



La terapia farmacologica nella fibrillazione atriale dell'anziano: mantenimento del ritmo sinusale o controllo della frequenza cardiaca?

Cinzia Pagni, Alfredo Mazza, Aniello Pilerci, Francesco Pilerci, Felice Mazza

Medicina Interna I

Dipartimento di Medicina Clinica - Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche - Facoltà di Medicina e Chirurgia Federico II

Introduzione

La fibrillazione atriale (F.A.) rappresenta la prima causa di ricovero ospedaliero per aritmie cardiache: non è un'aritmia fatale, e la terapia non deve presentare un rischio maggiore della malattia stessa; è un quadro di frequente riscontro in un reparto di medicina generale, anche perché la prevalenza della F.A. aumenta rapidamente al di sopra dei 65 anni fino a raggiungere il 10% della popolazione d'età superiore ad 80 anni. Ciò ha importanti implicazioni socio-sanitarie: si associa spesso a stroke e scompenso cardiaco ed è causa di ricoveri ospedalieri ripetuti. Nella pratica clinica è opinione diffusa come il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale si associano ad una riduzione della mortalità (riduzione dello stroke e dello scompenso cardiaco) ed ad un miglioramento della qualità di vita; altri studi recentemente pubblicati (AFFIRM, PIAF) ci dicono che ripristinare e mantenere con ogni mezzo terapeutico il ritmo sinusale non è la strategia vincente. Non esiste un modello di aritmia unico in tutti i pazienti nei confronti del quale proporre uno schema terapeutico comune. Esistono invece i singoli pazienti, che presentano un modello estremamente specifico e personale di aritmia, e che condizionano i fattori che determinano la scelta della terapia della F.A.

Definizione della F.A.

La F.A. viene definita come una totale desincronizzazione dell'attività atriale determinata dal formarsi di piccole onde che si propagano in direzioni differenti causando una depolarizzazione atriale disorganizzata con assenza dell'onda P all'elettrocardiogramma e della contrazione

atriale. L'attività atriale è generalmente rapida, con una frequenza fra i 350-500 bpm e mostra un ritmo irregolare che varia continuamente nella forma. La frequenza ventricolare media dipende dalle proprietà elettrofisiologiche del sistema AV di conduzione. Sia la refrattarietà del nodo AV, sia quella delle strutture sottonodali e la conduzione occulta del nodo atrio ventricolare determinano la frequenza ventricolare media.

Epidemiologia

La F.A. è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica. Dati relativi agli Stati Uniti, indicano inoltre tre milioni i pazienti con F.A.¹ La sua incidenza è strettamente correlata con l'età, ciò è di estrema importanza se si considera il progressivo invecchiamento della popolazione e la maggiore incidenza negli anziani delle complicanze legate sia alla aritmia stessa che ai suoi vari approcci terapeutici. Lo studio Framingham rappresenta il più importante studio di riferimento per valutare la prevalenza e l'incidenza della F.A. nella popolazione generale. In 5.184 soggetti di età variabile da 30 a 62 anni, seguiti per 30 anni l'incidenza della

F.A. risultava del 2% sotto i 22 anni di età, 0,5% nei soggetti fra 50 e 59 anni, 3,8% nella decade di età compresa tra i 60 e i 69 anni, e raggiungeva il 9% nei soggetti di età compresa tra 80 e 89 anni. In un recente studio di popolazioni in soggetti di età superiore a 65 anni, la prevalenza era del 9,1% negli uomini e del 4,8% nelle donne². Lo stretto rapporto tra F.A. ed età permette di stimare che tra 50 anni con il progressivo invecchiamento della popolazione, i casi di F.A. saranno raddoppiati ed ancora una volta emerge l'entità del problema (Fig. 1). In circa l'80% dei pazienti anziani la F.A. è associata con una cardiopatia organica, le associazioni più frequenti sono con la cardiopatia ischemica, con l'insufficienza cardiaca e con l'i-

