

# Il ruolo dei farmaci antiaritmici nella fibrillazione atriale

Luca Bontempi<sup>1</sup>, Francesca Vassanelli<sup>1</sup>, Alessandro Lipari<sup>1</sup>, Carlo Pagnoni<sup>1</sup>, Elisa Locantore<sup>1</sup>, Mohamed ElMaghawry<sup>2</sup>, Francesca Salghetti<sup>1</sup>, Manuel Cerini<sup>1</sup>, Antonio Curnis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento e Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili e Università degli Studi, Brescia

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Aswan Heart Centre, Aswan, Egitto

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia, and is associated with a significantly increased risk of thromboembolic events and mortality. From the age of 50 years, prevalence of AF doubles every 10 years, being more common in males and reaching 5.9% in patients 65 years and older. The treatment of AF has as first objective the restoration and maintenance of sinus rhythm. The drugs used to date present several limitations in terms of side and pro-arrhythmic effects, associated with a limited antiarrhythmic effect. Recent European guidelines for the management of AF have pointed out that the pharmacological antiarrhythmic therapy to maintain sinus rhythm is helpful for symptoms related to the arrhythmia. Amiodarone is the drug with the greatest potential for maintenance of sinus rhythm in the older population as well. Other drugs currently in use are flecainide, propafenone, sotalol, and more recently introduced dronedarone and vernakalant. To date, there is no consensus among scientific societies on the management of AF: for elderly patients, who account for the majority of patients with AF, a strictly individualized evaluation is mandatory.

**Key words.** Atrial fibrillation; Elderly; Medical therapy.

G Ital Cardiol 2013;14(3 Suppl 1):765-815

La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente aritmia cardiaca sostenuta, associata ad un significativo aumento del rischio di eventi tromboembolici e mortalità<sup>1,2</sup>. Dai 50 anni in poi la prevalenza dell'aritmia raddoppia ogni 10 anni, essendo più comune nel sesso maschile ed arrivando al 5.9% in pazienti con più di 65 anni: nello studio ATRIA la prevalenza nella popolazione con più di 85 anni è risultata 9.1% e 11%, rispettivamente tra le donne e gli uomini. Nel Framingham Heart Study sono stati identificati età, ipertensione, diabete, scompenso cardiaco e patologie valvolari quali fattori associati a maggior incidenza di FA, ma il maggior predittore anche nella popolazione anziana rimane comunque la dimensione dell'atrio sinistro. È stato inoltre dimostrato come nella popolazione anziana la FA sia associata a demenza di tipo vascolare e disturbi cognitivi non correlabili ad ictus: le verosimili cause potrebbero essere episodi cardioembolici e ridotta portata cardiaca<sup>3</sup>. La terapia antiaritmica è a tutt'oggi uno dei capisaldi della gestione clinica della FA. Il trattamento ha come primo obiettivo il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale: in caso contrario, il controllo della frequenza ventricolare diverrà il nuovo *target* terapeutico. La terapia si prefigge, quindi, di ridurre la frequenza e la durata degli episodi di aritmia e, di conseguenza, la mortalità e le ospedalizzazioni associate. I farmaci fino ad oggi utilizzati hanno presentato delle limitazioni in termini di effetti collaterali e pro-aritmici, a fronte di un modesto effetto protettivo antiaritmico. Per questo motivo, attualmente sono in fase di sperimentazione diversi nuovi farmaci antiaritmici,

con lo scopo di aumentarne l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali<sup>4</sup>.

