

## **Le aritmie nell'anziano**

Giuseppe Inama, Claudio Pedrinazzi

Divisione di Cardiologia e Centro Aritmologico

Ospedale Maggiore – Crema

Fin dall'antichità i grandi Medici Ippocrate e Galeno avevano intuito l'importanza e la pericolosità di certe fastidiose palpitazioni del cuore avvertite con l'istintiva osservazione del "polso" considerato già allora "un messaggero che non sbaglia mai". Sicuramente Galeno può essere considerato il padre dell'Aritmologia: a lui si devono i primi studi sull'irregolarità del battito cardiaco nei quali presentava la sua tecnica di misurazione delle pulsazioni ed i sistemi per la valutazione delle sue caratteristiche come ad esempio la "pienezza" misurata applicandovi sopra una foglia ed osservandone le oscillazioni. Si dovrà aspettare però Einthoven molti secoli dopo per avere finalmente una conoscenza razionale e non intuitiva dei disturbi del ritmo cardiaco: le aritmie. Sono cominciate allora le "avventure" per tanti pazienti aritmici con lo sviluppo incalzante della diagnostica e della terapia delle aritmie. Si identificavano le extrasistoli, le tachicardie parossistiche, la fibrillazione atriale ed il flutter, i disturbi di conduzione ed i blocchi atrio ventricolari, tutti problemi ben precisati e diagnosticati ma con soluzioni terapeutiche spesso insoddisfacenti. I farmaci antiaritmici, giunti alla ribalta negli anni '70 ed '80 erano inizialmente l'unica possibilità terapeutica, ma se da un lato erano efficaci nella interruzione acuta dell'aritmia rapida, spesso non riuscivano ad impedirne le recidive. Le frustrazioni di Farmacologi e Cardiologi seguite alla pubblicazione di un famoso studio americano degli anni '80 (Studio CAST) assieme all'incalzante progresso tecnologico hanno poi radicalmente ridimensionato negli anni '90 lo spazio dei farmaci antiaritmici, favorendo sempre più l'utilizzo di cateteri capaci di cicatrizzare i focolai aritmogeni e di apparecchi di stimolazione e di defibrillazione sempre più sofisticati e precisi nel riconoscere ed interrompere le aritmie pericolose (Tabella 1).

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DELLE ARITMIE	
IPOCINETICHE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradicardia sinusale</li> <li>- Aritmia sinusale</li> <li>- Blocchi seno atriali</li> <li>- Blocchi A-V               <ul style="list-style-type: none"> <li>I grado</li> <li>II grado (Mobitz1, Mobitz 2, avanzato)</li> <li>III grado</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flutter atriale               <ul style="list-style-type: none"> <li>tipico (comune e non comune)</li> <li>atipico</li> </ul> </li> <li>- Tachicardia da "rientro nodale"</li> <li>- Tachicardia da rientro atrio-ventricolare               <ul style="list-style-type: none"> <li>tachicardia ortodromica del WPW</li> <li>tachicardia antidromica del WPW</li> </ul> </li> </ul>
IPERCINETICHE	
BATTITI ECTOPICI <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sopraventricolari</li> <li>- Ventricolari</li> </ul> TACHICARDIE SOPRAVENTRICOLARI <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tachicardia sinusale</li> <li>- Tachicardia atriale actopica</li> <li>- Fibrillazione atriale</li> </ul>	TACHIARITMIE VENTRICOLARI <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tachicardia ventricolare sostenuta               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme particolari:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>TV da rientro branca-branca</li> <li>TV infundibolare destra</li> <li>TV fascicolare sinistra</li> </ul> </li> <li>- Torsione di punta</li> </ul> </li> <li>- Fibrillazione ventricolare</li> </ul>

Nel paziente anziano le aritmie costituiscono un problema clinico di notevole rilevanza a causa della loro elevata incidenza, della loro spesso scarsa tollerabilità dal punto di vista emodinamico e della difficile gestione terapeutica legata alla maggiore incidenza di effetti collaterali dei farmaci antiaritmici.

