- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:49:19

Il trattamento "upstream" della fibrillazione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco

Paolo Alboni, Lorella Gianfranchi, Federico Pacchioni

Divisione di Cardiologia e Centro Aritmologico, Ospedale Civile, Cento (FE)

Key words:
ACE-inhibitors; Angiotensin receptor blockers; Atrial fibrillation; n-3 Polyunsaturated fatty acids; Statins.

Experimental data, results of retrospective studies and of small randomized trials suggest an efficacy of upstream therapy of atrial fibrillation (AF) with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin receptor blockers, statins and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA). These drugs seem to act by antagonizing the renin-angiotensin system, inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction, all factors that play an important role in the genesis of the substrate of AF and atrial remodeling. However, the recent Italian GISSI-AF study, which is the first large, multicenter, prospective and randomized trial (valsartan vs placebo) dealing with upstream therapy in the secondary prevention of AF, offered negative results. A trend toward a lower incidence of AF recurrence was apparent only in the valsartan group in patients presenting with heart failure, even if statistical significance was not reached. On the basis of these recent data, we analyzed the contributions offered by the literature on upstream therapy of AF in patients with heart failure in order to evaluate a possible use of this treatment in clinical practice. Six retrospective studies dealing with the primary prevention of AF (3 with ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and 3 with statins) have been published; in these studies, upstream therapy was constantly effective. A recent meta-analysis, which included trials dealing with the primary prevention of AF with ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers, showed that patients with heart failure benefited the most. Up to now, the contributions on upstream therapy in the secondary prevention of AF in patients with heart failure are very few.

These results are still not enough to recommend the clinical use of upstream therapy of AF in patients with heart failure because of the retrospective design of the studies. However, it emerges a background to plan a large-scale prospective, randomized trial on upstream therapy in the primary prevention of AF in patients with heart failure.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (9): 566-571)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'11 dicembre 2008; nuova stesura il 23 gennaio 2009; accettato il 2 febbraio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Alboni

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Vicini, 2
44042 Cento (FE)
E-mail:
p.alboni@ausl.fe.it

La fibrillazione atriale (FA) e lo scompenso cardiaco rappresentano due affezioni frequenti, spesso associate, comportano un'elevata morbilità e mortalità ed hanno un impatto rilevante sulla spesa sanitaria. È previsto inoltre un ulteriore aumento dell'associazione scompenso-FA per l'incremento della durata media della vita. La FA può essere responsabile di scompenso cardiaco e quest'ultimo predispone alla comparsa di FA, che è presente nel 10-50% dei pazienti con scompenso cardiocircolatorio[1]. La perdita della sistole atriale, l'elevata frequenza cardiaca e l'irregolarità del ritmo hanno implicazioni particolarmente negative nei pazienti con disfunzione sistolica, per la diminuzione della portata cardiaca e l'aumento delle pressioni in atrio sinistro, e conseguentemente nel circolo polmonare.

Il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e FA rappresenta una vera sfida per il cardiologo. L'unico farmaco antiaritmico proponibile in tali pazienti è l'amiodarone, che è risultato abbastanza efficace nel mantenimento del ritmo sinusale, ma non sembra incidere su endpoint "hard" quali la mortalità, l'ictus cerebrale ed il peggioramento dello scompenso cardiaco[1].

La ricerca scientifica in questo momento sta percorrendo alcune strade; sono in fase di sperimentazione nuovi farmaci antiaritmici della classe III, quali il dronedarone e quelli atrioselettivi, che agiscono cioè soltanto sulla ripolarizzazione atriale; al momento non sono disponibili dati conclusivi sulla loro efficacia e/o sicurezza nei pazienti con scompenso cardiaco. L'ablazione transcatetere della FA è in continua evoluzione e in futuro potrebbe rappresentare un trattamento interessante, ma al momento la letteratura offre soltanto piccoli studi condotti su pazienti con scompenso cardiaco e con un follow-up molto breve.