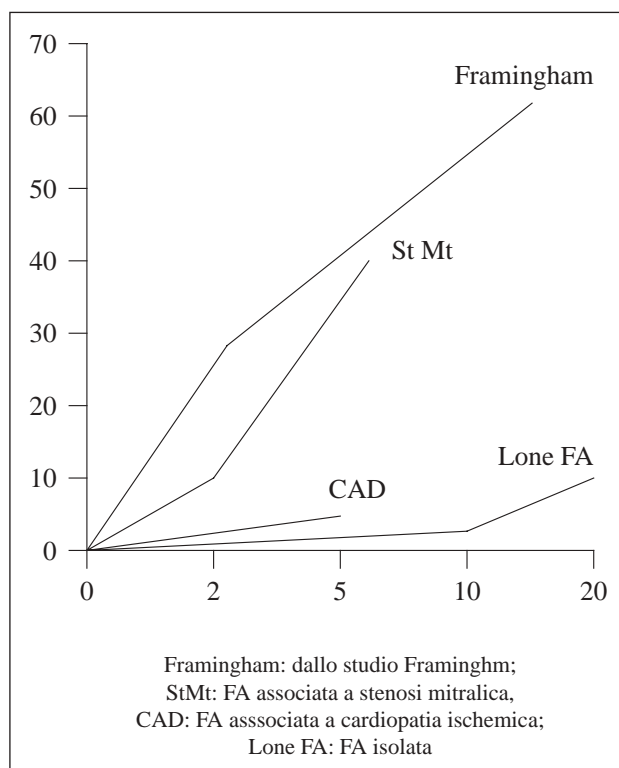


Fig. 1 - F.A. e mortalità: diverse curve riportate nei maggiori studi epidemiologici pubblicati.





ipertensione arteriosa. In realtà la correlazione tra alcune di queste patologie e la F.A. non è stata ancora completamente chiarita; in particolare nella popolazione anziana la presenza di una cardiopatia può essere una coincidenza e non sempre la causa determinante l'aritmia. Poco frequenti i casi di origine reumatica, rappresentati per lo più da sopravvissuti a un'infezione contratta in gioventù, mentre più tipicamente geriatriche sono le forme riscontrabili nell'ambito della sindrome tachicardica-bradicardica, di un ipertiroidismo per lo più misconosciuto, di spine riflesse digestive (in particolare ernia dello jatus esofageo e le patologie gastriche), di fattori iatrogeni (trattamento con farmaci potassio-depletori, digitale). In circa il 3-13% di pazienti non è riscontrabile alcuna cardiopatia o causa favorente la F.A., quindi, **una fibrillazione che insorge a cuore sano**, in assenza di cause predisponenti e quindi potenzialmente correggibili, viene impiegato il termine di F.A. isolata o **"lone atrial fibrillation"**^{3,4}; non è associata ad incremento del rischio di scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica, ma ad un aumento del rischio di ictus nei pazienti con età maggiore di 60. Tale entità aritmica, la cui diagnosi, come risulta chiaro, è una diagnosi di esclusione, è al centro attualmente di una intensa attività di studio. In biopsia atriali di 100 casi di Lone A.F., si è rilevata una alta incidenza di alterazioni istologiche di tipo post-miocarditico, degenerativo e fibrotico.

Classificazione della F.A.

Indipendentemente dall'etiologia è molto importante, al fine di definire i protocolli di ricerca e terapeutici, classificare la F.A. considerando il fattore "durata", intendendo con tale termine il tempo intercorrente tra l'insorgenza dell'aritmia e l'eventuale ripristino farmacologico o spontaneo del ritmo sinusale o la persistenza della F.A. nei giorni e mesi successivi in caso di mancata regolarizzazione del ritmo⁵.

Tra le diverse classificazioni la più seguita dalla letteratura scientifica è quella illustrata in Tab. 1.

Da un punto di vista operativo è più corretto definire la F.A. come **acuta** o **cronica**. Va considerata e definita **acuta** una F.A. che insorge in pazienti con ritmo sinusa-

le, il cui inizio non vada oltre le 24-48 ore: essa anche se presenta alte probabilità di ripristino spontaneo del ritmo, spesso richiede un intervento terapeutico. La F.A. **cronica** a sua volta può presentarsi in forma parossistica recidivante, persistente o permanente. Si definisce **"parossistica"** la F.A., con tendenza a recidivare nel tempo, caratterizzata dalla regressione spontanea di episodi aritmici più o meno lunghi. La F.A. viene definita **"persistente"** quando continua oltre le 48 ore e tende ad automantenersi richiedendo quindi una cardioversione elettrica o farmacologica. Infine la F.A. viene definita **"permanente"** quando l'aritmia si mantiene dopo il fallimento di tutte le corrette procedure di cardioversione farmacologica o elettrica.

