientro del nodo AV e rientro AV (Fig. 37.18). L'ablazione con catetere a RF è terapeutica per la maggioranza di questi pazienti e ha quindi sostituito un intervento chirurgico diretto eccetto che nei rari pazienti in cui l'ablazione con catetere a RF fallisca o che debbano sottoporsi a una chirurgia cardiovascolare in concomitanza. In alcuni casi, un precedente tentativo di ablazione con RF complica la chirurgia occludendo i piani di tessuto normale nel solco AV del cuore oppure rendendo friabili i tessuti. Talvolta, i pazienti con TA hanno foci multipli che richiedono l'intervento chirurgico. Sono state sviluppate numerose procedure chirurgiche per il trattamento della fibrillazione atriale; informazioni a riguardo si trovano nel Capitolo 40.

Tachicardia ventricolare

Al contrario dei pazienti con aritmie sopraventricolari, i candidati alla terapia chirurgica delle aritmie ventricolari spesso hanno una grave disfunzione ventricolare sinistra, che è generalmente causata da una coronaropatia. La causa della cardiopatia di base influisce sul tipo di intervento. I candidati sono pazienti con TV farmaco-resistenti, sintomatiche, recidivanti che idealmente presentano un'anomalia segmentale della cinesi parietale (cicatrice o aneurisma) con funzione ventricolare sinistra residua preservata, che non hanno avuto successo da un precedente tentativo di ablazione transcatteretere o che non sono candidati all'ablazione transcatteretere per instabilità emodinamica durante la TV o per presenza di trombi nel ventricolo sinistro. Nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica sono stati ottenuti risultati più scadenti.

CARDIOPATIA ISCHEMICA. Nella quasi totalità dei pazienti che hanno TV associata a cardiopatia ischemica, l'aritmia, indipendentemente dalla sua configurazione all'ECG di superficie, insorge nel ventricolo sinistro o sul lato ventricolare sinistro del setto interventricolare. Il profilo dell'ECG della TV può cambiare da un pattern di blocco di branca destra a quello di blocco di branca sinistra senza un cambiamento nel sito di attivazione diastolica precoce, suggerendo che la posizione del circuito aritmogeno all'interno del ventricolo sinistro rimane la stessa, spesso vicino al setto, ma la via di uscita varia.

