

---

## TERAPIA DI CONTROLLO DEL RITMO O DI CONTROLLO DELLA FREQUENZA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: INDICAZIONI PRATICHE

---

Gianluca Botto, Mario Luzi, Antonio Sagone  
Divisione di Cardiologia, Ospedale "Sant'Anna", Como

### Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più comune riscontro nella pratica clinica, con un'incidenza del 0,5% nella popolazione generale ed è la principale malattia dell'invecchiamento: più della metà dei pazienti con FA nei paesi industrializzati hanno più di 70 anni e metà anno più di 75 anni (1). Inoltre, da molti anni, la FA è considerata come un fattore di rischio indipendente di mortalità, dal momento che i pazienti portatori di questa aritmia dimostrano un incremento di almeno due volte, del rischio di morte (1).

La strategia di gestione del ritmo cardiaco quale parte del trattamento della FA è argomento dibattuto da decenni.

Nei pazienti con FA permanente, l'unica strategia terapeutica farmacologica possibile è quella del controllo della frequenza ventricolare. Invece, nei pazienti con FA parossistica o persistente vi sono sostanzialmente due strategie principali (2).

La prima di queste prevede il ripristino del ritmo sinusale (RS) mediante terapia medica o elettrica e mantenimento dello stesso con l'utilizzo di farmaci antiaritmici. I potenziali benefici del mantenimento del RS includono, tra gli altri, il miglioramento dei sintomi, l'aumento della tolleranza allo sforzo, il miglioramento emodinamico, la prevenzione della cardiomiopatia tachi-indotta. Il tutto potrebbe tradursi in un miglioramento della qualità della vita, in una possibile riduzione del rischio tromboembolico con conseguente possibilità di riduzione dell'utilizzo della terapia anticoagulante ed in ultima analisi, in una riduzione del rischio di morte. Gli aspetti negativi di questo approccio includono la piuttosto bassa efficacia dei farmaci antiaritmici (3) (condizionante potenziali multiple recidive aritmiche) ed i possibili effetti proaritmici legati all'utilizzo degli stessi. La seconda strategia consiste nella cronicizzazione dell'aritmia con controllo della risposta ventricolare con farmaci agenti sul nodo atrio-

ventricolare (digitale, beta-bloccanti, calcio-antagonisti non-diidropiridinici od una combinazione degli stessi) ed, in caso di risultato inefficace è possibile ottenere lo scopo desiderato ricorrendo a terapie non-farmacologiche quali l'ablazione/modulazione del nodo atrio-ventricolare. Entrambe le soluzioni devono essere associate alla profilassi delle complicanze tromboemboliche con terapia anticoagulante orale. Quest'altro tipo di strategia offre l'indiscutibile vantaggio della relativa semplicità, anche se richiede periodici controlli per valutare il livello di anticoagulazione ed i sempre possibili rischi derivati dall'interazione del warfarin con farmaci o quant'altro e per questa ragione, può essere associata, in via teorica, ad un aumentato rischio di complicanze emorragiche.

Per lungo tempo si è ritenuto che il mantenimento del RS fosse per-se la soluzione migliore proprio per gli ipotetici vantaggi sopra descritti. Al contrario il mantenimento dell'aritmia ed il controllo della frequenza cardiaca è sempre stata considerata una strategia di seconda scelta. Ancora adesso, continua l'acceso dibattito in merito al fatto se una strategia sia effettivamente superiore all'altra in termini di gestione del paziente con FA.

Recentemente sono stati pubblicati in letteratura tre trial (4-6), simili per impostazione, che si proponevano di valutare quale, tra le due strategie descritte, fosse la migliore per i pazienti con FA parossistica-persistente.

### Gli studi AFFIRM, RACE e STAF

Lo studio Atrial Fibrillation Follow-up Investigation in Rhythm Management (AFFIRM) (4), condotto in 213 centri negli Stati Uniti e nel Canada, ha incluso 4060, in due bracci randomizzati: controllo della frequenza ventricolare o ripristino del ritmo sinusale. I pazienti, 51% con ipertensione arteriosa e 26% con cardiopatia ischemica, sono stati seguiti per un follow-up medio di 3,5 anni e la mortalità totale, end-point primario dello studio, si è dimostrata lievemente inferiore nel grup-

End point	Controllo Frequenza N° (%)	Controllo Ritmo N° (%)	p
Morte	310 (25.9)	356 (26.7)	0.08
Morte, stroke disabilitante, encefalopatia anossica, sanguinamenti maggiori, arresto cardiaco	416 (32.7)	445 (32.0)	0.33
Ospedalizzazione	1220 (73.0)	1374 (80.1)	<0.001

**Tabella 1: Principali risultati dello studio AFFIRM**

po randomizzato a controllo della frequenza, senza però raggiungere i livelli di significatività statistica. Non è stata dimostrata alcuna differenza tra le due strategie neppure considerando l'end-point composito. I pazienti inclusi nel gruppo controllo del ritmo sono stati maggiormente ospedalizzati durante il follow-up. I principali risultati dello studio AFFIRM sono riportati nella tabella 1. Queste evidenze porterebbero a concludere che non vi sarebbe alcun vantaggio legato all'uso della terapia antiaritmica per il ripristino ed il mantenimento del RS in questo gruppo di pazienti.