Un'altra strada che si sta percorrendo è il trattamento "upstream" della FA, finalizzato alla correzione del substrato della tachiaritmia. Tale trattamento include alcuni farmaci quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani), le statine e gli acidi grassi polinsaturi (n-3 PUFA). Tali farmaci agiscono sul substrato della FA e l'interesse crescente a questo approccio terapeutico sta nel fatto che è stato ampiamente dimostrato in questo ultimo decennio il ruolo critico del rimodellamento atriale indotto dal-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:49:19

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Fattori come l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa e la presenza di cardiopatia organica predispongono alla comparsa della fibrillazione atriale (FA). D'altra parte la FA induce alterazioni strutturali ed elettriche nell'atrio, il così detto rimodellamento atriale, che favorisce la comparsa di nuovi episodi tachiaritmici. Il rimodellamento atriale è stato evidenziato in numerosi studi clinici e sperimentali ed è emerso che il sistema renina-angiotensina, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale giocano un ruolo importante nella genesi di tale rimodellamento. L'unico farmaco antiaritmico proponibile al momento ai pazienti con FA ricorrente e scompenso cardiaco è l'amiodarone, che è discretamente efficace ma non privo di effetti collaterali. Sull'efficacia dell'ablazione transcatetere nei pazienti con scompenso e FA sono stati pubblicati studi non conclusivi in quanto piccoli da un punto di vista casistico e con un periodo di osservazione molto breve. In sostanza, disponiamo di un armamentario terapeutico molto modesto per la prevenzione della FA nel paziente con scompenso cardiaco. In questo contesto piuttosto deludente, sono stati condotti svariati studi sul trattamento "upstream" della FA, finalizzati al miglioramento del substrato della tachiaritmia. Tale trattamento include farmaci quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i sartani, le statine e gli acidi grassi polinsaturi n-3 che antagonizzano i fattori favorenti il substrato della FA. I risultati di questi studi, per la maggior parte retrospettivi, sono incoraggianti. Tuttavia, il recente trial GISSI-AF, che rappresenta il primo grosso studio multicentrico e prospettico, nel quale il valsartan è stato randomizzato vs placebo, ha dato risultati negativi, infossando in gran parte il trattamento "upstream".

Questioni aperte. Dei vari sottogruppi di pazienti dello studio GISSI-AF, l'unico nel quale è emerso un "trend" favorevole del valsartan è quello con scompenso cardiaco. L'analisi della letteratura evidenzia inoltre che tutti gli studi, pur se retrospettivi, nei quali è stato utilizzato il trattamento "upstream" (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani, statine) nei pazienti con scompenso cardiaco (in gran parte sulla prevenzione primaria della FA) hanno dato risultati positivi. Rimane pertanto aperto, nonostante i risultati complessivamente negativi dello studio GISSI-AF, il problema di un potenziale effetto benefico del trattamento "upstream" nei pazienti con scompenso cardiaco, principalmente nella prevenzione primaria della FA.

Le ipotesi. Il miglioramento del substrato della FA rappresenta un approccio terapeutico estremamente affascinante e gli sforzi della ricerca scientifica dovrebbero essere orientati verso nuovi farmaci in grado di interferire positivamente su tale substrato.

la tachiaritmia, e cioè un peggioramento del substrato che favorisce l'innesco e il mantenimento della FA. Il rimodellamento atriale rappresenta un processo complesso, non ancora definito in tutti i suoi aspetti; tale processo non viene discusso nei dettagli in questa rassegna. Esso comporta, comunque, modificazioni elettriche e strutturali del miocardio atriale. È ben noto che l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa e la presenza di cardiopatia organica rappresentano fattori favorenti la comparsa di FA. D'altra parte la FA produce di per sé a livello atriale ulteriori cambiamenti elettrici, quali un accorciamento dei periodi refrattari ed una conduzione disomogenea, ed alterazioni strutturali quali ingrandimento dei miociti, disallineamento dei sarcomeri, morte cellulare e formazione di tessuto fibroso, tutti elementi che favoriscono l'innesco e il mantenimento della FA. Dati clinici e sperimentali hanno evidenziato che il sistema renina-angiotensina, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale hanno un ruolo importante nello sviluppo della fibrosi e del rimodellamento atriale.