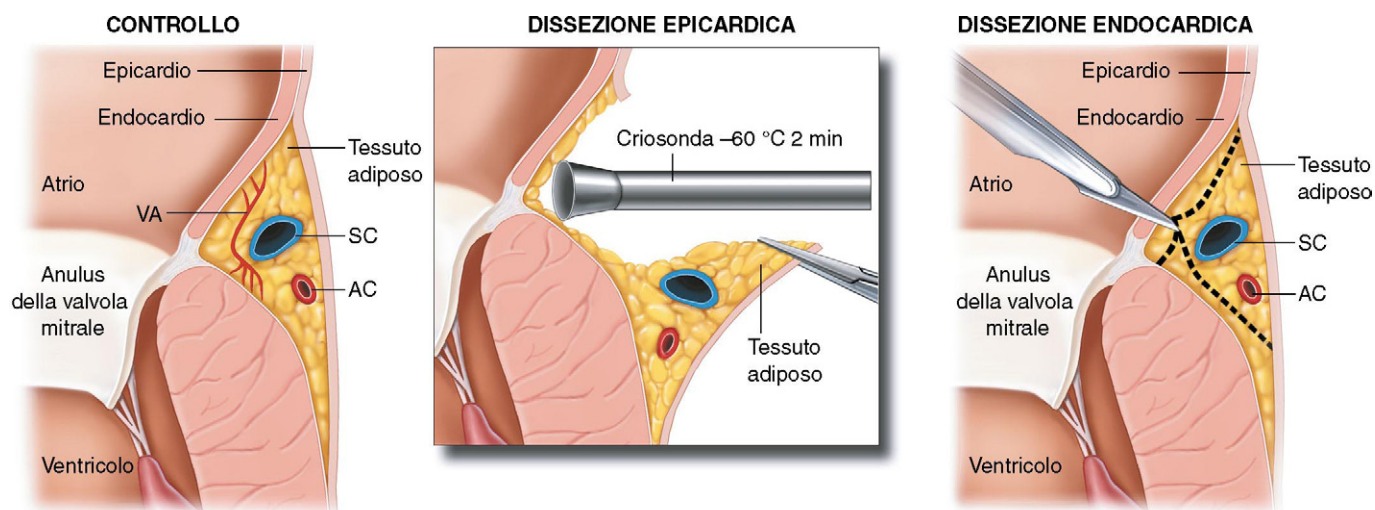


FIGURA 37.18 Rappresentazione schematica dei due approcci chirurgici per l'interruzione di una via accessoria. **Riquadro a sinistra**, solco atrioventricolare sinistro con il suo contenuto vascolare, il seno coronarico (SC) e l'arteria coronaria circonflessa (AC). Vie accessorie multiple (VA) decorrono nel tessuto adiposo. **Riquadro al centro**, approccio di dissezione epicardica. **Riquadro a destra**, dissezione endocardica. Entrambi gli approcci asportano il tessuto adiposo e interrompono ogni via accessoria. (Da Zipes DP: Cardiac electrophysiology: Promises and contributions. J Am Coll Cardiol 13:1329, 1989. Reprinted by permission of the American College of Cardiology.)

Approcci chirurgici indiretti, come la simpaticectomia cardiotoracica, la rivascolarizzazione aortocoronarica e la resezione dell'aneurisma o dell'IM con o senza bypass coronarico, hanno avuto successo in non più del 20-30% dei casi riportati. Il bypass coronarico come primo approccio terapeutico generalmente è stato efficace soltanto nei pazienti che hanno una TV rapida durante l'ischemia così come nei pazienti con FV ischemia-correlata, ma può talvolta essere utile nei pazienti con coronaropatia rianimati da morte improvvisa che hanno aritmie non inducibili al SEF. Questi pazienti presentano di solito una chiara correlazione tra gli episodi di aritmia ventricolare e un'ischemia severa immediatamente precedente e non mostrano alcuna evidenza di infarto o evidenziano solo piccole anomalie di cinesi parietale con una funzione del ventricolo sinistro complessivamente conservata. Nei pazienti con TV sostenuta monomorfa oppure solo TV polimorfa, raramente l'intervento di bypass coronarico influenza l'aritmia, sebbene possa ridurre la frequenza di episodi aritmici in alcuni pazienti e prevenire nuovi eventi ischemici. Potrebbe non essere necessario un ICD dopo la procedura chirurgica.

TECNICHE CHIRURGICHE. In generale, si utilizzano due tipi di procedura chirurgica: la resezione e l'ablazione (**Fig. 37.19**).³⁹ Il primo approccio chirurgico diretto alla TV è stato la ventricolotomia endocardica circolare, utilizzando una ventricolotomia trasmurale per isolare le aree di fibrosi endocardica che sono state riconosciute visivamente. Attualmente questa procedura è impiegata di rado. Un'altra procedura, la resezione subendocardica, è basata su dati sperimentali e clinici che indicano che le aritmie dopo un IM insorgono soprattutto nel subendocardio, al confine tra il tessuto normale e quello infartuato.

La resezione subendocardica implica il distacco di uno strato di endocardio di 1-3 mm di spessore, spesso vicino al margine di un aneurisma, per il quale le procedure di mappaggio dimostrino che contiene la sede di attivazione della TV. Alcune TV possono insorgere dall'epicardio. Le tachicardie che insorgono in prossimità della base dei muscoli papillari sono trattate con una criosonda raffreddata a -70°C . La crioablazione può anche essere usata per isolare aree di ventricolo che non possono essere resecate ed è spesso combinata con la resezione. Sono state usate con buo-

ni successi anche tecniche con laser al neodimio: ittrio-alluminiogranato, ma l'attrezzatura è costosa e di difficile uso.

