

FIBRILLAZIONE ATRIALE ED INSUFFICIENZA CARDIACA

*E. Piccolo**, *G. Gasparini***, *A. Raviele***

***Università degli Studi di Padova.**

****Dipartimento di Cardiologia, Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia.**

Nello svolgimento di questo tema ci siamo proposti di fornire da un lato i dati della letteratura sulla combinazione e sull'interrelazione fra fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca, che discendono a loro volta dai vari studi epidemiologici, fisiopatologici e terapeutici, e dall'altro di sintetizzare quanto più possibile i principali quadri clinici e le proposte terapeutiche più aggiornate.

La fibrillazione atriale e l'insufficienza cardiaca sono due patologie vecchie come l'umanità, ma sono oggi alla ribalta dell'attenzione medica sia perché l'allungamento della vita media ne ha aumentato la prevalenza e l'incidenza, sia perché i molti studi degli ultimi trent'anni hanno consentito di conoscere meglio la genesi dell'aritmia, le sue interconnessioni con il cuore apparentemente sano, con le cardiopatie e con lo scompenso di cuore, nonché i meccanismi che sottendono alle soluzioni terapeutiche sempre più interessanti ed efficaci.

Estrapolando i vari dati della letteratura si può calcolare che in Italia vi siano attualmente circa 500 000 casi di fibrillazione atriale (FA) e un milione di casi di insufficienza cardiaca (IC). La combinazione di entrambi (FA+IC) varia secondo le varie casistiche, dal 15% al 30%, percentuale che raggiunge il 40% negli anziani ¹⁻³. A maggior grado di IC calcolato sulle classi NYHA e sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro corrisponde una maggiore incidenza di FA ^{4,5}. La FA passa dal 4.2% nei NYHA I al 10% nei NYHA II e al 50% nei NYHA IV. Nella IC con FE > 40% la FA è presente nel 17% dei casi di età inferiore ai 70 anni e nel 36% di quelli sopra i 70 anni; mentre nell'IC con FE < 40% la FA è rispettivamente del 22% e del 41%, come dire che a differenza delle classi NYHA questo "cut-off" della FE non modifica molto le incidenze della FA rispetto all'età.

La FA può indurre la comparsa dell'IC sia di per sé, cioè in assenza di cardiopatia pregressa all'insorgenza della FA, con il meccanismo dello sviluppo della cosiddetta cardiomiopatia tachicardica o tachicardiomiopatia ⁶, sia con il peggioramento delle condizioni emodinamiche di una cardiopatia già esistente. Da ciò deriva l'assioma "atrial fibrillation begets heart failure and heart failure begets atrial fibrillation" (FA genera IC e IC genera FA). Naturalmente solo i casi con FA tachicardica persistente e non corretta possono sviluppare la tachicardiomiopatia scompensata e solo alcune IC sviluppano FA.

I meccanismi fisiopatologici che intercorrono fra FA e IC sono numerosi e tra loro interagiscono come in un circolo vizioso: a facilitare l'IC intervengono la perdita del sincronismo A-V, la frequenza ventricolare aumentata, la variabilità R-R, l'assenza di contrattilità atriale mentre il volume e la pressione atriale aumentano, nonché l'effetto tossico di certi farmaci antiaritmici nei casi in cui si persegue il mantenimento del ritmo. D'altro lato, a facilitare la FA intervengono l'aumento della pressione e del volume atriali e ventricolari, la fibrosi interstiziale, la modificazione della refrattarietà, degli scambi jonici e della conduzione atriali, le alterazioni dell'attivazione neuro-ormonale (renina-angiotensina), l'attivazione simpatica.

La combinazione IC+FA peggiora la prognosi, ma mentre questa constatazione è francamente significativa nei casi in cui l'IC è posteriore alla FA, ossia nei pazienti con FA presente da più o meno tempo, la comparsa invece di FA nei casi di IC preesistente peggiora certamente le condizioni emodinamiche ma, grazie alle moderne terapie per correggere l'IC e per ridurre la frequenza ventricolare in corso di FA, la FA nel lungo tempo cessa di essere un fattore di rischio indipendente per la sopravvivenza nei casi di IC ⁷⁻⁹. Va tuttavia sottolineato che in questi casi, se la pressione di riempimento (pressione capillare polmonare) durante una terapia piena con vasodilatatori e diuretici è bassa (<16 mmHg), la FA diventa un marker di rischio di mortalità ⁷.