I farmaci proposti per il trattamento "upstream" contrasterebbero il rimodellamento atriale antagonizzando i fattori sopra citati (Figura 1). La letteratura offre svariati contributi su tale trattamento; è emerso, pur con alcuni dati contrastanti, un effetto favorevole dell'approccio "upstream" sulla prevenzione sia primaria che secondaria della FA, ma si tratta di analisi retrospettive o di piccoli studi randomizzati.

Molto recentemente è stato presentato lo studio italiano GISSI-AF (Disertori M., 39° Congresso ANMCO 2008, dati non pubblicati) che ha dato una grossa "spallata", in gran parte inattesa, al trattamento "upstream". Il GISSI-AF rappresenta il primo grosso studio multicentrico, prospettico e randomizzato che indaga tale tipo di trattamento; 1442 pazienti con FA ricorrente arruolati in 114 centri cardiologici sono stati randomizzati a valsartan e placebo. Il valsartan è stato somministrato a ciascun paziente "on top" del miglior trattamento possibile, che includeva anche gli ACE-inibitori, i betabloccanti e i farmaci antiaritmici. Durante un follow-up di 1 anno il valsartan non si è rivelato superiore al placebo nella prevenzione delle recidive tachiaritmiche. Ad una analisi predefinita nei vari sottogruppi di pazienti, l'unico nel quale è emerso un "trend" favorevole del valsartan è stato quello con scompenso cardiaco, che rappresentava soltanto l'8% della popolazione arruolata; la riduzione delle recidive tachiaritmiche è stata del 19% ($p = 0.41$).

Alla luce di questi nuovi contributi, lo scopo della presente rassegna è analizzare i contributi offerti dalla letteratura sul trattamento "upstream" della FA nei pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione sistolica per valutare un suo possibile utilizzo nella pratica clinica.

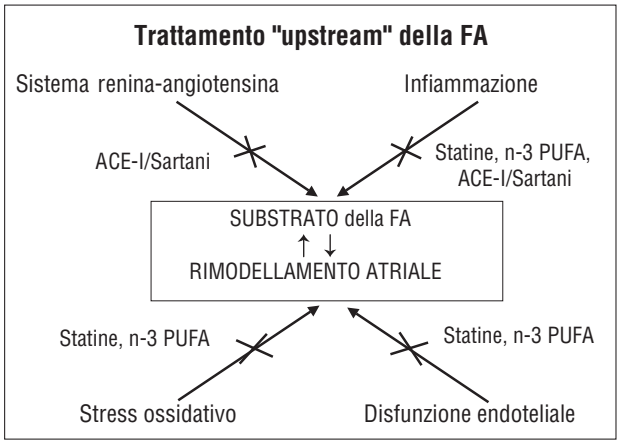

Figura 1. *Fattori che giocano un ruolo importante nella genesi del substrato della fibrillazione atriale e del rimodellamento atriale e farmaci che tendono a contrastare tali fattori.*
ACE-I = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; FA = fibrillazione atriale; PUFA = acidi grassi polinsaturi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:49:19

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani)

Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato potenziali effetti benefici degli inibitori del sistema renina-angiotensina sul rimodellamento atriale e pertanto sul substrato aritmogeno, riducendo i processi infiammatori, la formazione di tessuto fibroso e modulando l'attività simpatica, oltre a migliorare il quadro emodinamico[2]. Effetti favorevoli di questi farmaci sul rimodellamento atriale sono stati osservati anche in studi animali nei quali veniva indotto uno scompenso cardiaco col pacing ventricolare ad alta frequenza cardiaca[2].

Trial in pazienti con scompenso cardiaco

Prevenzione primaria della fibrillazione atriale

Sono stati condotti tre studi retrospettivi nei quali è stata indagata l'efficacia degli inibitori del sistema renina-angiotensina nella prevenzione primaria della FA in pazienti con scompenso cardiaco (Tabella 1)[3-9]; tali studi rappresentano analisi *post-hoc* di grossi trial randomizzati (SOLVD, Val-HeFT e CHARM) nei quali l'endpoint primario era principalmente l'effetto sulla mortalità.