Negli ultimi 10 anni sono stati condotti diversi trial clinici randomizzati (Tabella 1) che hanno incluso prevalentemente pazienti di età  $\geq 60$  anni con almeno un fattore di rischio per ictus, al fine di individuare la strategia ottimale per la gestione clinica della FA, ovvero strategia di controllo della frequenza vs strategia di controllo del ritmo<sup>5-11</sup>. Due di questi studi (AFFIRM e AF-CHF), avevano come outcome primario la mortalità totale e cardiovascolare<sup>6,10</sup> ed entrambi dimostrarono uno scarso beneficio sulla sopravvivenza nei pazienti in cui il ritmo sinusale era stato ripristinato dalla cardioversione e mantenuto dai farmaci antiaritmici: in particolare, nello studio AFFIRM vi è stato un *trend* verso l'incremento della mortalità nel gruppo controllo del ritmo, mentre nell'AF-CHF non vi è stata significativa differenza tra i due gruppi. Entrambi gli studi hanno anche evidenziato un incremento delle ospedalizzazioni cardiovascolari nel gruppo controllo del ritmo. Un'analisi *post-hoc* dello studio AFFIRM ha dimostrato che le ospedalizzazioni cardiovascolari erano altamente predittive di mortalità e che ne potevano costituire un endpoint surrogato<sup>11,12</sup>. Inoltre gli studi AFFIRM e RACE hanno mostrato come nella popolazione in età geriatrica, in particolare, il controllo della frequenza fosse equivalente in termini di efficacia nel ripristino del ritmo sinusale.

Risulta inoltre importante considerare tutte le cause di mortalità, includendo anche le morti non cardiovascolari potenzialmente causate dai farmaci antiaritmici. L'amiodarone, che può causare tossicità polmonare, è stato prescritto nella maggior parte dei pazienti in 4 dei 6 studi che hanno specificato quale antiaritmico è stato utilizzato. Nello studio AFFIRM la maggior parte delle morti non cardiovascolari è stata causata da patologie polmonari (prevalentemente polmonite) o tumore polmonare, con documentata mortalità dovuta a tossicità da amiodarone solo in una piccola percentuale di casi<sup>13,14</sup>. Non-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Luca Bontempi Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili, Piazzale Spedali Civili 1, 25123 Brescia  
e-mail: bontempiluca@libero.it

## I FARMACI ANTIARITMICI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Tabella 1. Dati e risultati degli studi.

Studio	Popolazione	Controllo frequenza (n)	Controllo ritmo (n)	Outcome primario	Conclusioni
PIAF	FA nuova insorgenza ( $\geq 7$ giorni e $< 1$ anno)	125	127	Miglioramento sintomi (cardiopalmi, dispnea, vertigini)	Non differenza nell'outcome primario e QoL; meglio il controllo del ritmo nella tolleranza all'esercizio
RACE	FA ricorrente persistente o flutter $< 1$ anno	256	266	Composito: morte CV, scompenso cardiaco, embolia, sanguinamenti, impianti PM, effetti avversi gravi da farmaci	Non differenza nell'outcome primario; meglio il controllo della frequenza in donne e ipertesi
AFFIRM	FA ricorrente in pazienti $> 65$ anni con fattori di rischio per ictus o morte	2027	2033	Tutte le cause di mortalità	Non differenza nell'outcome primario; prevenzione mortalità e ospedalizzazioni migliore con controllo della frequenza (in pazienti $> 65$ anni, ischemici e senza SC anche mortalità)
STAF	FA ricorrente e persistente ( $> 4$ settimane e $< 2$ anni) con $\geq 1$ evento cerebrovascolare	100	100	Composito: mortalità per ogni causa, eventi cerebrovascolari, embolia e RCP	Non vantaggio nell'outcome primario, QoL migliorata di più con controllo della frequenza (5x)
HOT-CAFÈ	FA ( $\geq 7$ giorni e $< 2$ anni)	101	104	Composito: mortalità per ogni causa e complicanze tromboemboliche/sanguinamenti maggiori	Non differenza nell'outcome primario, minori ospedalizzazioni con controllo della frequenza
AF-CHF	FE $\leq 35\%$ , sintomi di SCC e storia di FA $< 1$ anno	694	682	Morte CV	Outcome primario simile, ospedalizzazioni più frequenti con controllo del ritmo
J-RHYTHM	FA parossistica o persistente per $< 1$ anno	404	419	Composito: mortalità totale, ictus, embolia sistemica, sanguinamento, ospedalizzazioni per SC e deficit fisici/psicologici	Il controllo del ritmo ha ridotto l'incidenza dell'outcome primario e migliorato i sintomi
CAFÈ-II	FA persistente con SCC e classe NYHA $\geq$ II	31	30	QoL SF-36vII ad 1 anno	Il controllo del ritmo ha migliorato l'outcome primario

