

## Nuove prospettive nel trattamento della fibrillazione atriale

Marcello Disertori, Prisca Zeni

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Chiara - Trento

### Parole chiave

Fibrillazione atriale, Inibitori recettoriali dell'angiotensina II

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente nella pratica clinica, con una prevalenza che raggiunge il 6% dopo i 65 anni di età<sup>1</sup>. Nel recente studio osservazionale FIRE che ha coinvolto 207 ospedali italiani (corrispondenti al 33% delle strutture operanti sul nostro territorio) l'1.5% degli accessi al Pronto Soccorso ed il 3.3% dei ricoveri erano imputabili a fibrillazione o flutter atriale<sup>2</sup>.

Vari studi hanno dimostrato come, in pazienti con sottostante patologia cardiaca, la FA peggiori la prognosi e favorisca l'insorgenza di eventi tromboembolici<sup>3</sup>. Le tradizionali terapie, che prevedono l'uso di farmaci antiaritmici e/o della **cardioversione**, sono spesso in grado di ripristinare il ritmo sinusale ma sono soggette a una percentuale assai elevata di recidive soprattutto quando la fibrillazione atriale è di lunga durata e sono presenti alterazioni strutturali sia a livello atriale che ventricolare. Anche impiegando l'**amiodarone**, che è il farmaco antiaritmico più efficace nella prevenzione della FA, la percentuale di recidive ad un anno è di circa 40-50%<sup>4</sup>. I farmaci antiaritmici sono poi tutti gravati da importanti effetti collaterali che molto spesso ne impongono la sospensione.

Negli ultimi anni sono state impiegate con sempre maggior entusiasmo le metodiche elettriche. I **pace-maker**, impiegati sia nella prevenzione che nella terapia della FA, hanno dato risultati controversi<sup>5</sup> e sono per ora consigliati solo in pazienti che già abbiano un'indicazione all'impianto per un disturbo della eccito-conduzione. I **defibrillatori atriali**, pur avendo fornito risultati soddisfacenti<sup>6</sup>, sia per motivi economici che di complessità di gestione vengono ora impiegati solo come completamento dei defibrillatori ventricolari (**defibrillatori duali**). Più promettenti sembrano invece i risultati delle **procedure ablative transcateretere** a livello dell'atrio sinistro, con deconnessione delle vene polmonari, la zona da cui genera di solito la FA. Non si conoscono tuttavia ancora i risultati a distanza di tale metodica ed, in ogni caso, il dispendio di tempo e di costi che richiede impediscono di proporla come unica metodica per il trattamento della moltitudine di pazienti con FA.

Nel corso degli ultimi anni alcuni studi hanno dimostrato come la recidiva della FA dopo cardioversione sia in parte legata ad un fenomeno biologico noto come rimodellamento, che progressivamente modifica, fino alla irreversibilità, le proprietà elettriche, meccaniche e strutturali del tessuto atriale e delle cellule cardiache<sup>7-8</sup>. Il risultato è che la FA recidiva più frequentemente nonostante la profilassi antiaritmica<sup>9-12</sup>. Le evidenze cliniche e sperimentali indicano come sia essenziale combinare le attuali

terapie per la FA con una **terapia anti-rimodellamento** simile a quella che si è dimostrata efficace in altre patologie cardiache come lo scompenso cardiaco e l'ipertrofia miocardica.

Il sistema Renina Angiotensina (RAS) svolge un ruolo chiave nel rimodellamento morfologico e funzionale del ventricolo, ma i dati a disposizione per l'atrio sono molto limitati. Pedersen et al.<sup>13</sup>, in pazienti con disfunzione ventricolare da infarto miocardico, hanno dimostrato in un follow-up di 4 anni una riduzione del 55% dell'incidenza di FA in associazione al trattamento con l'inibitore dell'enzima di conversione (ACE-I) trandolapril. Ciò fa ipotizzare che anche a livello atriale l'angiotensina II (AngII) possa modulare l'espressione genica modificandone le proprietà funzionali. Tale fenomeno è stato documentato nel cane, sia pure per il rimodellamento a breve termine indotto dalla rapida stimolazione atriale: in questo modello sono stati testati sia captopril, un ACE-I, che candesartan, un AT1 antagonista<sup>14</sup>. Durante 180 min di pacing, la durata del periodo refrattario si accorciava progressivamente per poi recuperare nei 30 min successivi. Sia captopril che candesartan inibivano marcatamente l'instaurarsi di questa alterazione, che è strettamente correlata all'inducibilità da FA, mentre l'infusione di AngII l'accentuava a dimostrazione del coinvolgimento di questo fattore nel processo di rimodellamento elettrico.