Quadro clinico

La F.A. può essere sintomatica o asintomatica; sia episodi sintomatici che asintomatici possono coesistere nello stesso paziente. La F.A. asintomatica può essere scoperta incidentalmente durante l'auscultazione cardiaca, durante la registrazione di un normale ECG o durante una registrazione Holter, eseguiti per motivi non correlati all'aritmia. L'aritmia può

anche presentarsi per la prima volta con una complicanza embolica o con un aggravamento di uno scompenso cardiaco legato ad una sottostante cardiopatia. In alcuni pazienti la F.A. è sintomatica e rappresenta la più frequente causa aritmica di ospedalizzazione. I sintomi associati con la F.A. includono la rapida frequenza cardiaca spesso percepita come cardiopalmo (a riposo e/o da sforzo o emozioni), il dolore toracico, la dispnea da sforzo, astenia e vertigine. La sincope è una rara ma seria complicanza della F.A. ed è particolarmente comune in pazienti con disfunzione del nodo del seno o cardiopatia strutturale ostruttiva. Vi è una notevole variabilità nella sintomatologia della F.A. I sintomi variano con la risposta ventricolare, lo stato funzionale sottostante del cuore e la durata dell'aritmia. Nella forma parossistica dell'anziano, la sintomatologia clinica è piuttosto modesta, caratterizzata da cardiopalmo aritmico, angor, vertigini e dispnea. Durante l'accesso il rilievo fisico si limita ad un polso totalmente aritmico con deficit cuore-polso. Nel

	PAROSSISTICA	PERSISTENTE	PERMANENTE
DEFINIZIONE E DURATA	Episodio comparso entro le 48 h con possibile regressione spontanea	FA di durata > 2-7 giorni	FA di durata > 1 mese/o più anni
COMMENTO CRITICO	Può essere definita anche acuta o di recente insorgenza	FA con possibile ripristino del RS	Documentata resistenza a cardioversione farmacologica o elettrica (FA cronica, stabile)
RISCHIO TROMBOGENO	Minimo	Intermedio Considerare TAO	Elevato se coesistono fattori di rischio
RISCHIO DI PROARITMIA	Lieve (dipende dai farmaci usati)	Lieve (dipende dai farmaci usati)	Intermedio (dipende dai farmaci usati)

Tab. 1 - Classificazione della fibrillazione atriale.

paziente anziano con una FA cronica in cui la risposta ventricolare ha frequenza normale, il malato non avverte spesso alcun disturbo riferibile direttamente alla fibrillazione, almeno a riposo. Sotto sforzo la frequenza tende ad essere più rapida del normale e in taluni casi, specie nei vizi aortici, la bassa gittata cardiaca può produrre affaticabilità anche intensa. Nell'anziano assumono particolare importanza le conseguenze emodinamiche e cardioemboliche della F.A. I **problemi emodinamici** associati con la F.A. possono essere attribuiti ad un'eccessiva risposta ventricolare ma soprattutto al venir meno del contributo atriale alla portata cardiaca, che nell'anziano può ammontare anche al 40-45% (contro il 15-25% dell'età antecedenti). Vari studi hanno indicato come anche la marcata irregolarità del ritmo ventricolare possa costituire un fattore aggiuntivo che porta alla riduzione della portata cardiaca. Le **complicanze tromboemboliche** della F.A. sono più frequenti e più gravi fra gli anziani. La F.A.

AUTORE	N° PAZIENTI	FARMACO/DOSE	% DI SUCCESSO	TEMPO DI RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE (MINUTI)
VILLANI	37	Flecainide 200 mg + 100 mg	95	162±83
CAPUCCI	60	Flecainide 300 mg	91	190±147
CAPUCCI	62	Propafenone 600 mg + 300 mg	86	360
CAPUCCI	181	Flecainide 300 mg	78	150±109
CAPUCCI	181	Propafenone 600 mg + 300 mg	72	165±109
BORIANI	240	Propafenone 600 mg	76	<8
BORIANI	119	Propafenone 600 mg	76	<8
BORIANI	69	Flecainide 300 mg	75	<8
ALP	112	Flecainide 4 mg/kg	68	110
AZPITARTE	55	Propafenone 450-750 mg	65	<6 ore

Tab. 2 - Terapia orale nella riconversione acuta della FA.