RISULTATI. Per le tachiaritmie ventricolari, la mortalità intraoperatoria varia dal 6 al 10%, con tassi di successo definiti come assenza di recidive di aritmie ventricolari spontanee che vanno dal 59 al 98%. In centri esperti, la mortalità intraoperatoria può essere pari al 5% nei pazienti stabili sottoposti a procedure elettive, con una percentuale dell'85-95% di sopravvissuti liberi da tachiaritmie ventricolari inducibili o spontanee. Le percentuali di recidive a lungo termine variano dal 2 al 15% e si correlano ai risultati dello studio di stimolazione elettrofisiologica postoperatoria del paziente. La sopravvivenza operatoria è fortemente influenzata dal grado di disfunzione ventricolare sinistra. La mortalità operatoria per impianto non toracotomico di ICD è di molto inferiore all'1%, con un tasso annuale di morte cardiaca improvvisa inferiore all'1%. Attualmente vengono eseguite poche procedure chirurgiche curative, date la differenza nella sopravvivenza operatoria e la più breve degenza ospedaliera con l'impianto di un ICD rispetto alla chirurgia diretta della TV, e considerate le percentuali di successo dell'ablazione trans catetere in pazienti con ICD e frequenti episodi di TV.

Studi elettrofisiologici

STUDIO ELETTROFISIOLOGICO PREOPERATORIO. In pazienti per i quali viene programmata la terapia chirurgica diretta della TV è di solito necessario un SEF preoperatorio. Questo studio implica l'induzione della TV e il mappaggio elettrofisiologico per localizzare l'area da resecare, come avviene con l'ablazione transcatetere. Si ottiene una risoluzione di 4-8 cm² di endocardio ventricolare, sebbene siano possibili localizzazioni anatomiche più accurate della punta dell'elettrodo di mappaggio nel ventricolo. Tachicardie troppo rapide, di breve durata o polimorfe non possono essere mappate accuratamente, a meno che non venga usato più di un catetere o un catetere con elettrodi multipli. La somministrazione di un farmaco quale la procainamide può rallentare la TV e trasformare una TV polimorfa non sostenuta in una TV sostenuta di aspetto uniforme che può essere mappata. Il mappaggio preoperatorio con catetere è controindicato nei pazienti con trombi noti del ventricolo sinistro che potrebbero essere dislocati dal catetere di mappaggio.