Ehrlich e coll, in una loro interessante critica ¹⁰, rilevano che l'IC aumenta di 6 volte il rischio di avere FA, anche se la disfunzione ventricolare è asintomatica. Inoltre, valutando in prospettiva i pazienti con IC nei quali la FA peggiora i vari parametri, Pozzoli e coll ¹¹ concludono che la FA è la causa e non la conseguenza del peggioramento emodinamico. Nonostante i dati contrastanti in letteratura sul ruolo della FA nell'IC l'opinione prevalente è che la FA abbia comunque un effetto deleterio ¹⁰.

In uno studio Framingham del 2003 ¹² che analizza nuovi casi di IC e/o di FA si rileva che il 37% aveva solo FA, il 37% solo IC e il 26% avevano FA+IC combinate. Di quest'ultimo 26% solo nel 21% l'aritmia e lo scompenso furono contemporanei, mentre nel 38% la FA precedeva l'IC e nel 41% la seguiva. Inoltre, l'incidenza dell'IC nella FA era del 3.3%/anno, mentre quella della FA nell'IC era del 5.4%/anno. E in accordo con altri studi la comparsa di IC nei pazienti con FA aumenta di più la mortalità rispetto a quelli in cui la FA segue l'IC ¹².

Autori giapponesi rilevano che nei pazienti ricoverati per IC la mortalità e la morbilità non variano tra chi è in ritmo sinusale e chi è in FA, ma sono più elevate in quelli con *cardiopatia ischemica*. La frequenza di ospedalizzazione, però, aumenta nei casi di FA persistente, ossia sottoposti a trattamento antiaritmico per mantenere il ritmo ¹³. Uno studio neozelandese su pazienti ricoverati per IC e seguiti per un anno la sopravvivenza non variava tra FA e

ritmo sinusale, ma era peggiore in questi ultimi se vi era cardiopatia restrittiva ¹⁴.

Nello studio di Pedersen et al ¹⁵ su 3547 ricoverati per IC durante 2 anni e seguiti per 8 anni, i dimessi con FA (24%) avevano un destino solo lievemente peggiore rispetto a quelli in ritmo sinusale, che diventava però significativo se si trattava di cardiopatici ischemici. Commentando questo lavoro, Wellens ¹⁶ critica il mancato riferimento del tipo di morte in tali casi, soprattutto di morte improvvisa. Egli ricorda come nella cardiopatia ischemica, specie se si sono verificati infarti, la FA con la sua frequenza ventricolare spesso elevata, l'irregolarità R-R e la possibile esistenza di un circuito di rientro postcicatrizziale costituiscano un facile presupposto per la tachicardia e la fibrillazione ventricolari. Ciò spiegherebbe la maggiore mortalità nei pazienti con cardiopatia ischemica, ancorché mantengano una buona funzionalità del ventricolo sinistro. Sottolinea inoltre il possibile effetto dannoso della digitale e di certi antiaritmici in questi casi.

In un grosso studio di Vagaonescu et al su ipertesi sistolici ultrasessantenni e senza FA in partenza, questa comparve nel 2.06% dopo 4-7 anni di follow-up. Seguiti poi fino ai 14.3 anni di FU, quelli con FA presentarono un maggior rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità globale, cardiovascolare e improvvisa ¹⁷. Secondo un altro studio di Freudenberg et al, circa la metà dei pazienti con IC hanno una frazione di eiezione normale, sono per lo più anziani (specie le donne) e hanno spesso comorbilità, quali ipertensione, cardiopatia ischemica e FA (dal 32% al 41%) ¹⁸. In tali casi, onde prevenire e curare l'IC, alcuni autorevoli osservatori consigliano di trattare attentamente le comorbilità e in particolare la FA ¹⁹. In uno studio retrospettivo policentrico su pazienti in IC, quelli con FA mostravano una ridotta performance da sforzo denunciata da un ridotto picco VO₂ rispetto a coloro che erano in ritmo ²⁰.

