

# Strategie a confronto nel Trattamento della Fibrillazione Atriale

## Benefici e rischi nel mantenimento del ritmo sinusale

**Paolo Rossi**

Primario Cardiologo

### Riassunto

Durante la fibrillazione atriale (FA) persistente, quasi tutti i sintomi sono causati da una frequenza ventricolare non bene controllata o irregolare. Due opzioni terapeutiche rimangono aperte nel trattamento della fibrillazione atriale: o il "controllo del ritmo", o il "controllo della frequenza ventricolare" in FA. La scelta "controllo del ritmo" o "controllo della frequenza", entrambe le scelte sempre in terapia anticoagulante, non dovrebbe essere aprioristica ma una ponderata valutazione clinica che tenga conto della storia del paziente, delle conseguenze emodinamiche e sintomatologiche causate dall'aritmia, dei fattori che rendono plausibile la conversione a RS (dimensioni degli atri e compliance ventricolare sinistra), nell'intento di perseguire e mantenere il migliore risultato funzionale. La restaurazione ed il mantenimento del ritmo sinusale si associano non solo con incrementi significativi del numero delle sottoclassi che misurano la qualità della vita, ma anche con miglioramenti significativi della prestazione al test ergometrico sul treadmill.

### Summary

Persistent atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of stroke related to thromboembolism, which can be reduced with anticoagulation. AF may also lead to tachycardia-induced cardiomyopathy with symptoms and signs of heart failure. The treatment aims in atrial fibrillation are to reduce patients' symptoms and to prevent both embolism and deterioration of any underlying heart disease. Therapy consists of anticoagulant or antiplatelet drugs, treatment of any underlying heart disease, and heart rate control, according to a prospective strategy of AF management: sinus rhythm maintenance versus allowing AF to persist. The AF management does not offer a group benefit in quality of life of one strategy over the other. However, for the individual, if sinus rhythm can be achieved and maintained, it may offer a better quality of life than would exist if AF persists or returns. A novel finding was the strong correlation between exercise duration on treadmill, an objective measure, and quality of life, a subjective measure, of physical function in patients who maintained SR versus those who persisted in or reverted to AF.

**Parole chiave:** Fibrillazione atriale

**Key words:** Atrial fibrillation

La fibrillazione atriale (FA) angoscia i pazienti perché aumenta per loro il rischio di ictus embolico e degrada la loro qualità di vita. Una recente indagine americana ha evidenziato che la fibrillazione atriale costituisce l'aritmia sostenuta più frequente, provocando il 34.5% dei ricoveri ospedalieri da causa aritmica<sup>1</sup>. La fibrillazione atriale è associata ad aumento di mortalità e morbilità come è stato evidenziato negli USA da una incidenza stimata di oltre 75.000 ictus dipendenti da FA per anno<sup>2,3</sup>.

### Effetti emodinamici e funzionali della FA

La fibrillazione atriale provoca molti disturbi, legati: 1) alla frequenza ventricolare, 2) alla perdita della

sistole atriale, 3) alla irregolarità del ritmo, 4) alla perdita del fisiologico controllo della frequenza cardiaca. L'importanza di ciascun fattore dipende dalle caratteristiche del paziente, ad esempio:

- la perdita del trasporto atriale e la riduzione del tempo di riempimento diastolico risultano essere deleteri in modo specifico nei soggetti con disfunzione diastolica da ipertrofia ventricolare;
- la diminuzione del tempo di perfusione coronarica da accorciamento della diastole e l'aumento del lavoro cardiaco prodotto dalla tachicardia possono aggravare notevolmente una condizione d'insufficienza coronarica.

Poiché tutti gli effetti coesistono e si intrecciano tra



loro, non è agevole individuare chiaramente quale possa essere il meccanismo patogenetico dei sintomi. Pur tuttavia, è importante ricercare il fattore dominante più probabile, perché la sua individuazione sarà determinante nella scelta della strategia terapeutica. La fibrillazione atriale peggiora in modo notevole la qualità della vita, e si associa ad una morbidità importante in quanto può provocare:

- 1) lo scompenso cardiaco da cardiomiopatia legata alla tachicardia o dall'aggravamento di una cardiopatia coronarica o ipertensiva preesistente;
- 2) l'ictus trombo-embolico o l'attacco ischemico cerebrale transitorio (nel 35% delle fibrillazioni non valvolari);
- 3) le trombo-embolie in altri distretti vascolari.