è una delle patologie cardiache a maggior rischio di embolia sistemica. La disorganizzazione dell'attività meccanica atriale può portare a stasi ematica, trombosi e quindi embolia. In oltre il 70% dei casi gli emboli interessano la circolazione cerebrale. Lo stroke rappresenta pertanto la più frequente e drammatica manifestazione dell'embolia correlata alla F.A. Almeno il 15% di tutti gli stroke ischemici e più di un terzo degli stroke nell'anziano sono associati alla F.A.⁶. Nell'ambito degli stroke cardioembolici, che costituiscono il 15-20% di tutti gli stroke ischemici, il 45% di questi si verifica in pazienti con F.A. non valvolare (FANV). Circa una persona su tre con FA va incontro a stroke nel corso della vita. I recenti trial di terapia antitrombotica nella prevenzione primaria delle tromboembolie in pazienti anziani con FANV hanno mostrato che, in assenza di trattamento, l'incidenza di stroke ischemico è del 5% anno (la metà sono inva-

lidanti) e sale al 7% se si considerano anche i TIA e a valori ancora superiori se si valutano anche gli stroke silenti, infarti cerebrali subclinici svelati attraverso la TAC o la risonanza magnetica.

La F.A. rappresenta pertanto una grave minaccia per il cervello, anche in considerazione del fatto che gli stroke ad essa associati, soprattutto negli anziani, sono di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti.

Protocollo terapeutico

Nei soggetti anziani, come illustrato, la F.A. è molto più frequente e si incrementa con l'avanzare dell'età. Il concetto fondamentale di questa dissertazione è quello di valutare il comportamento che bisogna tenere di fronte ad un soggetto anziano affetto da F.A. Il primo compor-

tamento è guidato e giustificato dalle condizioni generali preesistenti: nel soggetto geriatrico con una buona funzione cardiaca e senza malattie associate, la comparsa di una F.A. parossistica deve comportare rapidamente la messa in atto di una terapia che determini il controllo della frequenza, l'interruzione della fibrillazione e il ripristino del ritmo sinusale e la prevenzione delle recidive e degli eventi tromboembolici. Per quanto riguarda il **controllo della frequenza ventricolare** in questi pazienti clinicamente stabili i farmaci di scelta sono rappresentati dal Verapamil, dal Diltiazem e dai Betabloccanti. Successivamente entro le 48 ore dall'inizio della fibrillazione, in questi pazienti se non vi sono segni ecocardiografici di trombi adesi alla parete atriale o auricolare (valutazione con ecotrasesofageo) bisogna procedere alla cardioversione in ritmo sinusale che può essere farmacologica o elettrica. I farmaci a disposizio-



ne per la **cardioversione farmacologica** sono rappresentati dai farmaci di classe 1 (propafenone e flecainide) dai farmaci di classe 3 (sotalolo, dofetilide, ibutilide), amiodarone. La cardioversione farmacologica può avvenire sia attraverso la terapia per via venosa sia per via orale.

Va ricordato che la F.A. si automantiene e quindi quanto maggiore è la sua durata tanto più difficile è il ritorno ad un ritmo sinusale; nei soggetti anziani che presentano dal punto di vista clinico e strumentale un cuore sano e che nella storia hanno avuto episodi in F.A., all'esame istologico spesso presentano alterazioni istologiche di tipo post-miocarditico, degenerativo e fibro-

in corso di infarto miocardico¹¹⁻¹²⁻¹³.

L'optimum terapeutico che la terapia della F.A. del paziente geriatrico si auspica è sempre quello del mantenimento del ritmo sinusale, ma purtroppo non sempre è così, vuoi per gli effetti collaterali indesiderati degli antiaritmici, vuoi perché è molto raro che nel soggetto anziano la F.A. sia isolata, cioè senza la presenza di altre malattie che la facilitano o che la determinano, e in modo particolare le patologie illustrate in Tab. 5.

Pertanto l'iter decisionale nel paziente con F.A., nella scelta della terapia antiaritmica, dipende dalla presenza o meno di un cuore valido o affetto da patologia concomitante. Il mantenimento del ritmo sinusale per la pre-

AUTORE	TIPO DI STUDIO	N° PAZIENTI	DOSE	EFFICACIA	PAZIENTI CON EVENTI AVVERSI
DONOVAN	Controllato in doppio cieco	102	2mg/kg	57% in 1 ora; 67% in 6 ore	<PA 11-TdP 1
KINGMA	Comparativo	90	2 mg/kg	96%	<PA 2-BAV 4
MADRID	Controllato comparativo cross over	80	1,5 mg/kg	92%	<PA 2-BAV 1
BARRANCO	Prospettico comparativo	30	2 mg/kg	80%	<PA 2-BAV2
DONOVAN	Controllato in doppio cieco, comparativo	98	2 mg/kg	59% in 2 ore	<PA 8-BAV LW 1

Tab. 3 - Flecainide nella cardioversione della FA a ritmo sinusale.