Nello studio SOLVD[3] pazienti con frazione di eiezione (FE) ≤35% sono stati randomizzati ad enalapril e placebo al fine di indagare l'impatto del farmaco sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri. È stata fatta poi un'analisi retrospettiva per valutare se l'enalapril fosse in grado di prevenire la comparsa di FA in soggetti senza storia di tachiaritmie atriali. Sono stati analizzati 374 pazienti, dei quali circa la metà assumeva enalapril e l'altra metà placebo. Durante un follow-up medio di 2.9 anni, il 24% dei pazienti del gruppo placebo e soltanto il 5.4% del gruppo enalapril sviluppava almeno un episodio di FA (p <0.0001). All'analisi multivariata l'assunzione di enalapril rappresentava il predittore più forte di assenza di FA [odds ratio (OR) 0.22, intervallo di confidenza (IC) 0.11-0.44]. In una successiva analisi *post-hoc* dello studio SOLVD è emerso che nei pazienti trattati con enalapril vi era una riduzione del 36% dei ricoveri ospedalieri per tachiaritmie atriali[10].

Tabella 1. Studi clinici nei quali è stato indagato il trattamento "upstream" della fibrillazione atriale in pazienti con scompenso cardiaco, oltre ai dati offerti dallo studio GISSI-AF.

Autore	Disegno dello studio	Tipologia dei pazienti	Trattamento e follow-up	Risultati principali
ACE-inibitori/ARB				
Prevenzione primaria della FA				
Vermes et al.[3]	Analisi *post-hoc* dello studio SOLVD	374 pazienti con FE ≤35%	Enalapril vs placebo Follow-up 33 mesi	Incidenza di FA 24% nel gruppo placebo e 5.4% nel gruppo enalapril (p <0.0001), OR 0.22 (IC 0.11-0.44)
Maggioni et al.[4]	Analisi *post-hoc* dello studio Val-HeFT	4395 pazienti con scompenso cardiaco e FE normale o ridotta	Valsartan vs placebo Follow-up 23 mesi	Incidenza di FA 7.9% nel gruppo placebo e 5.1% nel gruppo valsartan (p = 0.0002), HR 0.63 (IC 0.49-0.81)
Ducharme et al.[5]	Endpoint secondario predefinito dello studio CHARM	6379 pazienti con scompenso cardiaco e FE <40%	Candesartan vs placebo Follow-up 37 mesi	Incidenza di FA: 6.7% nel gruppo placebo e 5.6% nel gruppo candesartan (p <0.05), OR 0.81 (IC 0.66-0.99)
Prevenzione secondaria della FA				
Murray et al.[6]	Analisi *post-hoc* dello studio AFFIRM	225 pazienti con scompenso cardiaco nel braccio "rhythm control"	ACE-inibitori o sartani vs non trattamento Follow-up 41 mesi	Incidenza più bassa di FA nel gruppo ACE-inibitori/sartani, OR 0.63 (IC 0.43-0.94)
Statine				
Prevenzione primaria della FA				
Hanna et al.[7]	Analisi *post-hoc* del registro ADVANCENT	25 268 pazienti con FE ≤40%	Anticolesterolemici (quasi esclusivamente statine) vs non trattamento	Prevalenza di FA: 32.6% nei pazienti non trattati e 25.1% nei pazienti trattati (p <0.001), OR 0.69 (IC 0.64-0.74)
Adabag et al.[8]	Analisi *post-hoc* di un registro Veterans Affairs	13 783 pazienti con cardiopatia ischemica, di cui 9.2% con scompenso cardiaco	Statine vs non trattamento Follow-up 56 mesi	Incidenza di FA più bassa nel gruppo statine soltanto nei pazienti con scompenso cardiaco (p = 0.04), HR 0.57 (IC 0.33-1.0)
Dickinson et al.[9]	Analisi *post-hoc* dello studio SCD-HeFT	2521 pazienti con scompenso cardiaco e FE ≤35%	Statine vs non trattamento Follow-up 45 mesi	Riduzione del rischio di FA del 28% nei pazienti che assumevano statine (p = 0.006)
Prevenzione secondaria della FA			Nessuno studio	
n-3 PUFA				
Prevenzione primaria e secondaria della FA			Nessuno studio	

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; FA = fibrillazione atriale; FE = frazione di eiezione; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; PUFA = acidi grassi polinsaturi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:49:19