Vista da un'altra prospettiva, l'incidenza della FA è più alta nei pazienti con IC e con funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata (FE normale) (25%) rispetto a quelli con IC e funzione sistolica depressa (FE ridotta) (16%) ²¹.

Il problema terapeutico della FA che più ha stimolato le ricerche su vasta scala è quello che ha cercato di verificare se sia più utile mantenere il ritmo sinusale con farmaci e cardioversioni oppure accettare la FA permanente, vigilando, si capisce, sulla corretta scoagulazione e su una accettabile frequenza cardiaca ventricolare. Già lo studio AFFIRM ²², eseguito su pazienti con FA, (indipendentemente o meno dalla presenza di IC), nei quali le due strategie terapeutiche del mantenimento del ritmo o della frequenza erano state valutate nel tempo in due gruppi distinti, aveva dimostrato una pressoché equivalenza sulla mortalità e sulla morbilità.

Recentemente, uno studio policentrico condotto fra il 2001 e il 2005 nelle Americhe, in Europa e in Israele ha rivalutato le stesse due strategie in pazienti con FA e IC ²³. I risultati hanno confermato che non c'è differenza né per gli end-point primari come la mortalità (27% nel controllo del ritmo e 25% nel controllo della frequenza) e l'ictus, né in quelli secondari come il peggioramento dell'IC, mentre le ospedalizzazioni erano più frequenti nei casi con controllo del ritmo ²³.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa seguiti nell'era del trattamento con ACE-inibitori e beta-bloccanti, lo sviluppo di FA era predetto da una più severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e da una maggiore dilata-

zione dell'atrio sinistro. Inoltre, la comparsa della FA nel follow-up, contrariamente alla sua presenza all'inizio dello studio, era un marker indipendente di peggiore sopravvivenza ²⁴.

In precedenza, in un'estrapolazione dello studio AFFIRM Freudenberg et al ²⁵ avevano segnalato che neanche nei pazienti con differenti gradi di disfunzione del ventricolo sinistro (FE tra 40% e 49%, tra 30% e 39% e inferiore a 30%) le strategie terapeutiche rate e rhythm control davano risultati differenti sulla mortalità, sull'ospedalizzazione o sull'evoluzione delle classi NYHA. Va tenuto presente che il controllo della frequenza nella FA dovrebbe risultare di 60-80 battiti/min. a riposo e di 90-115 battiti/min. sotto esercizio moderato. Spesso questi valori sono più elevati, specie in assenza di terapia betabloccante ²⁶.

Negli ultimi 10 anni la terapia antiaritmica della FA ha percorso nuove strade che hanno portato a risultati molto interessanti anche nei casi in cui l'aritmia si associa all'IC. La principale è quella dell'ablazione negli atri onde ottenere la risoluzione dei meccanismi elettrofisiologici che causano e sostengono la FA. I risultati di questa tecnica, secondo le differenti scuole che hanno effettuato diverse modalità di approccio, sono buoni, ma anche promettenti perché, a misura che si affinano le tecniche e gli altri accorgimenti terapeutici, certi pazienti, come gli anziani o quelli con cardiopatia strutturale o con IC, che prima non soddisfacevano i criteri per l'indicazione, oggi possono essere trattati con questa tecnica invasiva. Gli studi sono ancora insufficienti per redigere linee-guida sicure, ma ci sono già importanti segnalazioni, come quella del gruppo di Haissaguerre, che in 58 pazienti con FA e IC l'ablazione, oltre a riportare il ritmo, ha prodotto un significativo miglioramento della funzione cardiaca, della sintomatologia, della capacità fisica e della qualità di vita ²⁷.

Gli altri interventi farmacologici, come quelli con gli inibitori dell'ACE o con i sartanici, agiscono sia sui meccanismi dell'IC che riducendo la FA ²⁸, ma essi fanno già parte da molti anni del bagaglio terapeutico dell'IC. Le aspettative sul dronedarone, il derivato dell'amiodarone privato dello jodio, sono state demolite da una recente ricerca che ha dimostrato il peggioramento dell'IC ²⁹.