TdP, torsione di punta; <PA, riduzione della pressione arteriosa; BAV, blocco atrioventricolare di III grado; LW, Luciani Wenckebach.

AUTORE	N° PAZIENTI	FARMACO/DOSE	% DI SUCCESSO	TEMPO DI RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE
FRESCO	75	PNF 2 mg/Kg +1 mg/Kg 2 ore	60%	34±29 minuti
BELLANDI	98	PNF 2 mg/Kg +0,007 mg/Kg/min	86,5%	166±170 minuti
BORIANI	54	PNF 2 mg/Kg +0,007 mg/Kg/min	75%	<8 ore
BIANCONI	78	PNF 2 mg/Kg +0,007 mg/Kg/min	71%	<8 ore
MARTINEZ-MARCOS	150	PNF 2 mg/kg	73%	<8 ore
MADONIA	97	PNF 2 mg/Kg +0,007 mg/Kg/min	83,3%	<12 ore

Tab. 4 - Propafenone nella cardioversione della FA a ritmo sinusale.

tico che sono alla base dei meccanismi elettrogenetici della fibrillazione atriale. Gli schemi usati per la cardioversione farmacologica per via orale⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰, sono rappresentati in Tab. 2.

Tra questi, quelli più usati sono il propafenone e flecainide, come rappresentato in Tab. 3 e Tab. 4.

Per quanto riguarda i farmaci di classe 3 utilizzati per via endovenosa hanno un ruolo modesto nel ripristinare il ritmo sinusale (inferiore del 50%).

L'amiodarone è un farmaco che viene usato soprattutto nella terapia orale, nella profilassi delle recidive di F.A. dopo cardioversione elettrica e negli episodi di F.A.

senza delle affezioni illustrate nelle tabelle precedenti non può essere perseguito all'infinito in quanto spesso la fibrillazione è refrattaria. Alcuni studi recenti come lo studio **AFFIRM** (Atrial Fibrillation Follow up Investigation of Rhythm Management)¹⁴ hanno dimostrato che l'obiettivo del mantenimento del ritmo sinusale non può essere perseguito a tutti i costi. Questo studio ha messo a confronto 2 strategie di "gestione" della F.A., il controllo del ritmo con farmaci antiaritmici e il controllo della frequenza ventricolare con i farmaci in grado di rallentare la conduzione del nodo atrio ventricolare. Lo studio AFFIRM ha coinvolto 4060 pazienti



con una storia di F.A. e fattore di rischio cardiovascolare. Da questo studio non è emerso nessun beneficio dei farmaci antiaritmici sulla incidenza di mortalità o su altri out come.

È stata invece osservata una maggiore percentuale di effetti indesiderati (torsione di punta, gravi bradiaritmie, riospedalizzazione, eventi polmonari e gastrointestinali) con i farmaci antiaritmici per il controllo della frequenza ventricolare. Pertanto le conclusioni dello studio AFFIRM, sono che una strategia di controllo del ritmo non offre vantaggi interni di sopravvivenza rispetto a una strategia di controllo della frequenza; vi è un maggior rischio di effetti collaterali da farmaci e la terapia anticoagulante deve essere continuativa. Il controllo della frequenza avviene, come illustrato in Tab. 6, da una serie di farmaci.

Un accenno a parte merita la terapia anticoagulante in quanto gli episodi misconosciuti (1:12) di F.A. pare possano favorire a livello cerebrale non solo lo stroke ma anche il deterioramento della funzione cognitiva fino alla demenza senza passare attraverso lo stroke; nel soggetto geriatrico però va stratificato il rischio tromboembolico in quanto a secondo dell'età e delle patologie associate esiste

un marker di rischio elevato o moderato¹⁵. In assenza di controindicazioni, il trattamento anticoagulante nella FANR viene pertanto raccomandato in tutti i soggetti di età superiore a 75 anni.