### **Epidemiologia e fattori predisponenti**

Dal punto di vista epidemiologico nell'anziano vi è un incremento dell'incidenza di aritmie e disturbi della conduzione. In un'ampia casistica comprendente 144.512 anziani la più frequente delle aritmie è risultata essere la fibrillazione atriale (44,8%), seguita dalla disfunzione del nodo

seno-atriale (13,2%), dalla tachicardia ventricolare (6,9%), dal blocco A-V completo (5,8%), dal flutter atriale (5,2%), dalla tachicardia parossistica SV (3,8%) ed, infine, dalla fibrillazione ventricolare (1,3%) (1).

Tale incremento è dovuto sia al fisiologico processo di invecchiamento del cuore sia all'aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari, e in particolare della cardiopatia ischemica ed ipertensiva. Per quanto riguarda il processo di invecchiamento è utile ricordare che il cuore va incontro con l'età a modificazioni sia di tipo morfologico, quali ad esempio un modesto incremento degli spessori parietali e delle dimensioni dell'atrio e del ventricolo sinistro, sia di tipo strutturale, in particolare un incremento della quantità di tessuto fibroso con riduzione del numero di cardiomiociti e un processo di calcificazione a livello del tessuto di conduzione. In circa il 50% dei soggetti con età > 70 anni, inoltre, viene riscontrata la presenza di sostanza amiloide all'interno delle pareti del cuore, ed in particolare a livello degli atri. L'incidenza di questo fenomeno aumenta bruscamente con l'età ed è attualmente oggetto di discussione se tale riscontro debba essere considerato fisiologico. La fibrosi intraparietale e il deposito di sostanza amiloide provocano un disarray delle fibre miocardiche, favorendo la formazione di circuiti di rientro, che danno origine ad aritmie quali la fibrillazione ed il flutter atriale e alcune forme di tachicardia ventricolare. La fibrosi e il processo di calcificazione a livello del sistema di conduzione sono inoltre alla base della disfunzione del nodo seno-atriale e dei blocchi atrio-ventricolari. D'altro canto nell'anziano si osserva un incremento dell'incidenza di patologie cardiovascolari quali la cardiopatia ischemica, la cardiopatia ipertensiva e l'insufficienza cardiaca, tutte condizioni in grado di favorire l'insorgenza di aritmie e di morte improvvisa. Inoltre risultano più frequenti le alterazioni elettrolitiche, quali ad esempio l'ipokaliemia, e le alterazioni dell'assetto neuroendocrino (2).

## **Manifestazioni cliniche**

Il quadro sintomatologico delle aritmie nel paziente anziano è in molti casi diverso rispetto a quello presente nel giovane-adulto. Infatti risulta meno frequente la sensazione di cardiopalmo, con una

maggior incidenza di miopatia atriale tachicardia-indotta, mentre vi è una maggior frequenza di episodi sincopali e di insufficienza cardiaca indotta dalle aritmie, sia ipercinetiche che ipocinetiche. Infatti con l'invecchiamento si osserva una riduzione della compliance diastolica del ventricolo sinistro, sia a causa della fibrosi intraparietale sia della ridotta attività della  $Ca^{2+}$  ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SERCA) e conseguente ridotto reuptake del  $Ca^{2+}$  a livello del reticolo durante la fase diastolica. Di conseguenza, una disfunzione diastolica clinicamente silente può estrinsecarsi in presenza di aritmie ad elevata risposta ventricolare, con riduzione del riempimento ventricolare e della gittata sistolica, con conseguente stasi venosa e ipotensione. Un analogo effetto si riscontra anche nelle bradiaritmie, in cui la riduzione della frequenza cardiaca non viene compensata da un adeguato incremento della gittata sistolica a causa della ridotta riserva diastolica. A questo fatto va aggiunta la perdita della componente atriale del riempimento diastolico che si verifica ad esempio nella fibrillazione atriale (3,4).