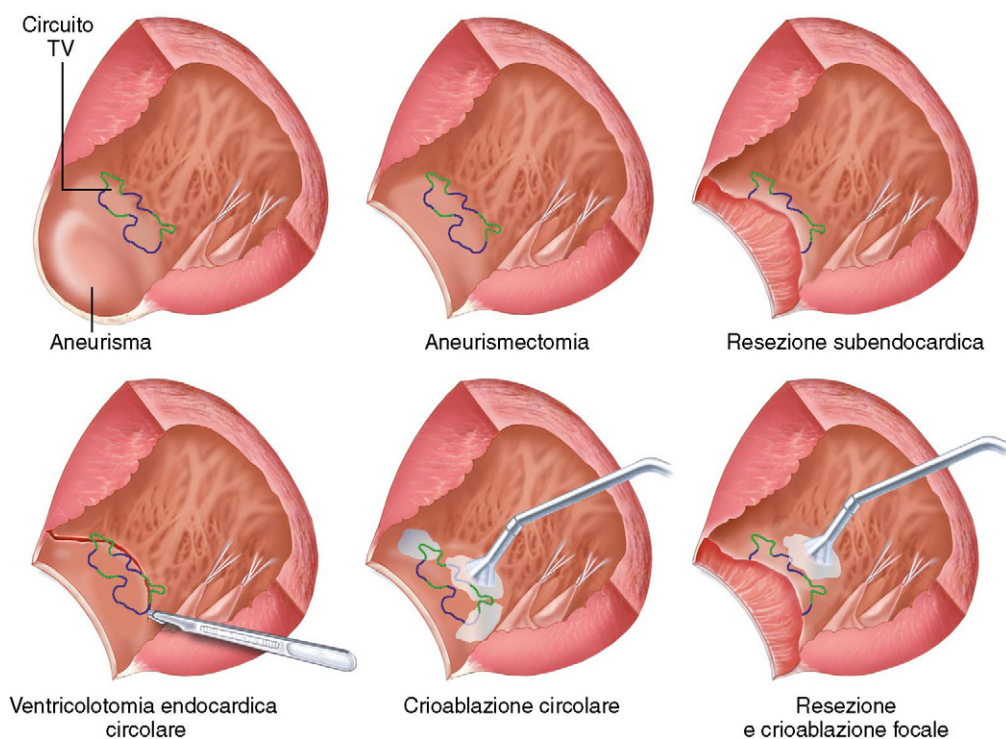


FIGURA 37.19 Diagramma schematico che mostra le procedure chirurgiche per il trattamento della TV postinfartuale con aneurisma del ventricolo sinistro. Un ventricolo sinistro danneggiato è presentato aperto lungo la parete laterale mostrando il setto e i muscoli papillari. Il circuito della tachicardia (superiore sinistro) effettua un percorso serpiginoso vicino al punto in cui l'aneurisma viene a contatto con miocardio normale e a volte è superficiale, altre volte profondo (linea verde). L'aneurismectomia semplice che lascia una porzione dell'aneurisma per la sutura spesso non comprende il circuito e così non cura l'aritmia. Con una resezione subendocardica, viene rimosso uno strato di endocardio e di tessuto sottostante, comprendendo almeno parte del circuito della tachicardia. Questa resezione ottiene l'eliminazione della tachicardia. La ventricolotomia endocardica circolare tenta di isolare elettricamente il circuito senza rimuovere tessuto, ma probabilmente in realtà funziona incidendo porzioni del circuito. La crioablazione può essere utilizzata per isolare la zona infartuata oppure in associazione con la resezione endocardica per isolare i tessuti danneggiati troppo profondi nella parete per essere resecati con sicurezza.



MAPPAGGIO VENTRICOLARE INTRAOPERATORIO. Un mappaggio elettrofisiologico si esegue anche al momento dell'intervento chirurgico, con l'uso da parte del chirurgo di una sonda manuale o con elettrodo abbinato a tecniche computerizzate che forniscono istantaneamente una mappa globale di attivazione ciclo per ciclo. La sequenza di attivazione nella TV può essere tracciata determinando l'area di attivazione precoce. La resezione o la crioablazione del tessuto dal quale provengono queste registrazioni di solito elimina le TV, indicando che esse costituiscono una parte critica del circuito di rientro. Tuttavia, è chiaro che tale attività elettrica può essere tardiva seguendo il ciclo precedente o precoce anticipando il ciclo successivo. Quando la più precoce attività elettrica endocardica registrabile si verifica meno di 30 millisecondi prima dell'inizio del complesso QRS, le parti critiche del circuito possono trovarsi nel setto interventricolare o vicino all'epicardio della parete libera. In alcuni pazienti, un mappaggio intramurale, utilizzando un ago-elettrodo a immersione, può risultare utile. La maggior parte dei centri utilizza una strategia di resezione subendocardica "sequenziale", in cui la TV è indotta, mappata e ablatata (resecata o crioablata) con il cuore caldo con battito e una stimolazione viene immediatamente ripetuta. Se può ancora essere indotta una TV, allora si ripetono mappaggio e resezione finché non è più possibile l'induzione di una TV. Il rientro intorno alla cicatrice inferiore, con una via diastolica critica limitata ad un istmo di muscolo ventricolare tra la cicatrice e l'anulus della valvola mitrale può essere trattato tramite la crioablazione di tale istmo. Il tasso di successo della cura in questa situazione è superiore al 93%.