CV, cardiovascolare; FA, fibrillazione atriale; PM, pacemaker; QoL, qualità di vita; RCP, rianimazione cardiopolmonare; SC, scompenso cardiaco; SCC, SC cronico.

Modificata da Caldeira et al.<sup>14</sup>.

stante ciò, l'incidenza degli eventi avversi da amiodarone potrebbe essere maggiore, dato che la FA deve essere trattata per un periodo più lungo rispetto al follow-up dello studio. La mortalità cardiovascolare è stata il 63% della mortalità totale di tutti gli studi, e la sua incidenza è risultata indipendente dalla strategia adottata (controllo della frequenza vs controllo del ritmo). Le due strategie non differivano per quanto concerne la morte improvvisa/aritmica, nonostante ci sia stata una lieve tendenza a favore del controllo del ritmo<sup>14</sup>.

Gli altri studi hanno fallito nel dimostrare qualsiasi differenza significativa negli endpoint surrogati come ospedalizzazioni, miglioramento dei sintomi ed altri outcome compositi<sup>7-9</sup>.

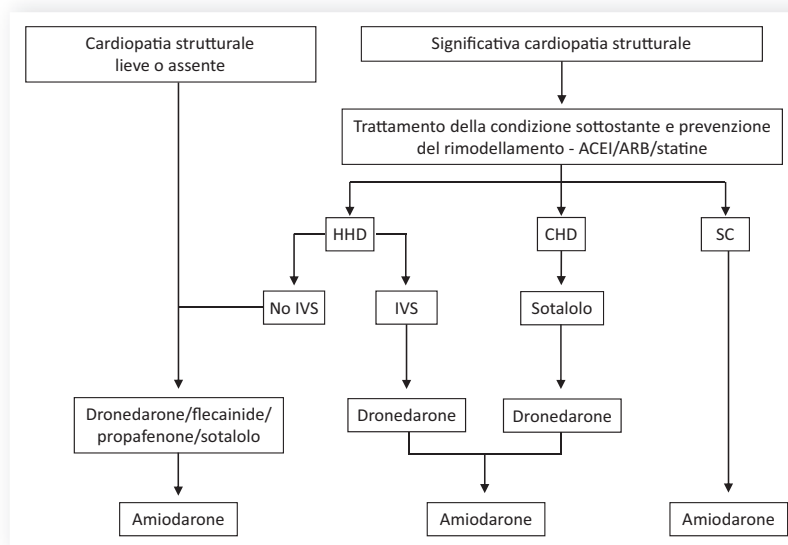
### TERAPIA FARMACOLOGICA ATTUALMENTE IN USO

Ad oggi, nonostante l'introduzione negli ultimi anni delle tecniche ablativo, non vi è evidenza di un miglioramento della sopravvivenza con la strategia del controllo del ritmo.

Le recenti linee guida europee per il trattamento della FA hanno sottolineato come la terapia antiaritmica farmacologica per mantenere il ritmo sinusale sia di aiuto per i sintomi correlati all'aritmia: ciò implica che pazienti che divengono asintomatici dopo controllo della frequenza non necessariamente devono ricevere una terapia antiaritmica<sup>11,15</sup>.

In generale, l'efficacia dei farmaci antiaritmici è modesta e il loro beneficio clinico è rappresentato dalla riduzione più che dall'eliminazione delle recidive dell'aritmia. Inoltre, la patologia di base è il maggior determinante della selezione del farmaco da usare (Figura 1, Tabella 2)<sup>16</sup>.