## **Aritmie di più frequente riscontro nell'anziano**

### ***1. Aritmie ipercinetiche sopraventricolari:***

#### ***La fibrillazione atriale***

La fibrillazione atriale è la più comune tachiaritmia dopo i 65 anni, nella pratica clinica, con una frequenza che varia a seconda della casistica dal 5% al 34% (Figura 1). Negli Stati Uniti interessa 2.3 milioni di individui adulti con un'incidenza che raddoppia ogni decade dopo i 55 anni. Attualmente il 70% dei fibrillanti ha un'età compresa tra 65 ed 85 anni. La prevalenza, che è di circa il 5% negli individui di età superiore ai 65 anni, sale al 9-15% dopo gli 80 anni (5). La FA è la causa più comune di stroke tromboembolico e la possibilità di questa grave complicanza, favorita dal passaggio al ritmo sinusale, si oppone alla strategia volta all'immediata cardioversione quando non si conosce l'epoca del suo esordio. Lo stroke embolico, sia spontaneo che conseguenza del trattamento che si propone il recupero del ritmo sinusale, dipende dalla durata della FA. Se, presumibilmente, l'aritmia ha avuto origine da più di 48 ore la cardioversione deve essere preceduta

da una terapia anticoagulante perché diventa assai probabile la presenza di trombi in auricola sinistra. Il trattamento della FA si propone, quindi, tre obiettivi: il controllo della frequenza ventricolare, il controllo del ritmo e la prevenzione dello stroke.

Il ripristino del ritmo sinusale può essere ottenuto attraverso la cardioversione elettrica con DC-shock o attraverso la cardioversione farmacologica, con somministrazione di farmaci antiaritmici della classe IC, quali la flecainide e il propafenone, o di amiodarone. È opportuno ricordare che la somministrazione di farmaci di classe IC è controindicata nei pazienti con disfunzione ventricolare, a causa della loro azione inotropica negativa. In questi casi, l'antiaritmico di scelta è l'amiodarone, la cui efficacia nella cardioversione della fibrillazione atriale è controversa.

La profilassi delle recidive aritmiche prevede la somministrazione in cronico di farmaci di classe IC (flecainide o propafenone), o della classe III (sotalolo, amiodarone). L'efficacia della profilassi antiaritmica è tuttavia insoddisfacente, con percentuali di efficacia che variano dal 50% dei farmaci di classe IC al 70% dell'amiodarone. Ricordiamo che l'amiodarone è l'unico farmaco antiaritmico somministrabile in cronico a pazienti con disfunzione ventricolare (6).

Il controllo della frequenza cardiaca può essere ottenuto attraverso la somministrazione di farmaci quali i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) e la digitale, da soli o in associazione. È utile tenere presente che i beta bloccanti sono i farmaci più efficaci nel controllo della frequenza cardiaca durante l'esercizio fisico, mentre la digitale è in questo caso del tutto inefficace, riducendo la frequenza cardiaca solo a riposo. Va inoltre considerato che i beta bloccanti e i calcio antagonisti esercitano un'azione inotropica negativa, mentre la digitale è dotata di azione inotropica positiva, che ne rende sicura la somministrazione anche nei pazienti con disfunzione ventricolare (6).

Nel trial AFFIRM (7) che ha raccolto 4060 pazienti, è stato confrontato un approccio finalizzato al controllo del ritmo ad uno finalizzato al controllo della frequenza cardiaca. L'end point primario, la sopravvivenza durante il periodo di follow-up, ha rilevato 356 morti nel gruppo che si proponeva il controllo del ritmo e 310 morti in quello che aveva come obiettivo il controllo della frequenza. La

strategia da adottare va comunque decisa in base alla situazione clinica generale, e in particolare alla tollerabilità emodinamica dell'aritmia, al tempo di insorgenza e alla presenza di cardiopatia strutturale o di fattori che determinano una bassa probabilità di mantenimento del ritmo sinusale (ad es. ipertensione arteriosa non controllata, diametro atriale sinistro > 60 mm, durata dell'aritmia > 6 mesi, FE < 40%, malattia del nodo del seno, precedenti cardioversioni).