## Classificazione

Gli schemi che distinguono i diversi tipi di fibrillazione atriale possono essere clinicamente utili quando formano categorie che richiedono trattamenti diversi. La fibrillazione atriale può essere classificata in relazione:

### - alla eziologia e alla malattia di fondo:

- 1) come fibrillazione atriale reumatica (nei soggetti più giovani) o non reumatica; in seguito alla diminuita incidenza della malattia reumatica oggi si preferisce usare il termine valvolare (stenosi mitralica reumatica, o rigurgito moderato o severo da prolasso mitralico) o non valvolare;
- 2) come fibrillazione atriale in cardiopatia ischemica, alcolica, tireotossica, ipertensiva; tali malattie richiedono un trattamento specifico;
- 3) come fibrillazione atriale post-chirurgica che in genere ha scarsa tendenza alle trombo-embolie e alle recidive dopo conversione a ritmo sinusale;
- 4) come fibrillazione atriale solitaria, così detta perché non si evidenziano alterazioni strutturali cardiache e spesso decorre inavvertita;

### - alla influenza del sistema nervoso autonomico:

- di **tipo vagotonico**, che si evidenzia in circa il 25% dei soggetti con fibrillazione atriale solitaria, è prevalente nei maschi di 30-50 anni, si presenta con episodi aritmici postprandiali, o serali e notturni preceduti da un rallentamento del ritmo sinusale, ed ha come caratteristica una bassa

frequenza ventricolare; la *terapia* comprende: la disopiramide, gli antiaritmici della classe I, la stimolazione atriale; controindicata la digitale;

- di **tipo adrenergico** che si evidenzia in circa il 20% di soggetti, già con malattia cardiaca, può comparire in entrambi i sessi, specialmente dopo i 50 anni, è in genere preceduta da accelerazione del ritmo sinusale, gli episodi aritmici parossistici compaiono durante o dopo l'attività fisica, o al mattino presto a frequenze elevate; *terapia*: propafenone, sotalolo, betabloccanti;
- di tipo misto o indeterminato negli altri casi;

### - alla progressione dei quadri temporali:

al suo esordio non si può stabilire se la fibrillazione atriale sia transitoria, ricorrente o cronica; in tal caso è utile il termine "*prima comparsa*". La sua progressione potrebbe assumere le forme seguenti:

- *Fibrillazione atriale in prima comparsa*
  - 1) *FA parossistica*: attacchi ripetuti di FA auto-cessanti, **12-23%**.
  - 2) *FA ricorrente*.
  - 3) *FA persistente*: non cessa spontaneamente ma termina e si converte in ritmo sinusale con il trattamento, **35-38%**.
  - 4) *FA permanente*: non si converte, o non è appropriata la cardioversione.
- *Fibrillazione atriale cronica*: non termina spontaneamente, non può essere convertita in ritmo sinusale **39-51%**.

## Strategie terapeutiche

La strategia ottimale del suo trattamento è sempre dibattuta perché si evidenziano nella letteratura risultati apparentemente discordanti<sup>4, 5, 6, 7</sup>. Durante la fibrillazione atriale, quasi tutti i sintomi sono causati da una frequenza ventricolare non bene controllata o irregolare ed il rischio associato di morte è raddoppiato nei pazienti che hanno una storia di fibrillazione atriale<sup>8, 9, 10, 11, 12, 13</sup>. Benché una terapia anticoagulante adeguata con warfarina abbassi sostanzialmente il rischio di ictus<sup>14, 15, 16</sup>, questo farmaco frequentemente non è somministrato<sup>17</sup>.

Due opzioni rimangono aperte nel trattamento della fibrillazione atriale: o il "**controllo del ritmo**", o il "**controllo della frequenza ventricolare**" in FA. In queste opzioni si comprendono:

- 1) Le modalità per conseguire la conversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale.
- 2) Le terapie che tendono a prevenire o ritardare la ricomparsa dell'aritmia.
- 3) Le strategie dirette a controllare la frequenza della risposta ventricolare alla fibrillazione atriale.
- 4) La qualità della vita nelle due strategie, nel controllo del ritmo o nel controllo della frequenza.