Attualmente, l'amiodarone è il farmaco con il maggior potenziale per il mantenimento del ritmo sinusale anche nella popolazione anziana e, per il suo scarso o nullo effetto inotropo negativo, può essere somministrato a pazienti con concomitante patologia cardiaca strutturale<sup>15</sup>, nonostante non sia attualmente approvato dalla Food and Drug Administration per la terapia della FA. È un farmaco antiaritmico complesso, dotato di azioni co-



**Figura 1.** Scelta del farmaco antiaritmico sulla base della patologia sottostante. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CHD, cardiopatía ischemica; HHD, cardiopatía ipertensiva; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; SC, scompenso cardiaco. Modificata da Camm et al.<sup>16</sup>.

**Tabella 2.** Dosi ed effetti collaterali dei farmaci antiaritmici.

Farmaco	Metabolismo; dose (mg o µg/die)	Tossicità non cardiovascolare	Tossicità cardiovascolare
Chinidina	Epatico CYP3A4 (70%), renale (30%); solfato 600, gluconato 324-648 x 3; insufficienza renale: dose ridotta	Trombocitopenia, prurito, rush	Slargamento QRS a dosi tossiche, torsioni di punta (non correlate alla dose)
Disopiramide	Renale/epatico CYP3A4; 100-400 x 2-3 (max 800/24h); disfunzione renale/epatica: dose ridotta	Anticolinergico (controindicato nel glaucoma): secchezza alla bocca, ritenzione urinaria, costipazione, visione sfocata	Scompenso cardiaco, torsioni di punta
Propafenone	Epatico; 150-300 x 3/die; rilascio prolungato 225-425 x 2/die	Sapore metallico, vertigini	Flutter atriale 1:1, TV, smascheramento ST sopra in Brugada, non in ischemia miocardica
Flecainide	Renale/epatico CYP2D6. 50-100 x 2 (max 300-400/24h)	Vertigini, cefalea, visione sfocata	Flutter atriale 1:1, TV, smascheramento ST sopra in Brugada, non in ischemia miocardica
Sotalolo	Renale. 80-120 x 2 (max 240 x 2)	Broncospasmo	Bradycardia, torsioni di punta
Dofetilide (solo USA)	Renale/epatico CYP3A4; dose variabile per funzione renale (500-125 µg x 2)	Nessuno	Torsioni di punta
Amiodarone	Epatico. Tempo di dimezzamento 50 giorni. Carico 10 g in 7-10 giorni, poi 400 mg per 3 settimane, poi 200 mg se FA. Dose ridotta se >QT, bradicardia. 150-300 bolo e.v., poi 1 mg/min per 6h, poi 0.5 mg/min mantenimento	Polmonari (polmonite da ipersensibilità, infiltrati cronici interstiziali), epatite, ipo/ipertiroidismo, fotosensibilità e fotodermia, nausea, atassia, tremori, alopecia	Bradycardia sinusale
Ibutilide (e.v.)	Epatico CYP3A4. 1 mg e.v. in 10 min, ripetibile dopo 10 min	Nausea	Torsioni di punta
Dronedaron	Renale/epatico/gastrointestinale. 400 mg x 2	Anoressia, nausea, epatotossicità	Bradycardia
Vernakalant (e.v.) (solo Europa)		Disgeusia, parestesie, sternalti	Ipotensione (no nella stenosi aortica severa, NYHA III-IV), aumento QT, in pazienti con scompenso cardiaco, aumentato rischio di aritmie ventricolari

FA, fibrillazione atriale; TV, tachycardia ventricolare. Modificata da Zimetbaum<sup>4</sup>.

muni a più classi, anche se l'azione principale è quella del blocco dei canali del potassio, cui consegue il prolungamento del potenziale d'azione. Ha un'emivita di settimane ed una distribuzione prevalentemente nel tessuto adiposo. Questo farmaco ha un lento inizio d'azione e, se somministrato per via endovenosa per ripristinare il ritmo sinusale, risulta superiore al placebo considerando un intervallo dalle 6h alle 24h dall'inizio del trattamento, mentre nelle prime 2h l'effetto è paragonabile (Figura 2).

