

## **Profilassi della Fibrillazione Atriale con farmaci non antiaritmici**

**Marcello Disertori, Prisca Zeni**

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento

### **Recapiti per la corrispondenza urgente:**

Dott. Marcello Disertori

Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Largo Medaglie d'Oro, 38100 TRENTO

Tel. 0461/903266 Cell. 348/2240748

Fax 0461/903122

e-mail: [marcello.disertori@apss.tn.it](mailto:marcello.disertori@apss.tn.it)

Dott.ssa Prisca Zeni

Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Largo Medaglie d'Oro, 38100 TRENTO

Tel. 0461/903266 Cell. 348/3037477

Fax 0461/903122

e-mail: [prisca.zeni@apss.tn.it](mailto:prisca.zeni@apss.tn.it)

## **Premesse**

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta un problema clinico, sociale ed economico di sempre maggiore importanza essendo l'aritmia sostenuta più frequente, con una prevalenza che raggiunge il 6% dopo i 65 anni di età (1). Nel recente studio osservazionale FIRE (2) 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.

Per quanto riguarda il ripristino del ritmo sinusale, sia i farmaci antiaritmici che la cardioversione elettrica sono estremamente efficaci nella maggior parte dei pazienti.

Per quanto riguarda invece la profilassi delle recidive di FA i farmaci antiaritmici tradizionali sono abbastanza deludenti. 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% (3). 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 nuove metodiche elettriche. I pace-maker, impiegati sia nella prevenzione che nella terapia della FA, hanno dato risultati controversi (4) 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 (5), 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 (6). 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.

## **Il rimodellamento atriale**

Vari studi hanno dimostrato come la FA possa alterare con il tempo le proprietà degli atri determinando un peggioramento dell'aritmia stessa. Gli episodi diventano più frequenti fino alla cronicizzazione e la cardioversione, sia farmacologica che elettrica, tende ad essere meno efficace con l'aumentare della durata degli episodi di FA. Il termine "domestication" della FA è stato proposto per descrivere questo peggioramento dell'aritmia con il tempo, mentre le modificazioni atriali che ne sono alla base sono indicate con il termine "rimodellamento atriale", di tipo elettrico e strutturale (7).

E' stato dimostrato come le caratteristiche elettrofisiologiche degli atri si modifichino progressivamente a misura che la FA atriale si protrae nel tempo. Infatti se si fanno fibrillare artificialmente gli atri per tempi prolungati, alla ripresa del ritmo sinusale si osserva una riduzione del loro periodo refrattario, una minore adattabilità dello stesso all'aumento di frequenza ed una maggiore facilità di reinduzione e di automantenimento dell'aritmia. Come sostiene il gruppo di Allesie "atrial fibrillation begets atrial fibrillation", cioè la FA favorisce la FA (8).

Oltre al rimodellamento elettrico la FA persistente tende a produrre anche un rimodellamento strutturale. Secondo alcuni studi la FA induce una sorta di ibernazione cellulare con perdita di sarcolemma, accumulo di glicogeno, miolisi perinucleare e danni nucleari delle cellule atriali cui consegue una progressiva dilatazione delle camere atriali.(9)

In base a queste premesse è stata postulata l'ipotesi di impiegare anche a livello atriale una terapia "anti-rimodellamento" simile a quella che si è dimostrata così efficace in altre patologie cardiache come lo scompenso cardiaco e l'ipertrofia miocardica.

## **Terapia anti-rimodellamento atriale**

Il sistema Renina Angiotensina svolge un ruolo chiave nel rimodellamento morfologico e funzionale del ventricolo, ma i dati a disposizione per l'atrio sono molto limitati, sia di tipo sperimentale che clinico.

### ***Sistema Renina Angiotensina e Fibrillazione Atriale: evidenze sperimentali***

La densità dei recettori per l'angiotensina II appare superiore negli atri che nei ventricoli. Ciò fa ipotizzare che anche a livello atriale l'angiotensina II possa modulare l'espressione genica modificandone le proprietà funzionali. Tale fenomeno è stato documentato nel cane per il rimodellamento a breve termine indotto dalla rapida stimolazione atriale: in questo modello sono stati testati sia captopril, un ACE-inibitore, che candesartan, un bloccante dei recettori dell'angiotensina II (10). 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 di FA, mentre l'infusione di angiotensina II l'accentuava a dimostrazione del coinvolgimento di questo fattore nel processo di rimodellamento elettrico.