## Il controllo del ritmo

### I meccanismi molecolari degli interventi antifibrillazione atriale

Nei tentativi di **conversione della fibrillazione atriale**, sono stati seguiti due approcci: quello dei **meccanismi multipli** e quello del **meccanismo singolo**. Con l'approccio dei meccanismi multipli, si tende a modificare simultaneamente parecchi differenti meccanismi elettrofisiologici, la cui efficacia è stata dimostrata, come vedremo più avanti, con l'amiodarone e con il dronedarone. Nella strategia alternativa, quella del singolo meccanismo, sono stati utilizzati, ad esempio: a) i bloccanti selettivi dei canali ionici atriali, b) i facilitatori delle giunzioni gap, c) i bloccanti i canali attivati dallo stretch. Questi tentativi, tuttavia, presumono una comprensione attuale dei meccanismi elettrofisiologici della fibrillazione atriale più chiara di quella che è correntemente disponibile. L'**ablazione delle vene polmonari** è molto efficace in pazienti selezionati ma è improbabile che possa soddisfare le necessità dei milioni di pazienti con fibrillazione atriale. Anche se il meglio deve ancora arrivare, l'approccio dei meccanismi multipli è quello più promettente.

### Il controllo della frequenza ventricolare in FA

Un'accettata alternativa alla terapia con i farmaci antiaritmici, benché spesso come scelta secondaria che segue l'insuccesso del controllo del ritmo, una semplice strategia è quella di **controllare le risposte elevate della frequenza ventricolare** alla fibrillazione atriale. Il controllo della frequenza con digossina, betabloccanti, diltiazem o verapamil, agenti bloccanti il nodo atrioventricolare, sistematicamente combinati con terapia anticoagulante, o mediante l'ablazione della giunzione atrioventrico-

lare e l'impianto di un pacemaker<sup>6, 7, 18, 19</sup>, sempre continuando la terapia anticoagulante<sup>8, 9, 10</sup>. In piccoli studi randomizzati il confronto del gruppo sottoposto al controllo del ritmo con il gruppo trattato con il controllo della frequenza è in genere a favore di quest'ultimo. Il controllo del ritmo non ha ridotto il rischio di morte o di gravi eventi cardiovascolari in un periodo di un follow-up medio di 3.5 anni. Il controllo del ritmo causava più eventi avversi che il controllo della frequenza; analisi di sottogruppi suggeriscono che il controllo del ritmo può anche avere causato più morti tra i pazienti sopra i 65 anni di età e tra i pazienti con malattia coronarica. Tale "controllo della frequenza" può rendere più semplice la terapia e permette l'impiego di farmaci che sono meno tossici dei farmaci antiaritmici<sup>20, 21, 22</sup>.

### Le modalità per conseguire la conversione della fibrillazione atriale e il mantenimento del ritmo sinusale

La iniziale terapia della fibrillazione atriale è spesso diretta alla conversione dell'aritmia nel ritmo sinusale per mezzo dello **shock elettrico** e con l'impiego dei **farmaci antiaritmici**<sup>23</sup>. Il razionale dell'approccio al "controllo del ritmo" include la possibilità di minori sintomi, migliore tolleranza dell'esercizio, minore rischio di ictus, eventuale discontinuazione della terapia anticoagulante a lungo termine, migliore qualità della vita e della sopravvivenza, alla condizione che possa essere mantenuto il ritmo sinusale<sup>6</sup>. Tuttavia, la fibrillazione atriale spesso risponde male ai **farmaci antiaritmici**, i quali inoltre possono anche causare gravi effetti collaterali (vedi avanti)<sup>24, 25, 26, 27</sup>. Nei pazienti con fibrillazione atriale persistente, si esegue abitualmente la **cardioversione elettrica** con successo iniziale molto elevato. Ciò nonostante, l'utilità di tale terapia è limitata a causa dell'incidenza delle recidive di fibrillazione o flutter atriale che sono elevate fino al 70-80% dopo 12 mesi se non viene somministrata terapia antiaritmica profilattica<sup>28, 29</sup>. In ricerche cliniche controllate sono stati studiati diversi farmaci antiaritmici delle classi I e III per valutare la loro efficacia nella conservazione del ritmo sinusale<sup>30</sup>. Complessivamente, circa il 50% dei pazienti in terapia con farmaci attivi rimane libero dalla fibrillazione atriale ricorrente oltre il primo anno dopo la cardioversione. Solo l'**amiodarone** si è dimostrato più efficace come terapia di mantenimento<sup>31, 32</sup>. Tuttavia, secondo una recente meta-analisi, l'amiodarone

deve essere interrotto nel 23% dei pazienti a causa degli effetti collaterali, descritti nella Tab. 1 che si manifestano nel corso di 1-2 anni<sup>33</sup>. Sfortunatamente, anche se è possibile ripristinare il ritmo sinusale, la gran parte dei pazienti rimane nel rischio dell'ictus per cui è necessario continuare la protezione con la terapia anticoagulante.