Le linee guida attuali per la FA di prima comparsa, se l'insorgenza non è databile o è superiore alle 48 ore, prevedono la terapia anticoagulante (INR tra 2-3) per 3 settimane prima e 4 settimane dopo il DC-shock o l'immediata cardioversione elettrica previo avvio di terapia anticoagulante con eparina se l'ecocardiografia transesofagea, indipendentemente dal periodo d'esordio e dall'età del paziente, esclude la presenza di trombi in atrio. Il rischio tromboembolico passa in secondo piano se il paziente nel corso di una FA si presenta emodinamicamente instabile. In questi casi si procede alla cardioversione elettrica in regime di urgenza (8,9). In caso di fibrillazione atriale cronica la terapia anticoagulante, in assenza di controindicazioni assolute, va mantenuta indefinitamente.

Quando la fibrillazione atriale si associa a depressione della funzione sinusale o della conduzione nodale atrio-ventricolare, trova indicazione l'impianto di un pace-maker definitivo bicamerale in associazione alla terapia antiaritmica, in assenza di questo presidio controindicata per la presenza della bradiaritmia. Inoltre lo sviluppo tecnologico ci mette oggi a disposizione moderni pace-maker, sofisticati algoritmi automatici di stimolazione che aiutano a prevenire l'insorgenza della fibrillazione atriale e cateteri innovativi che possono essere posizionati con fissaggio attivo in settori del cuore diversi dai tradizionali (10).

Una nuova frontiera è inoltre rappresentata dalla tecnica ablativa transcateretere con radiofrequenza che in casi selezionati può essere eseguita sul substrato della fibrillazione atriale in atrio sinistro.

### ***Il flutter atriale***

Nel flutter atriale vi è un'attività atriale rapida e regolare, ad una frequenza di circa 250-300 battiti per minuto, sostenuta da un circuito di macrorientro localizzato nella maggior parte dei casi a livello dell'atrio destro (Figura 2). La trasmissione degli impulsi atriali ai ventricoli avviene spesso in

modo regolare, con l'instaurarsi di un BAV 2:1 (FC 150 bpm), 3:1 (FC 100 bpm) o 4:1 (FC 75 bpm) a seconda delle caratteristiche elettrofisiologiche del nodo atrio-ventricolare. Il flutter atriale presenta un rischio emboligeno minore rispetto a quello della fibrillazione atriale, ma è raccomandabile porre il paziente in terapia anticoagulante in considerazione della possibile alternanza di periodi di flutter atriale e di fibrillazione atriale. La cardioversione farmacologica è meno efficace rispetto a quella della fibrillazione atriale a causa della maggiore stabilità del circuito di macrorientro. È possibile ripristinare il ritmo sinusale attraverso la cardioversione elettrica con DC-shock o l'overdrive pacing per via transesofagea o endocavitaria. Il controllo della frequenza può essere ottenuto anche in questo caso con farmaci beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici o digitale. Nel trattamento del flutter atriale trova oggi ampio spazio l'ablazione transcatetere con radiofrequenza (11), procedura facilmente eseguibile anche nel paziente anziano con notevoli percentuali di persistenza del risultato di successo a distanza (>90%).