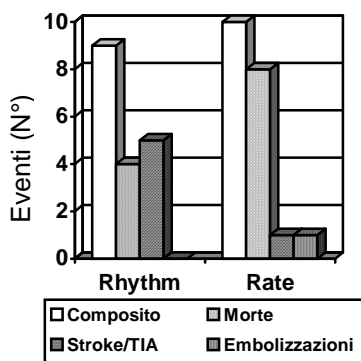
Con l'intento di rispondere allo stesso quesito, uno studio numericamente più contenuto, lo studio Rate Control vs Electrical Cardioversion (RACE) (5) ha confrontato la strategia di controllo della frequenza verso una strategia di controllo del ritmo mediante cardioversioni elettriche seriate. In questo studio, 522 pazienti con FA persistente ed una precedente procedura di cardioversione elettrica, sono stati randomizzati a controllo della frequenza o a ripristino del RS mediante cardioversione elettrica. L'end-point composito primario di mortalità cardiovascolare, scompenso cardiaco, complicanze tromboemboliche, sanguinamento, impianto di pacemaker o effetti collaterali severi da farmaci è stato raggiunto in 60 dei 266 pazienti randomizzati al controllo del ritmo, comparati con 44 dei 256 pazienti randomizzati al controllo della frequenza. La frequenza di morte è risultata simile nei due gruppi, ma le complicanze tromboemboliche erano maggiori nel gruppo randomizzato a controllo del ritmo. Inoltre, le femmine ed i pazienti con ipertensione arteriosa randomizzati nel gruppo di controllo del ritmo hanno dimostrato una incidenza significativamente più

elevata di eventi cardiovascolari. Anche gli investigatori dello studio RACE concludono che la strategia di controllo della frequenza non è inferiore alla strategia di ripristino del RS, nei pazienti con FA persistente.

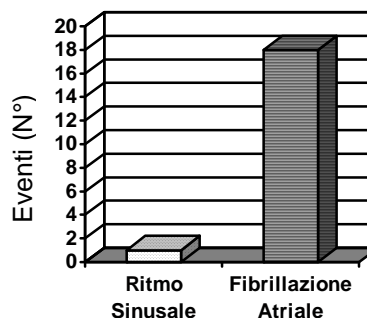
Lo studio STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) (6) è l'ultimo studio, in ordine di tempo, ad aver affrontato l'argomento. Duecento pazienti, 100 per gruppo, sono stati inclusi, e l'end point primario era la valutazione composita di incidenza di morte, rianimazione cardiopolmonare, eventi cerebrovascolari, o embolizzazioni sistemiche. Non è stata individuata alcuna differenza in merito al raggiungimento dell'end point primario, tra la strategia di controllo del ritmo o quella del mantenimento della frequenza. Un aspetto importante evidenziato da questo studio, era che la porzione di pazienti assegnata al braccio controllo ritmo, presentava una percentuale di mantenimento del RS dopo tre anni di follow-up, del solo 23%. Inoltre, deve essere notato che, nel momento in cui venivano raggiunti gli end point in entrambi i gruppi, solo uno dei 19 pazienti in oggetto era in RS (Figura 1). Questo ultima osservazione potrebbe portare alla conclusione che se il RS potesse essere mantenuto con più efficacia, la strategia di controllo del ritmo potrebbe, a sua volta, essere superiore alla strategia di controllo della frequenza.

#### **Implicazioni pratiche degli studi AFFIRM / RACE / STAF**

I risultati degli studi AFFIRM, RACE e STAF hanno notevoli implicazioni in termini di gestione dei pazienti con FA. Prima di tutto la decisione di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale dovrebbe essere guidata prevalentemente dai sintomi del paziente. Per i pazienti anziani, con FA correttamente modulata, la strategia di controllo della frequen-



Pannello A



Pannello B

**Figura 1: Risultati dello studio STAF**

**Pannello A:** Differenza di incidenza di end-point primari nei due gruppi di trattamento, confronto tra strategia di controllo del ritmo versus strategia di controllo della frequenza. Nessuna differenza tra i due gruppi in merito all'incidenza di end-point primari.