Nello studio Val-HeFT[4] pazienti con scompenso cardiaco e FE normale o ridotta sono stati randomizzati a valsartan e placebo al fine di indagare l'effetto del farmaco sull'incidenza della mortalità e dei ricoveri ospedalieri. È stata poi condotta un'analisi *post-hoc* su 4395 pazienti senza storia di tachiaritmie atriali per valutare l'efficacia del valsartan nella prevenzione della FA. Durante un follow-up medio di 23 mesi l'incidenza della FA è stata del 7.9% nel braccio placebo e più bassa nel braccio valsartan (5.1%, p = 0.0002). All'analisi multivariata l'assunzione di valsartan rappresentava un predittore indipendente di assenza di FA (hazard ratio 0.63, IC 0.49-0.81). Gli effetti del valsartan sull'incidenza di FA erano simili nei pazienti che assumevano e che non assumevano ACE-inibitori.

Nello studio CHARM[5] pazienti con scompenso cardiocircolatorio e FE <40% sono stati randomizzati a candesartan e placebo e l'endpoint primario era l'effetto sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri. In questo studio l'incidenza di nuovi episodi di FA rappresentava un endpoint secondario predefinito. Durante un follow-up medio di 37 mesi la comparsa di FA è stata osservata nel 6.7% del gruppo placebo e nel 5.6% del gruppo candesartan (p <0.05). All'analisi multivariata il candesartan rimaneva un predittore indipendente di assenza di FA. La riduzione dell'incidenza di FA era simile nei pazienti con FE normale o ridotta. Il candesartan era modicamente più efficace nei pazienti che assumevano ACE-inibitori rispetto a quelli che non li assumevano.

È stata pubblicata recentemente una metanalisi che indaga l'efficacia degli ACE-inibitori/sartani nella prevenzione primaria della FA; sono stati analizzati 9 trial che includevano pazienti con affezioni cardiologiche di vario tipo[11]. Tali farmaci inducevano una riduzione dell'incidenza di FA del 18% (OR 0.82, IC 0.70-0.97), ma tale riduzione era significativa soltanto nel sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco (OR 0.57, IC 0.37-0.89); non era infatti significativa nei pazienti con cardiopatia ischemica ed in quelli con ipertensione arteriosa.

Prevenzione secondaria della fibrillazione atriale

Oltre all'analisi sopra riferita dello studio GISSI-AF, è stata condotta un'analisi *post-hoc* dello studio AFFIRM, nel quale sono stati arruolati pazienti con storia di FA[6]. I pazienti arruolati nel braccio "rhythm control" sono stati suddivisi in due gruppi, quelli che assumevano ACE-inibitori/sartani e quelli che non assumevano tali farmaci. Non è emersa alcuna efficacia degli ACE-inibitori/sartani nella prevenzione delle recidive di FA. Anche in questo studio l'unico sottogruppo di pazienti nel quale gli inibitori del sistema renina-angiotensina inducevano una riduzione significativa delle recidive tachiaritmiche era quello con scompenso cardiaco (OR 0.63, IC 0.43-0.94, p = 0.02).

Questi risultati non possono essere considerati definitivi in quanto ottenuti con analisi retrospettive; tuttavia i pazienti con scompenso cardiaco rappresentano l'unico sottogruppo nel quale sia costantemente emersa un'efficacia degli ACE-inibitori/sartani nella prevenzione sia primaria che secondaria della FA, ad eccezione dello studio GISSI-AF nel quale è emerso soltanto un "trend". È possibile che una maggior efficacia nei pazienti con scompenso cardiaco sia in rapporto ad un più marcato effetto emodinamico in tali pazienti, in particolare ad una riduzione dello stress di parete che rappresenta di per sé un fattore favorente la comparsa di FA.