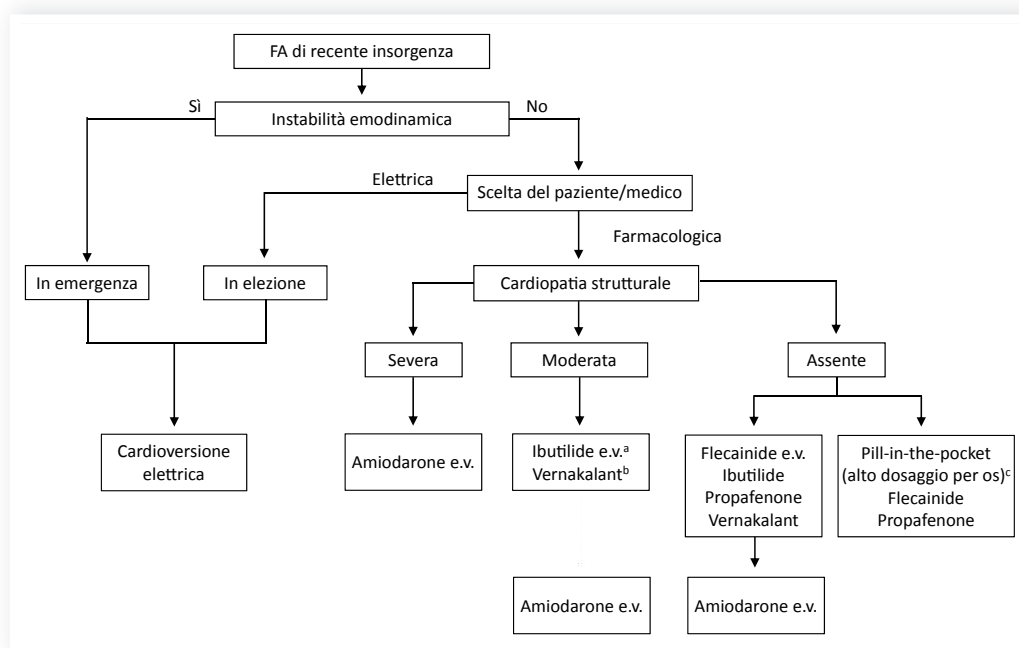
Nello studio SAFE-T, in cui i pazienti erano randomizzati a tre gruppi (sotalolo, amiodarone o placebo) si è osservato un miglior tempo di latenza per la recidiva di FA nel gruppo amiodarone, mentre l'incidenza di eventi avversi si è mostrata simile nei tre gruppi<sup>17</sup>.

Essendo l'effetto del farmaco crescente nel tempo, vi è una minor indicazione per il trattamento della FA di recente insorgenza (<48h). Nella prevenzione delle recidive, sembra essere il farmaco più efficace: la sua efficacia nel prevenire le recidive sintomatiche a 1 anno è stata del 70% sia nello studio CTAf che nel SAFE-T<sup>17</sup> e si è rivelato superiore, oltre che al placebo, anche alla chinidina, al propafenone e al sotalolo<sup>18</sup>. Il principale fattore limitante l'impiego di questo farmaco è la possibilità di effetti collaterali extracardiaci, principalmente in terapia cronica. Il 30-40% dei pazienti cronicamente trattati, dopo 5 anni di assunzione continua, sviluppa uno o più dei seguenti effetti collaterali: disfunzione tiroidea con iper/ipotiroidismo, depositi corneali con riduzione dell'acuità visiva/cecità, fotosensibilizzazione e fotodermia, tossicità polmonare (fibrosi polmonare più frequentemente), epatite, nausea, atassia, alopecia e tremori. Per quanto riguarda gli effetti collaterali cardiovascolari, il principale è rappresentato dalla bradicardia sinusale.