**Pannello B:** Differenza di incidenza di end-point cumulati, in entrambi i gruppi di trattamento, in merito al ritmo presente al momento di verifica dell'end-point. Solo uno degli end-point primari si è verificato in corso di ritmo sinusale, tutti gli altri end-point si sono verificati in corso di fibrillazione atriale

za può essere una ragionevole strategia. Tuttavia deve essere segnalato che alcuni pazienti rimangono sintomatici anche quando la frequenza ventricolare è ben controllata. Vi sono poi, sottogruppi di pazienti con riduzione della compliance ventricolare per i quali il contributo della sistole atriale è di estrema importanza per il riempimento ventricolare. Per questi pazienti il ripristino ed il mantenimento del RS è un'importante strategia di gestione al fine di ridurre i sintomi legati alla presenza dell'aritmia. Deve, inoltre, essere sottolineato che, quando si decide di ricorrere alla strategia di anticoagulazione e controllo della frequenza, è importante documentare, mediante monitoraggio dinamico, l'avvenuta corretta modulazione della frequenza ventricolare, in particolare durante attività fisica.

Questi studi non sono stati in grado di dimostrare che il ripristino del RS abolisce o almeno riduce il rischio di complicanze tromboemboliche. Va però notato che, in tutti gli studi, gli stroke ischemici erano più comuni nei pazienti non anticoagulati o con livelli sub-ottimali di INR. Per questa ragione l'ipotesi di sospendere l'anticoagulazione un mese dopo il ripristino del RS, è una strategia che deve essere attualmente considerata non più percorribile. Per i pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelli inclusi nello studio AFFIRM, cioè FA e uno o più fattori

di rischio tromboembolico (ipertensione arteriosa, diabete mellito, età superiore a 65 anni o un evento tromboembolico precedente) il trattamento anticoagulante dovrebbe essere protrato per tutta la vita (se ovviamente non sussistono controindicazioni allo stesso).

### Conclusioni

Quando si considera la terapia più appropriata per la FA, la prima scelta deve essere fatta tra l'opportunità di mantenere l'aritmia controllandone la frequenza ventricolare o piuttosto ricercare il mantenimento del ritmo sinusale. Nella maggioranza dei pazienti, il trattamento iniziale sarà una terapia farmacologica sia essa di controllo della frequenza o di mantenimento del ritmo. Nella maggior parte dei casi la scelta potrà essere obbligata: per un paziente severamente disturbato dalla presenza di episodi di fibrillazione atriale a dispetto di un adeguato controllo della frequenza ventricolare, la scelta della strategia di controllo del ritmo appare ovvia. Allo stesso modo, per un paziente con FA ed un'età relativamente giovane (50-60 anni) ciascuno preferirebbe evitare di mantenere l'aritmia per tutta la vita. Ma, in molti altri casi, entrambe le strategie potrebbero essere ragionevoli.

L'applicazione nella pratica clinica degli studi AFFIRM, RACE e STAF potrà risolvere il dilemma della gestione dei pazienti con FA, negli anni futuri. Deve però essere

considerato che i risultati vanno applicati solo alle popolazioni studiate, cioè soggetti prevalentemente anziani o comunque soggetti nei quali poteva essere ragionevole proporre una strategia di mantenimento dell'aritmia e controllo della frequenza, in alternativa al ripristino e mantenimento del RS (7). Questi punti devono essere attentamente considerati, evitando scorrette generalizzazioni, estrapolando i risultati di questi trial a soggetti in essi non inclusi, per esempio i soggetti più giovani senza fattori di rischio tromboembolico. Inoltre, va ricordato come la scelta del controllo della frequenza verso il controllo del ritmo, non sia una valida opzione per

molte pazienti per i quali la cronicizzazione della aritmia non è una strategia proponibile in quanto non tollerata (pazienti non inclusi negli studi in oggetto) e per tutti quelli per i quali può essere invece prospettata una terapia non-farmacologica, come per esempio, l'ablazione curativa della FA mediante isolamento delle vene polmonari. Tuttavia, per ora e probabilmente ancora per il prossimo futuro, il primo approccio al trattamento della FA rimarrà la terapia farmacologica scegliendo tra il controllo del ritmo od il controllo della frequenza.

### Bibliografia

1. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1266i-ixx
2. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL; et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and anti embolic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 36D-45D
3. Nichol G, McAlister F, Pham B et al. Meta-analysis of randomized, controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2002; 87: 535-43
4. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation in Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40
6. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-6
7. Falk RH. Management of atrial fibrillation: radical reform or modest modification? *N Engl J Med* 2002; 347: 1883-84