BIBLIOGRAFIA

Terapia farmacologica

1. Dopp AL, Miller JM, Tisdale JE: Effect of drugs on defibrillation capacity. *Drugs* 68:607, 2008.
2. Darbar D, Roden DM: Pharmacogenetics of antiarrhythmic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 7:1583, 2006.
3. Roden DM: Pharmacogenetics of cardiac arrhythmias and impact on drug therapy. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. 2009, Philadelphia, WB Saunders, pp 471-478.
4. Hondeghem LM: Relative contributions of T_{RI}A and QT to proarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:655, 2007.
5. Heist EK, Ruskin JN: Drug-induced proarrhythmia and use of QTc-prolonging agents: Clues for clinicians. *Heart Rhythm* 2:S1, 2005.
6. Gillis AM: Class I antiarrhythmic drugs: Quinidine, procainamide, disopyramide, flecainide and propafenone. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009, pp 911-917.
7. Schwaab B, Katalinic A, Boge UM, et al: Quinidine for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: A retrospective analysis in 501 consecutive patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 14:128, 2009.
8. Yang F, Hanon S, Lam P, et al: Quinidine revisited. *Am J Med* 122:317, 2009.
9. Doki K, Homma M, Kuga K, et al: Gender-associated differences in pharmacokinetics and anti-arrhythmic effects of flecainide in Japanese patients with supraventricular tachyarrhythmia. *Eur J Clin Pharmacol* 63:951, 2007.
10. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, et al: Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:857, 2006.
11. Miller JM, Zipes DP: Therapy for cardiac arrhythmias. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2008, pp 779-859.
12. Singh BN: Beta blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009, pp 918-931.
13. Smith TW, Cain ME: Class III antiarrhythmic drugs: Amiodarone, ibutilide and sotalol. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009, pp 932-941.

14. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al: Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: The OPTIC Study: A randomized trial. *JAMA* 295:165, 2006.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352:225, 2005.
16. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al: A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. 2007. *Heart Rhythm* 4:1250, 2007.
17. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:668, 2009.
18. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al: Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 358:2678, 2008.
19. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 352:1861, 2005.
20. Fragakis N, Papadopoulos N, Papanastasiou S, et al: Efficacy and safety of ibutilide for cardioversion of atrial flutter and fibrillation in patients receiving amiodarone or propafenone. *Pacing Clin Electrophysiol* 28:954, 2005.
21. Mykityey A, Bauman JL, Razminia M, et al: Observations on the safety and effectiveness of dofetilide in patients with paroxysmal atrial fibrillation and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 12:36, 2007.
22. DiMarco JP: Adenosine and digoxin. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009, pp 942-949.
23. Boriani G, Valzania C, Diemberger I, et al: Potential of non-antiarrhythmic drugs to provide an innovative upstream approach to the pharmacological prevention of sudden cardiac death. *Expert Opin Investig Drugs* 16:605, 2007.
24. Goldberger J, Weinberg KM, Kadish AH: Impact of nontraditional antiarrhythmic drugs on sudden cardiac death. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009, pp 950-958.
25. Lozano HF, Conde CA, Florin T, et al: Treatment and prevention of atrial fibrillation with non-antiarrhythmic pharmacologic therapy. *Heart Rhythm* 2:1000, 2005.
26. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al: Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 53:24, 2009.

Elettroterapia

27. Morady F: Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 340:534, 1999.
28. Wood MA, Parvez B, Ellenbogen AL, et al: Determinants of lesion sizes and tissue temperatures during catheter cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 30:644, 2007.
29. Evonich RF 3rd, Nori DM, Haines DE: A randomized trial comparing effects of radiofrequency and cryoablation on the structural integrity of esophageal tissue. *J Interv Card Electrophysiol* 19:77, 2007.
30. Teh AW, Kistler PM, Kalman JM: Using the 12-lead ECG to localize the origin of ventricular and atrial tachycardias: Part 1. Focal atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:706; quiz 705, 2009.
31. Morady F, Oral H, Chugh A: Diagnosis and ablation of atypical atrial tachycardia and flutter complicating atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 6:S29, 2009.
32. Anselme F: Macroreentrant atrial tachycardia: Pathophysiological concepts. *Heart Rhythm* 5:S18, 2008.
33. Sosa E, Scanavacca M: Epicardial mapping and ablation techniques to control ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:449, 2005.
34. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al: Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: Electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 39:500, 2002.
35. Bogun F, Kim HM, Han J, et al: Comparison of mapping criteria for hemodynamically tolerated, postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 3:20, 2006.
36. Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, et al: Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 106:962, 2002.
37. Yarlagaadda RK, Iwai S, Stein KM, et al: Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 112:1092, 2005.
38. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al: Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: Comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 4:863, 2007.
39. Miller JM, Mahomed Y: Antiarrhythmic surgery. In Camm AJ, Saksena S (eds): *Electrophysiological Disorders of the Heart*, Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 981-991.