L'amiodarone risulta avere numerose interazioni con altri farmaci, la più importante delle quali è con il warfarin, del quale potenzia l'effetto anticoagulante attraverso l'inibizione del CYP2C9<sup>4</sup>.

La *flecainide* ed il *propafenone* sono due farmaci raccomandati per la terapia della FA di recente insorgenza in pazienti senza cardiopatie strutturali (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A), essendo controindicati in pazienti ischemici o con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, per il loro potenziale effetto pro-aritmico e il sia pur modesto effetto inotropo negativo. La flecainide blocca il canale del sodio ed ha una lieve attività sul canale del potassio ( $I_{kr}$ ), non aumentando comunque il QT. Come il propafenone, può aumentare l'incidenza di flutter atriale e, prolungando la durata del potenziale d'azione, un rallentamento della velocità di conduzione del fronte d'onda e la formazione di circuiti di rientro. I principali effetti collaterali sono vertigini e disturbi visivi (5-10% dei casi). Tuttavia, questo farmaco dovrebbe non essere somministrato a pazienti ultra80enni<sup>3</sup>. Il propafenone possiede, oltre all'attività di blocco dei canali del sodio, anche un'azione betabloccante con effetti inotropi e cronotropi negativi. Può causare gli stessi effetti collaterali della flecainide. Sono sconsigliati inoltre in pazienti con ritardo di conduzione intraventricolare per l'effetto di depressione della velocità di conduzione a livello sotto-hissiano.

La flecainide somministrata per via endovenosa è uno dei farmaci più efficaci per il ripristino del ritmo sinusale (57-78%). Il propafenone è altrettanto efficace nel ripristinare il ritmo sinusale (41-91%). Entrambi i farmaci si sono dimostrati superiori al placebo nella prevenzione delle recidive aritmiche, ma rimangono limitati a pazienti senza evidenza di cardiopatia strutturale<sup>4,18</sup>.



**Figura 2.** Indicazioni alla cardioversione elettrica e farmacologica, e scelta del farmaco antiaritmico per la cardioversione nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) di recente insorgenza.

<sup>a</sup>l'ibutilide non deve essere somministrata in presenza di significativa ipertrofia ventricolare sinistra ( $\geq 1.4$  cm).

<sup>b</sup>il vernakalant non deve essere somministrato in pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo, stenosi aortica, sindrome coronarica acuta o ipotensione. Usare cautela nei pazienti con scompenso cardiaco lieve.

<sup>c</sup>approccio "Pill-in-the-pocket": valutazione preliminare in ambiente medico protetto, poi utilizzato dal paziente a livello ambulatoriale.

Modificata da Camm et al.<sup>16</sup>.

Il *sotalolo* è un farmaco betabloccante che, inoltre, blocca i canali del potassio ( $I_{kr}$ ) (classe III), con minimi effetti collaterali extracardiaci. Ad alte dosi, può avere effetti pro-aritmici (torsioni di punta). È indicato nei pazienti con cardiopatia ischemica per la prevenzione delle recidive aritmiche, ma non è ancora indicato nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, per risultati controversi<sup>4,18</sup>.

Il *dronedaron* è un derivato non iodato dell'amiodarone che, come precursore, ha effetti su molteplici canali ionici e recettori: inibisce i canali del sodio, del potassio, del calcio con proprietà antiadrenergiche non competitive. In due studi (EURIDIS e ADONIS) è stato dimostrato essere più efficace del placebo nel mantenere il ritmo sinusale e nel controllare la frequenza ventricolare durante le recidive di FA, senza evidenza di aumentati effetti collaterali<sup>19</sup>. Nello studio ATHENA, che ha incluso 4624 pazienti anziani randomizzati a dronedarone o placebo, è stata dimostrata con dronedarone una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e della mortalità, ed un'analisi *post-hoc* ha evidenziato un miglior controllo del ritmo e della frequenza rispetto al placebo<sup>20,21</sup>. Per quanto riguarda il confronto di efficacia con l'amiodarone, lo studio DIONYSOS ha evidenziato una minor efficacia del dronedarone nel prevenire le recidive di FA, ma con migliore profilo di tollerabilità e sicurezza<sup>22</sup>. In seguito alla prematura interruzione dello studio PALLAS ed ai risultati dello studio ANDROMEDA, e di una recente metanalisi in cui il dronedarone è stato correlato ad un significativo aumento della mortalità e di eventi avversi, attualmente le indicazioni per il suo utilizzo sono ristrette ai pazienti con FA parossistica o persistente in ritmo sinusale al momento dell'inizio della terapia, senza evidenza di disfunzione ventricolare sinistra e senza disfunzione epatica<sup>11</sup>.