Statine

Le statine, oltre a ridurre la colesterolemia, hanno alcuni effetti pleiotropi che possono agire favorevolmente sul substrato della FA e sul rimodellamento atriale, quali un'azione antinfiammatoria ed antiossidante[2]. Inoltre, aumentando la sintesi dell'ossido nitrico a livello endoteliale possono svolgere un effetto protettivo sulla matrice extracellulare[2]. In uno studio condotto su cani nei quali veniva indotta una pericardite sterile, il pretrattamento con atorvastatina, oltre ad attenuare a livello atriale i processi infiammatori e la formazione di tessuto fibroso, preveniva l'accorciamento dei periodi refrattari, il rallentamento della conduzione e riduceva la durata degli accessi di FA rispetto ai controlli[12]. In uno studio di Shiroshita-Takeshita et al.[13], la simvastatina riduceva, rispetto ai controlli, la durata degli episodi di FA in cani nei quali veniva indotto uno scompenso cardiocircolatorio con la stimolazione ventricolare ad elevata frequenza cardiaca.

Sono stati condotti alcuni studi sia retrospettivi che prospettici sugli effetti delle statine nella prevenzione primaria e secondaria della FA che coinvolgevano pazienti con vari tipi di cardiopatia. È stata pubblicata recentemente una metanalisi di tali studi nella quale è emersa una riduzione significativa del rischio di FA nei pazienti trattati con statine (OR 0.39, IC 0.18-0.85, p = 0.02)[14]. Tali farmaci apparivano leggermente più efficaci nella prevenzione secondaria della FA che in quella primaria o dopo intervento cardiochirurgico.

Trial in pazienti con scompenso cardiaco

Prevenzione primaria della fibrillazione atriale

Sono stati pubblicati a nostra conoscenza tre studi retrospettivi nei quali l'efficacia delle statine nella prevenzione primaria della FA è stata indagata in pazienti con scompenso cardiaco (Tabella 1). Hanna et al.[7] hanno fatto un'analisi *post-hoc* su 25 268 pazienti con FE <40% (72% con cardiopatia ischemica) arruolati nel registro ADVANCENT. Il 70% di tali pazienti era trattato con farmaci ipocolesterolemici (quasi esclusivamente statine). All'arruolamento la prevalenza di FA era significativamente più bassa nei pazienti trattati con tali farmaci rispetto a quelli non trattati (25.1 vs 32.6%, p <0.001). All'analisi multivariata l'assunzione di farmaci ipocolesterolemici rappresentava un predittore indipendente di assenza di FA (OR 0.69, IC 0.64-0.74).

Adabag et al.[8] hanno condotto un'analisi retrospettiva su 13 783 pazienti con cardiopatia ischemica, senza storia di FA, arruolati in un registro del Veterans Affairs. Il 39% di tali pazienti assumeva statine. Durante un follow-up medio di 56 mesi l'incidenza di FA non differiva significativamente fra i pazienti trattati e quelli non trattati con statine. Quando invece veniva analizzato il sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco (9.2% della popolazione arruolata) le statine riducevano significativamente il rischio di tachiaritmie atriali (hazard ratio 0.57, IC 0.33-1.0, p = 0.04).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:49:19

Nello studio SCD-HeFT[9] è stata indagata l'efficacia del defibrillatore impiantabile sulla mortalità totale in 2521 pazienti con scompenso cardiaco e FE ≤35%; 1187 pazienti (47%) assumevano statine. In un'analisi retrospettiva tali farmaci riducevano il rischio di FA del 28% (p = 0.006).

Prevenzione secondaria della fibrillazione atriale

Non è stato pubblicato, a nostra conoscenza, alcuno studio nel quale sia stata indagata l'efficacia delle statine sulle recidive di FA in pazienti con scompenso cardiaco.

I pochi dati offerti dalla letteratura sull'utilizzo delle statine nella prevenzione primaria della FA in pazienti con scompenso cardiaco appaiono incoraggianti, ma non possono essere considerati definitivi per il disegno retrospettivo degli studi. Va rilevato che l'analisi è stata condotta in gran parte su pazienti con cardiopatia ischemica nei quali le statine sono di massima già indicate e la loro somministrazione non rappresenta pertanto uno snodo decisionale. Rimane principalmente da definire se le statine siano efficaci nella prevenzione della FA in soggetti con scompenso cardiaco non secondario a cardiopatia ischemica. Non sappiamo al momento se vi sia una superiorità di una statina rispetto alle altre e quale sia il dosaggio più adeguato a questo scopo. È stato pubblicato molto recentemente lo studio multicentrico italiano GISSI-HF[15], nel quale non è emerso alcun effetto favorevole della rosuvastatina sulla mortalità e su altri endpoint "hard" in pazienti con scompenso cardiaco; in tale studio, tuttavia, non è stata indagata l'incidenza di FA.