Li et al. (11) hanno recentemente dimostrato in un modello sperimentale di insufficienza cardiaca indotta da pacing ad alta frequenza nel cane, che una stimolazione a 220-240 batt/min per un periodo di 5 settimane determinava un

rallentamento della conduzione atriale, una fibrosi interstiziale ed una maggior facilità all'induzione di FA. Il pretrattamento con enalapril determinava una significativa riduzione dei valori di angiotensina II, e si associava ad una attenuazione della velocità di propagazione dell'impulso a livello atriale indotta dal pacing negli animali di controllo, e dell'entità della fibrosi e dell'inducibilità di FA. Anche per il candesartan è stato dimostrato un effetto simile nel ridurre la fibrosi interstiziale dopo FA indotta nei cani (12).

Tali dati sembrano confermare un'effetto del sistema Renina Angiotensina a livello del rimodellamento atriale, sia elettrico che strutturale.

### ***Sistema Renina Angiotensina e Fibrillazione Atriale: evidenze cliniche***

Nel 1999, in una ulteriore elaborazione dello studio TRACE, Pedersen et al. (13), in pazienti con disfunzione ventricolare da infarto miocardico, hanno dimostrato in un follow-up di 4 anni una riduzione del 55% ( $p < 0,05$ ) dell'incidenza di FA in associazione al trattamento con l'ACE-inibitore trandolapril. Sessantaquattro dei 1577 pazienti che al momento della randomizzazione erano in ritmo sinusale, avevano presentato una FA nel periodo di osservazione dello studio. Di questi, 42 (5,3%) appartenevano al gruppo placebo e 22 (2,8) al gruppo in trattamento attivo. Non vi erano differenze significative di età e frazione d'efficacia tra i due gruppi e l'analisi multivariata mostrava che la somministrazione di trandolapril era associata ad una minore probabilità di sviluppare FA anche dopo la correzione per le principali caratteristiche cliniche.

Anche una più recente analisi di un sottogruppo di pazienti dello studio SOLVD (14) che al momento della randomizzazione erano in ritmo sinusale (374 pazienti), sembra indicare un ruolo degli ACE-inibitori nella prevenzione della FA. Infatti, nel confronto enalapril vs placebo, è stato possibile evidenziare una significativa riduzione di nuovi episodi di FA (dal 24 al 5,4%;  $p < 0,0001$ ) nel gruppo con ACE-inibitore. All'analisi multivariata, la somministrazione di enalapril era il fattore più significativamente associato alla riduzione del rischio di sviluppare FA.

Una specifica analisi dello studio LIFE (in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare) ha evidenziato una più bassa incidenza di recidive di FA nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo (15).

Inoltre una recente sottoanalisi dello studio Val-HeFT (16), in una popolazione di 4395 pazienti, ha evidenziato come il valsartan, aggiunto alla miglior terapia per lo scompenso cardiaco, riducesse in maniera significativa (dal 7,9 al 5,3%;  $p = 0,0002$ ) l'incidenza di FA in un follow-up medio di 23 mesi.

Per quanto riguarda infine studi prospettici randomizzati con end point la profilassi degli episodi di FA, in letteratura ne esistono solamente due e di piccole dimensioni. In uno studio prospettico randomizzato recente di Madrid et al. (17), 154 pazienti, dopo cardioversione di FA, sono stati randomizzati al trattamento con amiodarone o ad amiodarone + irbesartan. Dopo 2 mesi di osservazione, vi era una differenza significativa nell'incidenza di recidive: 84% dei pazienti in amiodarone + irbesartan vs 63% dei pazienti nel gruppo con solo amiodarone erano in ritmo sinusale ( $p = 0,008$ ). All'analisi multivariata l'utilizzo del bloccante dei recettori dell'angiotensina II era l'unico fattore correlato al mantenimento del ritmo sinusale, con una riduzione del rischio relativo di recidiva dell'81%.

Risultati positivi sovrapponibili nella prevenzione delle recidive di FA, sono stati ottenuti da Ueng et al. (18) aggiungendo l'enalapril all'amiodarone in 79 di 159 pazienti con caratteristiche cliniche simili (pazienti sottoposti a cardioversione elettrica per FA persistente).