La tecnica della risincronizzazione cardiaca (CRT), la stimolazione biventricolare per migliorare la funzionalità del ventricolo sinistro, è stata attuata anche in alcuni pazienti in FA e con IC. In questi casi, qualora la frequenza ventricolare non sia ben controllabile, si attua anche l'ablazione giunzionale, associata ovviamente alla stimolazione cardiaca (ablate and pace). I risultati sono di un miglioramento della funzione ventricolare e dei sintomi di IC, comparabili a quelli dei pazienti in ritmo sinusale ^{30,31}, benché in questi ultimi la mortalità per IC incontrollabile sia significativamente minore (4.1% vs 13.6%) ³².

In uno studio policentrico di Brignole e coll in pazienti con FA permanente trattati con la tecnica dell'"ablate and pace" per il controllo della frequenza ventricolare, questa ha prodotto un effetto emodinamico favorevole, che è inversamente correlato con il grado di dissincronia del ventricolo sinistro e, qualora tale dissincronia venga minimizzata dalla stimolazione biventricolare (CRT), ciò produce un ulteriore miglioramento ³³. Infine, lo studio di Gasparini e coll, nel quale sono stati confrontati, nell'ambito di pazienti con IC e sottoposti alla stimolazione biventricolare (CRT), quelli in ritmo sinusale e quelli in FA, dimostra che entrambi beneficiano della CRT, ma i pazienti in

FA raggiungono lo stesso beneficio di quelli in ritmo solo se sono stati previamente sottoposti all'ablazione della giunzione A-V³⁴.

Un nuovo studio policentrico di Khan e coll., che ha confrontato l'ablate and pace (CRT) con l'ablazione delle vene polmonari in pazienti con IC e FA, non controllabile nella frequenza ventricolare, ha dimostrato la superiorità dell'ablazione nel migliorare la capacità da sforzo e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro³⁵.

Casi clinici

Caso 1.

S.R. donna di 86 anni. Nel 2005 un ecocardiogramma evidenzia cardiopatia ipertensiva con funzione ventricolare sinistra conservata, ma alterato rilasciamento diastolico; aneurisma dell'aorta ascendente con diametro max 50 mm.

Nel gennaio 2008 si rivolge al PS per dispnea ingravescente e quadro di edema polmonare incipiente. L'ECG mostra FA con frequenza ventricolare media di 150 bpm, non definibile come data di insorgenza. La paziente vive sola e non sa gestirsi la terapia anticoagulante; si decide di controllare con farmaci la frequenza ventricolare e associare un antiaggregante piastrinico.

Da gennaio a marzo 2008 si realizzano 3 accessi al PS e due ricoveri in reparto medico per IC, sempre in FA tachicardica nonostante digossina, diltiazem e bisoprololo titolati alla massima dose tollerata, diuretici.

Ergo: tachiaritmia da FA refrattaria al controllo farmacologico della frequenza, IC recidivante in presenza di disfunzione diastolica.

Nel maggio 2008 l'impianto di PM monocamerale ventricolare RR e a giugno l'ablazione della giunzione AV con graduale riduzione della frequenza di stimolazione del PM da 90 a 70 bpm. Viene dimessa solo con antiaggregante piastrinico.

Dopo 5 mesi è asintomatica e in buon compenso emodinamico.

Caso 2.

Donna di 84 anni, diabete mellito insulino-trattato, ex fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia.

1983: IMA. 1985: CABG (LIMA su IVA, Ao su MO, Ao su IVP). Ripresa di angina dopo qualche giorno: terapia medica. 1994: coronarografia mostra chiusura di tutti i bypass. Terapia farmacologica.

2000: asportazione neoplasia laterocervicale bilaterale + radioterapia.

2005: re-IMA. Terapia medica.

Novembre 2007: ricovero per IC. ECO: FE 32%, acinesia infero-posteriore e setto medio apicale, aumento delle pressioni di riempimento, dilatazione biatriale, IM severa, IT medio-severa, ipertensione polmonare media. Miglioramento emodinamico dopo potenziamento della terapia medica.

Ottobre 2008: Ricovero per IC. ECO: FE 18%. Dopo 3 giorni flutter atriale con risposta ventricolare 140-150 bpm (la paziente riferisce episodi analoghi a domicilio). Cardioversione elettrica con ripristino del ritmo sinusale. Amiodarone per os. Regressione lenta e graduale dell'IC.