I pazienti in fibrillazione atriale presentano di regola dispnea, palpitazioni, e dolore precordiale. Un altro sintomo importante, anche se non bene valutato è debolezza e stancabilità, un sintomo non specifico nella popolazione anziana e che comporta un'ampia

zioni e approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale presentano sostanziali limitazioni e importanti effetti collaterali<sup>36</sup>. La **flecainide** e il **propafenone** sono associati con un aumentato rischio di aritmie ventricolari mortali e si ritengono controindicati nei pazienti con malattia coronarica (circa il 30% dei pazienti con fibrillazione atriale) e in quelli con scompenso cardiaco o notevole ipertrofia ventricolare sinistra<sup>36</sup>. Il **sotalolo** e la **dofetilide** devono essere iniziate durante il ricovero in ospedale a causa del rischio del prolunga-

Effetti negativi dell'amiodarone orale			
Effetto negativo	Incidenza	Monitoraggio raccomandato	Considerazioni speciali
<b>Cardiaco</b> Bradycardia Intervallo QT allungato Torsione di punta	5% in gran parte dei pazienti < 1%	Elettrocardiogramma di base e almeno una volta durante il carico, specialmente se è presente malattia della conduzione; e poi annuale	Ridurre la dose di carico in pazienti anziani e in quelli con malattia di fondo della conduzione senoatriale e atrioventricolare; ridurre la dose o sospendere se l'intervallo QT supera 550 msec
<b>Epatico</b>	15%	Determinazioni delle transaminasi glutammica e ossalacetica in condizioni di base e in seguito ogni sei mesi	Evita in pazienti con grave malattia epatica
<b>Tiroideo</b> Ipertiroidismo Ipotiroidismo	3% 20%	Tests di funzione tiroidea in condizioni di base e in seguito due o tre volte l'anno	Evita in presenza di nodulo tiroideo preesistente non funzionante; più elevata incidenza di effetti tiroidei in pazienti con malattia autoimmune tiroidea
<b>Polmonare</b>	< 3%	Tests di funzione polmonare in condizioni di base e se compaiono sintomi; radiografia del torace in condizioni di base e poi annuale	Interrompere subito amiodarone se si sospettano effetti polmonari
<b>Dermatologico</b>	25-75%	Routine	Esposizione alla luce solare con crema ad alto fattore di protezione antisolare
<b>Neurologico</b>	3-30%	Routine	Considera riduzione delle dosi
<b>Oftalmico</b> Depositi corneali Neurite ottica	100% < 1%	Esame di base se vi è anomalità di fondo, esami successivi al bisogno	Evita in presenza di neurite ottica preesistente

Tab. 1 - Zimetbaum P. NEJM 2007; 356: 935-941.

diagnosi differenziale. Dato che il rischio di fibrillazione atriale cresce con l'età e poiché l'età media della popolazione occidentale è costantemente in aumento, l'incidenza della fibrillazione atriale continuerà probabilmente ad aumentare, per quanto si possa prevedere in futuro, secondo una proiezione già bene descritta<sup>34</sup>.

#### Le specificità di farmaci antiaritmici nella fibrillazione atriale

I farmaci proposti dalle linee guida delle Associa-

mento del QT e della tachicardia ventricolare a torsione di punta<sup>37</sup>. L'**amiodarone**, che non è stato approvato dalla FDA per l'impiego nella fibrillazione atriale, non presenta gli effetti pro-aritmici dei farmaci sopradetti ma può, fra altri effetti, causare alterazioni di tiroide, polmoni, reni, fegato, cute, e sistema nervoso (vedi Tab. 1)<sup>38</sup>.