Il *vernakalant* è un nuovo farmaco antiaritmico il cui impiego endovenoso è stato approvato nel 2010 in Europa per la cardioversione farmacologica della FA di recente insorgenza. I principali vantaggi della molecola sono la relativa atrio-selettività e la breve emivita (circa 3h). Blocca i canali del potassio voltaggio-dipendenti presenti esclusivamente a livello atriale ( $I_{k_{to}}$ ,  $I_{k_{ur}}$ ,  $I_{k_{ach}}$ ), con un effetto uso- o frequenza-dipendente sui canali del sodio, inclusa la corrente tardiva ( $I_{NaL}$ ). Per questo motivo, il farmaco non promuove l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari. In diversi studi clinici (CRAFT, ACT I, ACT II, ACT III, ACT IV, Scene 2) il vernakalant è risultato significativamente superiore al placebo nel ripristinare il ritmo sinusale. Nello studio AVRO, in cui è stato confrontato con l'amiodarone, è stata dimostrata la superiorità del vernakalant per la conversione a ritmo sinusale, e l'effetto sembrava mantenersi nel tempo. Le principali controindicazioni attualmente sono rappresentate dall'ipotensione, recente sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco avanzato, stenosi aortica grave e prolungamento dell'intervallo QT. Gli effetti collaterali principali sono rappresentati da tosse, starnuti e disgeusia<sup>4,16</sup>.

## CONCLUSIONI

Nonostante la disponibilità di molteplici opzioni farmacologiche per il mantenimento del ritmo sinusale, il controllo della frequenza cardiaca in corso di FA rimane un'opzione accettabile in pazienti selezionati<sup>23</sup>.

La problematica sulla reale equivalenza tra le due strategie (controllo della frequenza vs controllo del ritmo) deve essere affrontata alla luce dei rischi e della limitata efficacia dei far-

maci antiaritmici attualmente in uso. Finché non sarà disponibile un'opzione terapeutica maggiormente efficace, i potenziali benefici del controllo del ritmo rispetto al controllo della frequenza dovranno continuare ad essere validati da ulteriori studi clinici<sup>23</sup>.

Ad oggi non vi è un consenso unanime nelle società scientifiche (ACCF/AHA/HRS, CCS, ESC) per la gestione terapeutica della FA: in particolare, rispetto al *target* di frequenza cardiaca da raggiungere durante FA, alle indicazioni per l'ablazione del nodo atrioventricolare, e alle indicazioni per l'ablazione transcateretere.

Attualmente, le linee guida europee raccomandano l'utilizzo di farmaci antiaritmici solo in caso di recidive di FA sintomatiche<sup>16</sup>. La terapia antiaritmica viene generalmente somministrata a lungo termine. Uno studio recente (Flec-SL) ha dimostrato che la terapia antiaritmica con flecainide a breve termine è risultata solo di poco inferiore, in termini di efficacia, a quella a lungo termine<sup>16</sup>. Ciò non risulta valido per l'amiodarone, data la sua lunga emivita e le caratteristiche farmacocinetiche. La terapia a breve termine, quindi, risulta una valida opzione in pazienti ad alto rischio di tossicità da farmaci antiaritmici e in quelli con rare recidive di FA.