Più recentemente una specifica analisi dello studio LIFE ha evidenziato una più bassa incidenza di recidive di FA nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo<sup>15</sup>.

Naturalmente, questi dati non permettono di estrapolare l'efficacia degli inibitori del RAS nella prevenzione delle recidive di FA nell'uomo. Tuttavia, uno studio prospettico randomizzato recente ha documentato a 12 mesi una maggior probabilità di mantenimento del ritmo sinusale del pretrattamento combinato con amiodarone + AT1 antagonista (irbesartan) (79.5%) rispetto a quello con solo amiodarone (55.9%) in pazienti con FA persistente sottoposti a cardioversione<sup>16</sup>.

Inoltre una recente sottoanalisi dello studio Val-HeFT<sup>17</sup> ha evidenziato come il valsartan, aggiunto alla miglior terapia per lo scompenso cardiaco, riducesse l'incidenza di FA in un follow-up medio di 23 mesi.

L'insieme di questi dati ha fatto sorgere la necessità di uno studio specifico, di adeguata ampiezza, che testi l'ipotesi di un possibile ruolo degli AT1 antagonisti nella prevenzione della FA. La Cardiologia italiana ha accolto questa sfida e, grazie alla collaborazione tra ANMCO ed Istituto Mario Negri di Milano, è stato disegnato lo studio GISSI-AF<sup>18</sup>.

### GISSI-AF Trial

Il GISSI-AF è uno studio prospettico randomizzato, multicentrico, disegnato per testare se l'impiego di farmaci AT1 antagonisti possa ridurre le recidive di FA. L'obiettivo primario dello studio è dimostrare come, in pazienti con storia di FA recente trattati al meglio con le terapie raccomandate dalle varie linee guida, l'aggiunta di valsartan (320 mg/die) sia superiore al placebo nel ridurre le recidive di FA. Un sottostudio analizzerà anche gli effetti del farmaco sui diametri atriali e sui parametri neuro-ormonali.

La casistica sarà costituita da pazienti con FA sintomatica (almeno due episodi di FA con documentazione ECG negli ultimi 6 mesi, o una cardioversione elettrica nelle ultime 2 settimane) e sottostante cardiopatia. Saranno invece esclusi i pazienti giovani con FA isolata senza ingrandimento atriale sinistro; in tali soggetti è infatti presumibile che una terapia anti-rimodellamento possa influire scarsamente sulle recidive aritmiche essendo in questi casi il meccanismo della FA diverso. La scelta di arruolare pazienti con sottostante cardiopatia dovrebbe permettere di studiare una popolazione molto simile a quella che viene vista ogni giorno negli ambulatori e nei reparti di cardiologia.

Allo studio parteciperanno 143 centri cardiologici italiani e verranno randomizzati (1:1 valsartan vs placebo) 1402 pazienti. Il periodo di arruolamento previsto è di 12 mesi; il primo paziente è stato arruolato il 4 novembre 2004. Dopo l'arruolamento i pazienti saranno seguiti per un follow-up di 12 mesi.

Tutti i pazienti saranno dotati di un sistema per la trasmissione transtelefonica dell'ECG, da attivare al bisogno (per qualsiasi sintomo) ed in modo programmato almeno una volta alla settimana. Vista l'ampiezza del campione è verosimile che la registrazione transtelefonica possa fornire ulteriori importanti informazioni sulla storia clinica di pazienti con FA, ed in particolare sull'incidenza di recidive asintomatiche.

### Bibliografia

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
2. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, Alboni P, Capucci A, Disertori M, et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
3. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased

risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.

4. Roy D, Talajic M, Dorian P et al. for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med* 2000; 342: 913-920.
5. Disertori M, Padeletti L, Santini M, et al. Antitachycardia pacing therapies to terminate atrial tachyarrhythmias: the AT500 Italian Registry. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3(Suppl P): P16-P24.
6. Ricci R, Quesada A, Pignalberi C, Roda J, Disertori M, et al. Dual defibrillator improves quality of life and decreases hospitalizations in patients with drug refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10: 85-92.
7. Wiffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
8. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000; 87: 440-7.
9. Kachiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Solomou MC, Kanoukakis EM, Vardas PE. Low-dose amiodarone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 995-998.
10. Southworth MR, Zarembski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1629-1632.
11. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-146.
12. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, Marcello SR, Schnell DJ, Wilkinson WE and the Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 794-802.
13. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
14. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-2614.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
16. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.
17. Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al. Valsartan Reduces the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: Results from Val-HeFT. *Am Heart J* 2005; in press.
18. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Tognoni G, Franzosi MG, Delise P, Di Pasquale G, Staszewsky L. Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: Randomized, prospective, multicenter study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of Atrial Fibrillation recurrence. *In Press*.