Il **dronedarone**, è un derivato del benzofurano con una struttura e un profilo elettro-farmacologico simile a quello dell'amiodarone, ma con modifiche apportate con l'intento di eliminare gli effetti colla-

terali attribuibili alla tiroide. L'assenza dello iodio e il carattere meno lipofilo dovrebbero essere associati con una migliore tollerabilità. In due ricerche identiche, multicentriche, doppio-cieco, randomizzate e controllate con placebo, una eseguita in Europa e una eseguita negli Stati Uniti, Canada, Australia, Sud Africa, e Argentina (the non-European trial), è stata valutata l'efficacia del dronedarone in pazienti con una storia di fibrillazione atriale che erano in ritmo sinusale quando hanno iniziato l'assunzione del farmaco<sup>39</sup>. Complessivamente, a 828 pazienti sono stati somministrati 400 mg di dronedarone due volte al giorno per un anno e a 409 pazienti placebo. Questi studi hanno permesso di dimostrare che in pazienti con una storia di fibrillazione atriale che erano in ritmo sinusale all'inizio del trattamento, il dronedarone ha significativamente prolungato l'intervallo di tempo intercorso fino al primo ripresentarsi dell'aritmia. È risultata diminuita anche la probabilità delle recidive di fibrillazione atriale a 12 mesi. Non è stato rilevato alcun effetto pro-aritmico e ciò non costituisce una differenza dato il basso rischio di pro-aritmie anche con l'amiodarone. Non si sono evidenziati invece effetti collaterali per quanto concerne la funzione della tiroide. Ciò può essere spiegato dall'assenza di iodio nella molecola del dronedarone. Se tale sostanza si dimostrerà migliore nell'evitare la fibrosi polmonare ed altri effetti collaterali non è stato ancora accertato, benché l'emivita più breve del dronedarone, rispetto a quella dell'amiodarone, possa avere conseguenze benefiche in termini di effetti tossici tardivi. Dronedarone presenta due principali vantaggi: a) apparentemente non causa fibrosi polmonare o tossicità sul fegato e tiroide; b) ha un'emivita di soli 1-2 giorni rispetto ai 30-55 giorni per l'amiodarone. Tuttavia, dronedarone deve ancora ricevere l'approvazione al mercato dalla Food and Drug Administration, forse a causa della sua possibile tossicità renale.

#### La qualità della vita in ritmo sinusale o in fibrillazione atriale

La motivazione a ripristinare e mantenere il ritmo sinusale non è tanto per ovviare alla necessità della terapia anticoagulante quanto per **migliorare la qualità della vita**. L'esperienza clinica mostra che la conversione e il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale produce un pre-

vedibile miglioramento della qualità della vita (QV). Tuttavia, tale possibilità continua ad essere argomento molto dibattuto, in seguito alla pubblicazione degli studi PIAF<sup>40</sup> e AFFIRM<sup>41</sup>. Nello studio PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation) (n = 252), sono stati confrontati due gruppi, il gruppo A, 125 pazienti con il controllo della frequenza e il gruppo B, 127 pazienti con il controllo del ritmo. Diltiazem fu usato come prima terapia nel gruppo A, e amiodarone fu usato nel gruppo B. Nell'intero periodo di osservazione (1 anno), una proporzione simile di pazienti in entrambi i gruppi riportarono miglioramento dei sintomi legati all'aritmia. Tuttavia, la capacità di esercizio fisico (camminata di 6 minuti) è aumentata nei pazienti ripristinati e mantenuti in RS rispetto a quella dei pazienti rimasti in FA. La gran parte dei pazienti di AFFIRM presentavano fibrillazione atriale parossistica, e né la qualità della vita né la capacità all'esercizio, basata sul test camminata di 6-minuti, risultarono essere migliorate nei pazienti con FA convertita a RS. In questo studio AFFIRM, però, il 40% dei pazienti assegnati al braccio strategico RS erano in realtà in FA, influenzando negativamente i risultati finali.

In contrasto con queste osservazioni, tuttavia, recenti studi clinici hanno dimostrato significativi miglioramenti in qualità della vita in pazienti con fibrillazione atriale convertita a ritmo sinusale<sup>42, 43, 44, 45</sup>.