Acidi grassi polinsaturi n-3

Gli n-3 PUFA hanno un'azione antinfiammatoria, riducono lo stress ossidativo e migliorano la funzionalità endoteliale; presentano pertanto i requisiti per un'azione favorevole sul substrato della FA e sul rimodellamento atriale[2]. Sembrano esercitare inoltre una pur debole azione antiaritmica diretta, interferendo sugli scambi degli ioni sodio e calcio[2].

In studi sperimentali gli n-3 PUFA riducevano la formazione di tessuto fibroso a livello atriale in animali stimolati ad alta frequenza cardiaca per alcune settimane e quando compariva uno scompenso cardiaco la FA era più difficilmente inducibile rispetto ai controlli[2,16]. In un altro studio sperimentale gli n-3 PUFA riducevano, rispetto ai controlli, la durata degli episodi di FA in cani nei quali veniva indotto uno scompenso cardiaco con la stimolazione ventricolare ad elevata frequenza[17].

Gli n-3 PUFA sono presenti in alta concentrazione nell'olio di pesce e su questo presupposto nel Cardiovascular Health Study[18] è stato indagato su oltre 4000 soggetti di età >65 anni l'impatto del consumo di pesce sull'incidenza di FA per un periodo di osservazione di 12 anni. Un consumo di pesce maggiore 1 volta alla settimana comportava una riduzione del rischio di FA del 28% rispetto ad un consumo minore 1 volta al mese. Due studi successivi non hanno tuttavia confermato questo risultato[19,20].

In uno studio prospettico e randomizzato è stato indagato l'effetto degli n-3 PUFA sull'incidenza di FA dopo intervento cardiochirurgico ed è emerso un loro effetto protettivo[21].

Trial in pazienti con scompenso cardiaco

Non sono stati condotti, a nostra conoscenza, studi nei quali sia stato indagato l'effetto degli n-3 PUFA nella prevenzione primaria o secondaria della FA in pazienti con scompenso cardiaco.

Conclusioni

Dati sperimentali ottenuti nell'animale, risultati di studi clinici retrospettivi e di piccoli trial randomizzati suggeriscono un'utilità del trattamento "upstream" con ACE-inibitori/sartani o statine nella prevenzione primaria della FA nei pazienti con scompenso cardiaco.

I contributi disponibili non possono essere considerati definitivi e al momento il trattamento "upstream" non appare indicato nella pratica clinica quotidiana. Emerge tuttavia un background consistente per un grosso studio prospettico e randomizzato da condurre su una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco, anche se, sulla base dei risultati delle analisi retrospettive (sottostudio Val-HeFT, CHARM, registro ADVANCENT) (Tabella 1), non sono prevedibili risultati molto brillanti. Tuttavia, dato l'impatto della FA nei pazienti con scompenso cardiaco, in particolare sulla qualità di vita e sui ricoveri ospedalieri, anche un'efficacia modesta rappresenterebbe un progresso terapeutico. Vi sono invece pochissimi contributi sulla prevenzione secondaria della FA con trattamento "upstream" e limitatamente alla somministrazione di ACE-inibitori/sartani. Nello studio GISSI-AF l'unico sottogruppo di pazienti nel quale è emerso un "trend" favorevole del valsartan, pur senza raggiungere la significatività statistica, è quello con scompenso cardiaco; considerando l'esiguità casistica dei pazienti scompensati nel GISSI-AF, tale risultato appare interessante e l'utilità degli ACE-inibitori/sartani rappresenta un problema ancora aperto. Tuttavia, nella progettazione di futuri studi deve essere considerata la possibilità che il trattamento "upstream" sia efficace nella prevenzione primaria della FA e non (o molto meno) nella prevenzione secondaria, quando cioè le alterazioni strutturali a livello atriale possono non essere reversibili.