Naturalmente, l'insieme di questi dati non è ancora sufficiente per affermare l'efficacia degli inibitori del sistema Renina Angiotensina nella prevenzione delle recidive di FA nell'uomo. Questi dati hanno tuttavia fatto sorgere la necessità di uno studio specifico, di adeguata ampiezza, che testi l'ipotesi di un possibile ruolo degli ACE-inibitori e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II 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 (19).

### **Studio GISSI-AF**

Il GISSI-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) è uno studio prospettico randomizzato, multicentrico, disegnato per testare se l'impiego di farmaci bloccanti dei recettori dell'angiotensina II 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 del GISSI-AF analizza anche gli effetti del farmaco sui diametri atriali e sui parametri neuro-ormonali.

La casistica è 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. Sono invece esclusi i pazienti giovani ( $< 40$  anni) 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 partecipano 151 centri cardiologici italiani ed è prevista la randomizzazione (1:1 valsartan vs placebo) di 1402 pazienti. Il periodo di arruolamento inizialmente previsto era di 12 mesi, ma alla luce dell'andamento dello studio (il 14/12/2005 arruolati 412 pazienti) si prevedono almeno 24 mesi. Il primo paziente è stato arruolato il 4 novembre 2004. Dopo l'arruolamento i pazienti vengono seguiti per un follow-up di 12 mesi con periodici controlli clinici, biochimici ed ecocardiografici.

Tutti i pazienti sono 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 dei pazienti con FA, ed in particolare sull'incidenza delle recidive asintomatiche.

Una recente metanalisi pubblicata su JACC (20) del 2005 ha riportato dati molto incoraggianti sull'efficacia dei bloccanti del sistema renina-angiotensina nel prevenire gli episodi di fibrillazione atriale. Questo lavoro ha preso in considerazione 11 studi clinici per un totale di oltre 56.000 pazienti, con differenti patologie cardiovascolari di base, nei quali ACE-inibitori o sartani sono confrontati con un gruppo di controllo (nella gran parte dei casi placebo) in termini di prevenzione dell'insorgenza di episodi di fibrillazione atriale. I risultati della metanalisi sono così riassumibili: sia ACE-inibitori che sartani sono in grado di ridurre il rischio relativo di sviluppare fibrillazione atriale; gli effetti favorevoli delle due classi di farmaci sono comparabili (-28% per gli ACE-inibitori, -29% per i sartani; l'efficacia sembra essere maggiore in quei pazienti con patologie cardiovascolari di base più gravi o in coloro che sono stati recentemente cardiovertiti a ritmo sinusale; nei pazienti con ipertensione arteriosa non si sono evidenziati benefici significativi, salvo che non fosse presente una ipertrofia ventricolare sinistra. Questi dati, di per sé molto incoraggianti, non possono essere considerati come definitivi e gli stessi autori hanno concluso sottolineando la necessità di un trial clinico disegnato specificamente, così come lo studio GISSI-AF.

### **ACIDI GRASSI OMEGA -3**

Esistono ormai numerosi dati sull'efficacia degli acidi grassi omega-3 nelle aritmie ventricolari. Molto pochi sono invece i dati, sia sperimentali che clinici, per quanto riguarda le aritmie atriali (20 -21). Lo studio più ampio è di tipo osservazionale, su 4.815 soggetti di età >65 anni seguiti in un follow-up di 12 anni, che ha evidenziato una riduzione del 28-31% dell'incidenza di FA fra i soggetti con regolare assunzione di pesce nella dieta.

Un recente studio randomizzato di Calò et al. (19) ha dimostrato in 160 pazienti come la somministrazione PUFA durante l'ospedalizzazione per chirurgia coronarica, riducesse l'incidenza post-operatoria di FA del 54,4% (p=0,013).

### **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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-1105.
7. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246.
8. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
9. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie MA, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-63.
10. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-2617.

11. 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.
12. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-204.
13. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
14. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926-31.
15. Dahlöf 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. Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-557.
17. 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.
18. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-2098.
19. 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. *Ital Heart J In Press*.
20. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A MetaAnalysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839
21. Biscione F, Totteri A, De Vita A, Lo Bianco F, Altamura G. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 53-59
22. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-8