In un sotto-studio del SAFE-T (Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial)<sup>42, 45</sup> è stata testata l'ipotesi che la restaurazione ed il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale persistente migliori la qualità della vita e il rendimento ergometrico. La qualità della vita correlata alla salute generale fu valutata utilizzando il questionario "Medical Outcomes Study Short Form-36" (SF-36). Esso contiene 8 sottoclassi: 1) capacità funzionale, 2) limitazione del ruolo fisico, 3) salute generale, 4) vitalità, 5) dolore corporeo, 6) funzione sociale, 7) limitazioni del ruolo emozionale, e 8) salute mentale. I punteggi variano da 0 a 100, con i punteggi più bassi che rappresentano QV peggiori. Nei pazienti seguiti per un anno i soggetti in ritmo sinusale mostrarono miglioramenti significativi in salute generale (p = 0.007) e funzione sociale (p = 0.02) confrontati con i pazienti in FA. Frequenza e gravità dei sintomi erano significativamente ridotti nel gruppo RS rispetto al gruppo FA (p = 0.05 e p < 0.001, rispettivamente), e il carico sintomatico di FA è diminuito in modo marcato (punteggio medio 8)

tra i pazienti che hanno mantenuto il RS verso quelli che erano in FA ( $p < 0.001$ ). Il confronto diretto della massima capacità funzionale sviluppata dai soggetti in ritmo sinusale con quella dei pazienti in fibrillazione atriale è riportato nella Fig. 1<sup>45</sup>.

### Correlazioni tra massima prestazione fisica sul treadmill e la misure della qualità della vita (QV)

Originali e di grande rilevanza clinica, rispetto alla letteratura corrente, risultano essere le correlazioni (coefficiente  $r$ ), tra durata dell'esercizio e le misure

della QV, perché permettono di stabilire la natura della associazione tra le misure oggettive della prestazione fisica con il test ergometrico sul treadmill (le ricerche precedenti si sono avvalse del test cammino di 6 min) e quelle soggettive di qualità della vita con il test SF-36, in pazienti che hanno mantenuto RS rispetto a quella dei soggetti rimasti o ricaduti in FA. A 8 settimane la durata dell'esercizio sul treadmill correlava sistematicamente con 5 sottoclassi di SF-36

nei pazienti RS e con 3 sottoclassi di SF-36 in pazienti FA. A 8 settimane, la prestazione al treadmill mostrava più forte correlazione con il funzionamento fisico percepito dal paziente in entrambi i gruppi - FA e - RS ( $r = 0.28$  and  $r = 0.36$ , rispettivamente). A 1 anno, la prestazione al treadmill era associata con tutte le sottoclassi SF-36 tranne 1 nei pazienti rimasti in RS ( $r = 0.19$  a  $0.47$ ); invece, nessuna delle sottoclassi SF-36 correlava con la durata dell'esercizio nei pazienti rimasti in FA. Indipendentemente dallo stato del ritmo e dalla durata del follow-up, non si è evidenziata alcuna correlazione tra la prestazione ergometrica e la sottoclasse salute mentale.

### Conclusioni

Il primo rilievo riguarda il fatto che ogni paziente con fibrillazione atriale persistente (non cronica e irreversibile) ha una storia a sé che non rientra negli schemi seguiti dalle ricerche cliniche controllate. La scelta "controllo del ritmo" o "controllo della frequenza", entrambe le scelte sempre in terapia anticoagulante, non dovrebbe essere aprioristica ma una ponderata valutazione clinica che tenga conto della storia del paziente, delle conseguenze emodinamiche e sintomatologiche causate dall'aritmia, dei fattori che rendono plausibile la conversione a RS (dimensioni degli atri e compliance ventricolare sinistra), nell'intento di perseguire e mantenere il migliore risultato funzionale. Il controllo del ritmo spesso permette di recuperare buone condizioni di compenso circolatorio. Il pragmatismo inglese però, dopo la pubblicazione dei trials PIAF<sup>40</sup> e AFFIRM<sup>41</sup>, ha suggerito di limitare la restaurazione del ritmo sinusale con amiodarone e/o cardioversione e-

lettrica, nella fibrillazione atriale sintomatica, recente o parossistica soltanto ai pazienti di età inferiore

a 65 anni che non presentano segni o sintomi di malattia coronarica. Nelle altre situazioni, quindi, il controllo della frequenza era suggerito come opzione primaria perché il recupero e mantenimento del ritmo sinusale non influenzava la qualità della vita. I risultati del sotto-studio del SAFE-T<sup>45</sup> invece hanno dimostrato che la restaurazione ed il mantenimento del ritmo sinusale si associano non solo con incrementi significativi del numero delle sottoclassi che misurano la qualità della vita, ma anche con importanti miglioramenti della prestazione al test ergometrico sul treadmill. La novità più rilevante di questo sottostudio è stata la forte correlazione tra