Riassunto

Dati sperimentali ottenuti nell'animale, risultati di studi clinici retrospettivi e di piccoli studi randomizzati suggeriscono un'efficacia del trattamento "upstream" della fibrillazione atriale (FA) con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)/antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani), statine e acidi grassi polinsaturi (n-3 PUFA). Questi farmaci eserciterebbero un effetto favorevole contrastando il sistema renina-angiotensina, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale, fattori che giocano un ruolo importante nella genesi del substrato della FA e del rimodellamento atriale. Tuttavia il recente studio italiano GISSI-AF, che rappresenta il primo grosso trial multicentrico, prospettico e randomizzato (valsartan vs placebo) sul trattamento "upstream" nella prevenzione secondaria della FA, ha offerto risultati negativi. L'unico sottogruppo di pazienti nel quale è emerso un "trend" favorevole del valsartan è stato quello con scompenso cardiaco, pur se la significatività statistica non è stata raggiunta. Alla luce di questi recenti contributi abbiamo analizzato i dati offerti dalla letteratura sul trattamento "upstream" della FA nei pazienti con scompenso cardiaco per valutare un suo possibile utilizzo nella pratica clinica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:49:19

Sono stati pubblicati sei studi retrospettivi sulla prevenzione primaria della FA (3 con ACE-inibitori/sartani e 3 con statine) ed è emersa costantemente un'efficacia del trattamento "upstream". In una recente metanalisi che analizzava i trial condotti con ACE-inibitori/sartani nella prevenzione primaria della FA è emerso che il sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco è quello che trae maggior beneficio dal trattamento "upstream". I contributi su tale trattamento nella prevenzione secondaria della FA nei pazienti con scompenso cardiaco sono al momento esigui.

Questi risultati non possono essere considerati definitivi per il disegno retrospettivo degli studi o per la limitata casistica dei pochi trial randomizzati. Emerge tuttavia un background consistente per impostare un grosso studio prospettico e randomizzato sul trattamento "upstream" nella prevenzione primaria della FA nei pazienti con scompenso cardiaco.

Parole chiave: ACE-inibitori; Acidi grassi polinsaturi n-3; Antagonisti recettoriali dell'angiotensina; Fibrillazione atriale; Statine.

Bibliografia

1. **Roy D, Talajic M, Nattel S, et al, for the 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.**
   Grosso studio nel quale l'efficacia dell'approccio "rhythm control" è stato confrontato con quello "rate control" in pazienti con scompenso cardiaco.
2. **Dorian P, Singh BN. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. Eur Heart J Suppl 2008; 10: H11-H31.**
   Ampia rassegna sul trattamento "upstream" nella prevenzione della fibrillazione atriale.
3. Vermes 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.
4. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al, for the Val-HeFT Investigators. 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: 548-57.
5. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al, for the CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006; 152: 86-92.
6. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, et al, for the AFFIRM Investigators. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. Heart Rhythm 2004; 1: 669-75.
7. Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Heart Rhythm 2006; 3: 881-6.
8. Adabag AS, Nelson DB, Bloomfield HE. Effects of statin therapy on preventing atrial fibrillation in coronary disease and heart failure. Am Heart J 2007; 154: 1140-5.
9. Dickinson MG, Hellkamp AS, Ip JH, et al, for the SCD-HeFT Investigators. Statin therapy was associated with reduced atrial fibrillation and flutter in heart failure patients in SCD-HeFT. Heart Rhythm 2006; 3: S49.
10. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. Am Heart J 2004; 147: 1061-5.
11. **Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. Am Heart J 2006; 152: 217-22.**
    Metanalisi che mostra un'efficacia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani nella prevenzione primaria della fibrillazione soltanto nel sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco.
12. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. Cardiovasc Res 2004; 62: 105-11.
13. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B, et al. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. Cardiovasc Res 2007; 74: 75-84.
14. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 828-35.
15. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-9.
16. Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR, Saint DA. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1189-94.
17. Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maquy A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. Circulation 2007; 116: 2101-9.
18. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. Circulation 2004; 110: 368-73.
19. Frost L, Vestergaard P. n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. Am J Clin Nutr 2005; 81: 50-4.
20. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. Am Heart J 2006; 151: 857-62.
21. 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.