Questa è una posizione netta molto rilevante nella pratica clinica dato che la maggior parte dei pazienti con F.A. ha una età avanzata. A questo proposito il *British Committee for Standard in Haematology* sottolinea come la decisione di trattare con AO un paziente con FANR molto anziano con altre patologie associate vada presa su base individuale. È infatti noto che il rischio di sanguinamento nei soggetti trattati con AO aumenta con l'età¹⁶. L'incidenza annuale di emorragie maggiori è stata bassa nella maggior parte degli studi di prevenzione primaria (≤2,1%), mentre è stata sorprendentemente

alta nello studio **SPAF II**. Quest'ultimo studio differiva dagli altri in quanto considerava pazienti molto anziani e una intensità di trattamento anticoagulante notevole (INR tra 2,0 e 4,5). Un alto tasso annuale di emorragie maggiori è stato rilevato anche nello studio **MIWAF** nel gruppo di pazienti con età media di 74 anni trattato con Warfarin in modo convenzionale (2,6%).

Nello studio MIWAF tutte le emorragie maggiori senza una causa predisponente si sono verificate con un INR superiore a 3,0. Gli studi SPAF II e MIWAF ribadiscono quindi il concetto che il rischio di sanguinamento aumenta con l'età e con l'intensità del trattamento anticoagulante. Altri fattori di rischio per il sanguinamento sono stati riportati in letteratura ma meritano di essere confermati in altri studi. Il pregresso sanguinamento

PATOLOGIE CARDIACHE	
MIOCARDIO	Cardiopatía ischemica, cardiomiopatia dilatativa, miocarditi, cardiomiopatia ipertrofica, ipertrofia miocardica secondaria, cardiomiopatie da tesaurosismi, mixoma atriale, altre neoplasie primitive del miocardio o ripetitive da altre sedi
PERICARDIO	Pericarditi, neoplasie del pericardio
VALVULOPATIE	Qualsiasi valvulopatia (più frequentemente mitralica)
SISTEMA DI CONDUZIONE	Sindrome bradi-tachi, ritardo della conduzione intra- e interatriale, sindrome di Wolff-parkinson-White
ALTRO	Picchi ipertensivi, aggravamento dello scompenso cardiaco
CONDIZIONI E PATOLOGIE EXTRACARDIACHE	
PATOLOGIE ENDOCRINE	Distiroidismo, feocromocitoma
PATOLOGIE POLMONARI	Broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipertensione polmonare primitiva, embolia polmonare, interstiziopatie, neoplasie del polmone o della pleura
ALTRO	Reflusso gastroesofageo, disturbi elettrolitici, febbre, eccessiva assunzione, tossicodipendenze, stress fisico o emotivo

Tab. 5 - Patologie e condizioni che favoriscono la fibrillazione atriale.

gastroenterico sembra essere un fattore di rischio consistente, meno lo sono altri fattori quali un pregresso stroke e la presenza di alcune condizioni associate (infarto miocardico recente, creatinemia >1,5 mg/dL, un ematocrito <0,30 ed il diabete).

Pertanto nel paziente con più di 75 anni e FANR è necessario fare un primo bilancio sul rischio beneficio del trattamento anticoagulante (Tab. 7):

- In presenza di età >75 anni e altri fattori di rischio tromboembolico, il trattamento anticoagulante è fortemente raccomandabile;

- In presenza di età >75 anni e altri fattori di rischio tromboembolico, ma con un profilo emorragico positivo, va valutato il singolo caso;

- In presenza di età >75 anni senza altri fattori di rischio tromboembolico, potrebbe essere più prudente trattare il paziente con ASA o non trattare affatto il paziente se contemporaneamente vi è un profilo emorragico positivo.

Una volta deciso il trattamento, questo va iniziato con dosi vicine a quelle di mantenimento (es. 2.5-5 mg/die di Warfarin) ed il monitoraggio deve essere particolar-



mente attento nei primi tre mesi di trattamento. L'efficacia dell'Aspirina nella prevenzione dello stroke in pazienti con F.A. è meno chiara e più controversa. L'efficacia dell'Aspirina¹⁷ a dosi comprese tra 75 e 325 mg/die è stata valutata in tre trial controllati con placebo, due di prevenzione primaria, AFASAK e SPAF I ed uno di prevenzione secondaria, EAFT. Nell'insieme la

cui i pazienti con FANV ad alto rischio (donne di età >75 anni, ipertensione arteriosa, pregressa tromboembolia, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra) erano randomizzati a trattamento con Warfarin a dosi variabili, tali da ottenere un INR compreso tra 2.0 e 3.0 e Warfarin a dosi fisse (1-3 mg) in associazione con l'Aspirina 325 mg. L'incidenza annuale di stroke ed