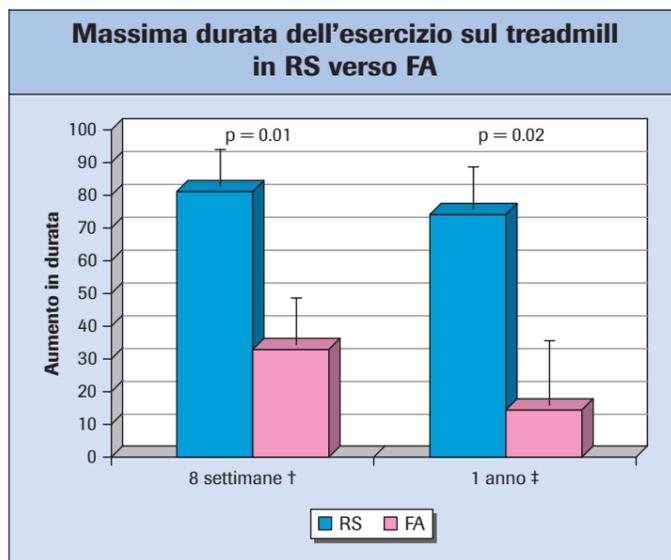


Fig. 1 - Confronti dell'aumento medio della massima durata dell'esercizio sul treadmill in ritmo sinusale (RS) verso quello realizzato dai soggetti in fibrillazione atriale (FA) dalle condizioni di base a 8 settimane e a 1 anno. †RS gruppo in ritmo sinusale: n = 213; FA gruppo in fibrillazione atriale: n = 145. ‡SR group: n = 219; FA group: n = 113.

durata dell'esercizio, una misura oggettiva, e QL, una misura soggettiva, della funzione fisica nei pazienti che hanno mantenuto il RS nel confronto con quelli che sono rimasti o ricaduti nella FA. Pertanto, anche il controllo del ritmo, con la conversione e il mantenimento del RS in pazienti con FA persistente, costituisce una opzione primaria che sta al giudizio clinico da applicare caso per caso. Il controllo del ritmo per essere adeguato potrebbe richie-

dere: a) l'individuazione del farmaco antiaritmico più efficace per quel paziente nella prevenzione delle recidive; b) la necessità di un pacemaker bicamerale per assicurare la stabilità della frequenza e l'attivazione elettrica degli atri, per neutralizzare in tal modo l'azione bradicardizzante aritmogenica dei farmaci antiaritmici. Nella evoluzione della malattia giunge poi il momento della cronicizzazione di FA cui si dovrà adeguare tutta la strategia terapeutica.

### Bibliografia

- Bialy D, Lehmann MH, Schumacher DN et al. Hospitalization for arrhythmia in the United States: importance of atrial fibrillation (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 41A.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-1564.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
- The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-1834.
- Waldo AL. Management of atrial fibrillation: the need for AFFIRMative action. *Am J Cardiol* 1999; 84: 698-700.
- Narasimham C, Blanck Z, Akhtar M. Atrioventricular nodal modification and atrioventricular junctional ablation for control of ventricular rate in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: Suppl: S146-S150.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-529. [Erratum, *Lancet* 1987; 1: 878].
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
- Wyse DG, Love JC, Yao Q, et al. Atrial fibrillation: a risk factor for increased mortality -- an AVID registry analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5: 267-273.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
- Stewart S, MacIntyre K, Chalmers JW, et al. Trends in case-fatality in 22968 patients admitted for the first time with atrial fibrillation in Scotland, 1986-1995. *Int J Cardiol* 2002; 82: 229-236.
- Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001; 322: 321-326.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-695.
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: Suppl: 194S-206S.
- Gage BF, Boechler M, Doggett AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000; 31: 822-827.
- Scheinman MM, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 2120-2125.
- Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138-1144.
- Opolski G, Torbicki A, Kosior D. A. et al. Rate Control vs Rhythm Control in Patients With Nonvalvular Persistent Atrial Fibrillation. The Results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476-486.
- Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003 Mar 20; 91(6A): 27D-32D.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000 Nov 25; 356(9244): 1789-94.
- Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-1078.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-1266.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation: success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-2592.
- Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH et al. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 335-341.
- Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ III et al. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987; 60: 572-575.
- Lundstrom T, Rydén L. Chronic atrial fibrillation. Long term results of direct current cardioversion. *Act Med Scand* 1988; 223: 53-59.
- Coplen SE, Antman E, Berlin JA et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 83: 1106-1116.
- Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-1320.
- Chun SH, Sager PT, Stevenson WG et al. Chronic atrial fibrillation. Long term results of direct current cardioversion. *Act Med Scand* 1988; 223: 53-59.
- Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920.

33. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 791-798.
34. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125.
35. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. for the SAFE-T Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 721-730.
36. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: 700-752.
37. Funck-Brentano C, Kibele Y, Le Coz F et al. Rate dependence of sotalol-induced prolongation of ventricular repolarization during exercise in humans. *Circulation* 1991; 83: 536-545.
38. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 935-941.
39. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.
40. Hohnloser SH, Kuck K, Lillenthal J, PIAF Investigators Rhythm or rate control in AF-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
41. Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators A comparison of rate control and rhythm control in patients with AF *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
42. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. Veterans Affairs cooperative study. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
43. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent AF implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303-1309.
44. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al. CTAF Investigators Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002; 143: 984-990.
45. Singh SN, Charlene Tang X, Singh BN, et al, for the SAFE-T Investigators. Quality of Life and Exercise Performance in Patients in Sinus Rhythm Versus Persistent Atrial Fibrillation A Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 721-730.



## La struttura della S.I.C.O.A.

<b>Presidente</b>	Cesare PROTO
<b>Vice Presidente</b>	Giuliano COZZAGLIO
<b>Segretario Nazionale</b>	Claudio CHIMINI
<b>Tesoriere</b>	Francesco Paolo RIOLO
<b>Consiglieri</b>	Paolo BARIOLI, Claudio CELLA, Manlio COCOZZA, Luigi COLLARINI, Edoardo GRONDA, Alberto MARGONATO, Massimo PICCININI, Enrico PUSINERI, Stefano RAPINO, Francesco Paolo RIOLO, Salvatore TOLARO, Fabio ZACÄ
<b>Proviviri</b>	Alberto BENASSI, Giorgio BENATTI, Angelo RUSSO
<b>Direttore di Cardiology Science</b>	Bruno DOMENICHELLI
<b>Responsabile Sito Internet</b>	Antonio CURTI
<b>Responsabile Cardionursing</b>	Silvana BERGAMASCHI

### DELEGATI REGIONALI

<b>Abruzzo</b>	Massimiliano FAUSTINO	<b>Molise</b>	Domenico GATTOZZI
<b>Calabria</b>	Mauro CASSESE	<b>Piemonte</b>	Gloria DEMICHELI
<b>Campania</b>	Pasquale GUARINI	<b>Puglia</b>	Paolo IZZO
<b>Emilia Romagna</b>	Guido BALESTRA	<b>Sardegna</b>	Gianni CONGIU
<b>Friuli V. G.</b>	Paolo VENTURINI	<b>Sicilia</b>	Bruno ALOISI, Francesco CANNIOTO
<b>Lazio</b>	Franco DI MARIO	<b>Toscana</b>	Vittorio DE LEONARDIS, Giuseppe MASINI
<b>Liguria</b>	Paolo PANTALEO	<b>Trentino A. A.</b>	Carlo STEFENELLI
<b>Lombardia</b>	Andrea MACCHI	<b>Umbria</b>	Liliana ZOLLINO
<b>Marche</b>	Luciano CAROTTI	<b>Veneto</b>	Enrico BARBIERI

► **Presidente**  
(Cesare Proto)  
presidente@sicoa.net

► **Vicepresidente**  
(Giuliano Cozzaglio)  
vicepresidente@sicoa.net

► **Segretario Nazionale**  
(Claudio Chimini)  
segretari nazionale@sicoa.net

► **Segreteria Nazionale**  
(Claudia Milanese)  
sicoa@sicoa.net

► **Direzione della rivista**  
(Bruno Domenicelli)  
cardiologyscience@sicoa.net