Si tratta, come si vede, di due situazioni emblematiche, la prima di una FA che sviluppa una cardiomiopatia, risolta con l'ablate and pace per il controllo della frequenza ventricolare; la seconda di una cardiomiopatia ischemica che, dopo un lungo iter di peggioramenti della cardiopatia, precipita in una IC grave a causa di un flutter atriale e solo dopo la risoluzione di questo si ritorna ad un equilibrio soddisfacente, ancorché in piena terapia medica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al.* Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155:469
- 2) *Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al.* Improving survival for patients with atrial fibrillation an advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1558
- 3) *Cohen Solal A, Delahave F, Emeriau JP, Hanania G.* Who are the patients hospitalized for heart failure in France today? *Eur Heart J* 1998; 19:248 (abstr.)
- 4) *Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K et al.* Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. Observations from the veterans affairs CHF-STAT. *Circ* 1998; 2574
- 5) *Maisel WH, Stevenson LW.* Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl.):2D-8D
- 6) *Grogan M, Smith HC, Gersh BL, Wood DL.* Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1570
- 7) *Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW.* Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40
- 8) *Crijns HIGM, Tjeerdsma G, de Kam PJ et al.* Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1238
- 9) *van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ.* Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J of HF* 2002; 4:571
- 10) *Ehrlich JR, Mattel S, Hohnloser SH.* Atrial fibrillation and congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:399
- 11) *Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E et al.* Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamical changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:197
- 12) *Wang TJ, Larson MG, Levy D et al.* Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham heart study. *Circulation* 2003; 107:2920
- 13) *Koïtabashi T, Inomata T, Niwano S et al.* Paroxysmal atrial fibrillation coincidente with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure. *Circ J* 2005; 69:823
- 14) *Wasywich CA, Whalley GA, Gamble GD et al.* Does rhythm matter? The prognostic importance of atrial fibrillation in heart failure. *Heart, Lung and Circulation* 2006; 15:353
- 15) *Pedersen OD, Sendergaard P, Nielsen T et al.* Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:2866
- 16) *Wellens HJ.* The significance of atrial fibrillation in heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:2740

- 17) *Vagaonescu TD, Wilson AC, Kostis JB.* Atrial fibrillation and isolated systolic hypertension in the elderly program an systolic hypertension in the elderly program-extension study. *Hypertension* 2008; 51:1552
- 18) *Batia RS, Tu JV, Lee DS et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260
- 19) *Shah SJ, Gheorghiadu M.* Heart failure with preserved ejection fraction. Treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008; 300:431
- 20) *Agostoni P, Emdin M, Corrà U et al.* Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008; 29:2367
- 21) *Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett IC et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194
- 22) *The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825
- 23) *Roy D, Talajic M, Nattel S et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667
- 24) *Aleksova A, Merlo M, Zecchin M et al.* Impact of atrial fibrillation on outcome in patients with dilated cardiomyopathy in ACE inhibitors and beta blockers era. Analysis from the heart muscle disease of Trieste. Submitted at *Eur Heart J* 2008
- 25) *Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB.* Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM study). *Am J Cardiol* 2007; 100:247
- 26) *Hilliard AA, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ.* Heart rate control in patients with atrial fibrillation referred for exercise testing. *Am J Cardiol* 2008; 102:704
- 27) *Hsu LF, Jais P, Sanders P et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2373
- 28) *Zaman A, Kearney MT, Schechter C et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 147:823
- 29) *Keber L, Torp-Pedersen Ch, McMurray JJV et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2678
- 30) *Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N et al.* Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1258
- 31) *Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A et al.* Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1239
- 32) *Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J et al.* Comparison of benefits in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (results of the spanish atrial fibrillation and resynchronization - SPARE- study). *Am J Cardiol* 2008; 102:444
- 33) *Brignole M, Menozzi C, Botto GL et al.* Usefulness of echo-guided cardiac resynchronization pacing in patients undergoing "ablate and pace" therapy for permanent atrial fibrillation and effects of heart rate regularization and left ventricular resynchronization. *Am J Cardiol* 2008; 102:854
- 34) *Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al.* Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. The importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:734
- 35) *Khan MN, Jais P, Cummings J et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1778