FARMACO	BOLO ACUTO	DOSE DI MANTENIMENTO	COMMENTI
DIGOSSINA	1,0-1.5 mg e.v. in 24 ore, con incrementi di 0,25-0,5	0,125-0.5 mg, una volta al dì	La dose di carico richiede ore per rallentare la FC
PROPANOLOLO	1-5 mg e.v. (1 mg ogni 2 min)	Non proponibile in IC	Cautela in pazienti con scompenso cardiaco
ESMOLOLO	0,5 mg/kg e.v.; ripetere se necessario	0,05-0.2 mg/kg/min	Breve emivita; ipotensione comune
METOPROLOLO	5 mg e.v. in 5 minuti; ripetere 5-10 mg, 10 min dopo, se necessario	Non proponibile in IC	Ideale in corso di IMA; cautela in pazienti con scompenso cardiaco
VERAPAMIL	5-10 mg e.v. in 2 min; ripetere 5-10 mg, 30 min dopo se necessario	L'infusione di mantenimento non è ben documentata	Azione sinergica con digossina; aumenta i valori di digossinemia
DILTIAZEM	20 mg e.v. in 2 min; ripetere 25 mg, 15 min dopo, se necessario	5-15 mg/ora in IC	Azione sinergica con digossina
AMIODARONE	5 mg/Kg e.v. in 10 min.	15-30 mg/kg in 24 ore, in IC	Effetto ipotensivo

Tab. 6 - Farmaci per il rallentamento acuto della frequenza cardiaca durante fibrillazione atriale e successivo mantenimento dell'effetto mediante somministrazione endovenosa.

e.v., endovena; IC, infusione continua; FC, frequenza cardiaca; IMA, infarto miocardico acuto.

riduzione del rischio è risultata del 25% (range 14-44%). Negli studi di confronto diretto col Warfarin AFASAK, SPAF II, EAFT l'Aspirina è risultata significativamente meno efficace (riduzione del rischio del 47% per il Warfarin in controllo all'Aspirina), ma associata ad un minor rischio emorragico.

Recentemente nello studio italiano SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) è stata confrontata col Warfarin l'efficacia e la sicurezza dell'antiaggregante Indobufene, un inibitore reversibile della cicloossigenasi (100-200 mg x2) in pazienti con FANV. I risultati preliminari ad 1 anno di follow-up evidenziano un'incidenza paragonabile di eventi primari (stroke non fatale, embolia sistemica, infarto miocardico non fatale o morte vascolare) in entrambi i gruppi. Da un confronto indiretto

con lo studio EAFT emerge un'efficacia del trattamento antiaggregante significativamente maggiore. Per quanto riguarda infine l'associazione di Warfarin a dosi fisse con Aspirina, i dati dello SPAF III indicano una scarsa efficacia di questa strategia terapeutica. È stata infatti recentemente interrotta la parte dello studio SPAF III in

embolia sistemica è risultata molto più bassa (circa 2.6% per anno) con il Warfarin a dosi variabili che con l'associazione (circa 8.6% per anno). Essendo stato dimostrato che il Warfarin è più efficace dell'Aspirina, ma associato ad un maggior rischio emorragico (soprattutto negli anziani di età >75 anni), la scelta del tipo di trattamento antitrombotico nei pazienti con FANV potrebbe essere basata sulla stratificazione del rischio embolico¹⁸. La stratificazione del rischio embolico può essere attuata in base a fattori di rischio clinici ed ecocardiografici (Tab. 8 e Tab. 9).

Conclusioni

In conclusione i pazienti anziani con fibrillazione atriale devono essere valutati singolarmente, pertanto va considerata se la presenza dell'aritmia è isolata o se accompagnata da tutti i vari fattori di aggravamento precedentemente elencati nelle varie tabelle per poter stabilire la condotta da seguire.