Per quanto riguarda gli anziani, che tutt'oggi rappresentano la percentuale maggiore di pazienti affetti da FA, è necessaria una valutazione ancor più individualizzata. L'età è associata a cambiamenti elettrici e strutturali del miocardio, con riduzione della risposta alle catecolamine e del riflesso barorecettoriale. Ciò si traduce in una diversa risposta ai farmaci antiaritmici. La riduzione delle dosi dei farmaci riportate in letteratura per gli anziani rispetto alla popolazione più giovane risultano essere: 60% per la digossina, 19% per il diltiazem, 31% per la flecainide, 40% per il metoprololo, 29% per il sotalolo, 26% per il verapamil, nessuna riduzione per il dronedarone<sup>24,25</sup>. I pazienti anziani spesso assumono diversi farmaci, aumentando così il rischio di interazioni non sempre facilmente prevedibili. Inoltre, le alterazioni della farmacocinetica, nel metabolismo epatico e nell'eliminazione renale associate all'età sono maggiori per alcune categorie di farmaci e, spesso, scarsamente considerate<sup>24</sup>. Risulta essere una buona strategia, quindi, ridurre del 50% la dose iniziale dei farmaci antiaritmici nella popolazione anziana<sup>25</sup>.

## RIASSUNTO

La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente aritmia cardiaca sostenuta, associata ad un significativo aumento del rischio di eventi trombotici e mortalità. Dai 50 anni in poi la prevalenza dell'aritmia raddoppia ogni 10 anni, essendo più comune nel sesso maschile ed arrivando al 5.9% in pazienti con più di 65 anni. Il trattamento della FA ha come primo obiettivo il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale. I farmaci fino ad oggi utilizzati presentano limitazioni in termini di effetti collaterali e pro-aritmici, a fronte di un limitato effetto antiaritmico. Le recenti linee guida europee per il trattamento della FA hanno sottolineato come la terapia antiaritmica farmacologica per mantenere il ritmo sinusale è di aiuto per i sintomi correlati all'aritmia. L'amiodarone è il farmaco con il maggior potenziale per il mantenimento del ritmo sinusale anche nella popolazione anziana. Altri farmaci attualmente in uso sono la flecainide, il propafenone, il sotalolo e i più recenti dronedarone e vernakalant. Ad oggi non vi è un consenso unanime nelle società scientifiche per la gestione del paziente con FA: per quanto riguarda gli anziani, che tutt'oggi rappresentano la percentuale maggiore di pazienti affetti da FA, è necessaria una valutazione ancor più individualizzata.

**Parole chiave.** Anziani; Fibrillazione atriale; Terapia medica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22:983-8.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
3. Franken RA, Rosa RF, Santos SC. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:91-100.
4. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 125:381-9.
5. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, et al.; PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
7. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
8. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
9. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.; Investigators of the Polish HOT CAFÉ Trial. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish how to treat chronic atrial fibrillation (HOT CAFÉ) study. *Chest* 2004;126:476-86.
10. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
11. Hohnloser SH. Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2012;35(Suppl 1):28-32.
12. Wyse DG, Slee A, Epstein AE, et al.; AFFIRM Investigators. Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience. *Heart Rhythm* 2004;1:531-7.
13. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1973-80.
14. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: update systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105: 226-38.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369-429.
16. Camm JA, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
17. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al.; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
18. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.
19. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
20. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360: 668-78.
21. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; ATHENA Investigators. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011;107: 1019-22.
22. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
23. Heist EK, Mansour M, Ruskin JN. Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations. *Circulation* 2012;124:2746-55.
24. Lee HC, TI Huang K, Shen WK. Use of antiarrhythmic drugs in elderly patients. *J Geriatr Cardiol* 2011;8:184-94.
25. Deneer VH, van Hemel NM. Is antiarrhythmic treatment in the elderly different? A review of the specific changes. *Drugs Aging* 2011;28:617-33.