Senza dubbio la esperienza clinica ci obbliga ad una scelta importante quando il ritmo sinusale rappresenta la condizione fondamentale per poter ridare ad un cuore

PROFILO DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO	PROFILO DI RISCHIO EMORRAGICO
Precedente TIA o ictus	Precedenti emorragie maggiori
Iperensione arteriosa	
Scompenso cardiaco o ridotta frazione di eiezione	

Tab. 7



scompenso una sua validità e quindi una sua sopravvivenza, tutto ciò viene tentato o attraverso la terapia farmacologica o elettrica, che la scienza mette a disposizione, sempre che le condizioni anatomiche patologiche dell'atrio e la struttura atriale stessa lo permettano. Quando invece la F.A. resta un momento fisiopatologico che incide poco o nulla sulla qualità della vita del nostro paziente anziano specialmente del grande vecchio (dopo gli anni 75 è controindicata la TAO) è fondamentale una terapia che stabilizza la frequenza, che non riduca la capacità contrattile del cuore, una terapia con antiaggreganti, che riduca in maniera dastrica un eventuale evento embolico: la valutazione della scelta quindi è sempre un dilemma clinico terapeutico di esclusiva pertinenza del medico che dovrà decidere a quale comportamento attenersi ben conscio che ogni soggetto, in modo particolare anziano, è diverso per una serie di fattori fisiologici e patologici strettamente legati all'età e alla multipatologia.

Bibliografia

- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation. *JACC* 2001;37:371-378.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1998;98:946-952.
- Van Gelder IC, Crijns HS, Van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Amj Cardiol* 1991;68:41-46.
- Kopecky S, Gersh B, Mc Goon M, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: A population based study over three decades. *N. Engl j Med* 1987; 317:669-674.
- Waktare JE, Camm AJ. Acute treatment of Atrial Fibrillation: why and when maintain sinus rhythm. *Amj Cardiol* 1998; 81 (5a), 3C-15C.
- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an inde-

pendent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991;22:983-988.

- Cappucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Covazza MG, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic disease or with only systemic hypertension. *Amj Cardiol* 1999;70(1):69-72.
- Villani G, Rosi A, Piepoli M, et al. Efficacia del trattamento orale della Flecainide nella FA parossistica: correlazione con le concentrazioni plasmatiche. *G Ital Cardiol* 1990;20:564-568.
- Alp Nj, Bell Ja, Shahu M. Randomised double blind trial of oral versus intravenous Flecainide for the cardio-version of acute atrial fibrillation. *Heart* 2000;84:37-40.
- Boriani G, Biffi M, Cappucci A et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:621-625
- Peuh Kurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as single oral dose for recent onset atrial fibrillation. *Amj Cardiol* 2000;85:462-465.
- Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;20:1-12.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al, for the Canadian trial of atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2000; 432:913-920.
- A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM). *N Eng J Med* 2002; 347:1825-33.
- Albers GW, Dalen DE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1 Suppl):194S-206S.
- Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:418-22.
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-192
- Lip GY. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999;353:4-6

FATTORI DI RISCHIO CLINICI

- IPERTENSIONE ARTERIOSA
- SCOMPENSO CARDIACO RECENTE
- PREGRESSO STROKE / TIA

FATTORI DI RISCHIO ECO-TT

- DILATAZIONE ATRIALE SINISTRA
- DISFUNZIONE SISTOLICA VENTRICOLARE SINISTRA

FATTORI DI RISCHIO ECO-TE

- TROMBO ATRIALE / AURICOLARE SINISTRO
- ECOCONTRASTO SPONTANEO
- DISFUNZIONE AURICOLARE SINISTRA

Tab. 8 - Stratificazione del rischio tromboembolico in pazienti con F.A. non valvolare.

FA VALVOLARE

- WARFARIN (INR 2.0 - 3.0)

FA "LONE" (< 60 ANNI)

- NESSUN TRATTAMENTO

FA NON VALVOLARE

PREVENZIONE PRIMARIA

- < 75 ANNI ° FATTORI DI RISCHIO - ASPIRINA 325 MG + WARFARIN (INR 2.0 - 3.0)

- >75 ANNI ° WARFARIN (INR 2.0 - 3.0) ° ASPIRINA 325 MG NEI PAZIENTI A RISCHIO PER WARFARIN

PREVENZIONE SECONDARIA

- WARFARIN (INR 2.5 - 4.0)
- ASPIRINA 325 MG NEI PAZIENTI A RISCHIO PER WARFARIN
- INDOBUFENE 100 - 200 MG X 2

Tab. 9 - Linee guida per la profilassi antitrombotica in pazienti con F.A.

in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-192

- Lip GY. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999;353:4-6