## ***2. Aritmie ipercinetiche ventricolari:***

### ***Le extrasistoli ventricolari, la tachicardia e fibrillazione ventricolare***

Le aritmie ipercinetiche ventricolari aumentano con l'età soprattutto a causa della maggiore prevalenza di cardiopatia ischemica e di insufficienza cardiaca. Infatti la riduzione della mortalità per infarto miocardico derivante dall'introduzione della terapia trombolitica prima e dell'angioplastica primaria in seguito, ha portato ad un incremento della popolazione di pazienti affetti da insufficienza cardiaca ad eziologia ischemica. Diversi studi hanno dimostrato come in questi pazienti sia più elevato il rischio di aritmie ventricolari maligne come la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare (Figura 3) con conseguente grave rischio di morte improvvisa. I farmaci di maggiore efficacia nella profilassi della morte improvvisa nel paziente con insufficienza cardiaca sono sicuramente i beta-bloccanti (carvedilolo, bisoprololo o metoprololo succinato), che ne hanno determinato una riduzione di incidenza pari al 30%. Al contrario, recenti trial hanno dimostrato la totale inefficacia a questo proposito della terapia con amiodarone. Lo

strumento più efficace resta tuttavia il defibrillatore impiantabile, che le linee guida attualmente pongono come indicazione di classe I nei pazienti con pregresso arresto cardiaco (prevenzione secondaria) e come indicazione di classe I in prevenzione primaria in pazienti con FE < 30-35% e terapia medica ottimizzata (12).

Le extrasistoli ventricolari isolate nei pazienti senza cardiopatia strutturale non costituiscono invece un fattore di rischio per la morte improvvisa, e non richiedono terapia specifica.

### ***3. Aritmie ipocinetiche***

Nell'anziano vi è un'elevata incidenza di aritmie ipocinetiche, quali la bradicardia sinusale marcata, i blocchi seno atriali ed i blocchi atrio ventricolari. Queste aritmie vengono causate prevalentemente da una degenerazione del sistema di conduzione del cuore, con infiltrazione di collagene e calcificazione delle strutture. Le aritmie ipocinetiche possono provocare sintomi quali sincope, astenia e vertigini o favorire l'instaurarsi di un quadro clinico di insufficienza cardiaca. I blocchi atrio ventricolari che possono avere diversi livelli di severità (di 1°, 2° o 3° grado) si realizzano quando la conduzione degli impulsi dagli atri ai ventricoli è rallentata o bloccata; la sede del blocco può essere soprahisiana (cioè a livello del nodo AV), intrahisiana (lungo il fascio di His) e sottohisiana (a livello delle branche).

La prognosi e la terapia dipendono principalmente dalla sede del blocco: i blocchi intra-sottohisiani sono più sfavorevoli e necessitano di pacemaker definitivo. La terapia di scelta consiste nell'elettrostimolazione cardiaca permanente attraverso impianto di pace-maker definitivo.

Va ricordato che in alcuni casi si osserva la presenza di bradiaritmie secondarie ad alterazioni elettrolitiche (ad esempio iperkaliemia), ipotiroidismo o sovradosaggio di farmaci con azione cronotropa negativa (digitale, beta-bloccanti, calcio-antagonisti non diidropiridinici). In questi casi la correzione del fattore causale determina la regressione dell'aritmia.

## **Terapia farmacologica**

L'impostazione di una terapia farmacologica antiaritmica nel paziente anziano può presentare delle difficoltà, soprattutto a causa delle modificazioni che si verificano a livello di farmacocinetica e farmacodinamica.

**Farmacocinetica.** In media nell'anziano vi è una riduzione della superficie corporea e una riduzione del contenuto di acqua corporea, della massa muscolare e del volume intravascolare. Per questi motivi se si somministra un farmaco alla dose standard per l'adulto, nell'anziano se ne otterrà una maggiore concentrazione ematica. Pertanto risulta evidente la necessità di correggere le dosi di carico di alcuni farmaci antiaritmici quali la digossina, la lidocaina e gli altri antiaritmici della classe I e l'amiodarone, in base al peso corporeo del paziente. Inoltre nel soggetto anziano si assiste ad una ridotta funzione degli emuntori, e in particolare a una riduzione della clearance renale pari al 10% ogni 10 anni di età e, a livello epatico, ad una ridotta funzione di ossidazione a livello del citocromo P450. Di conseguenza maggiore attenzione va posta sia per i farmaci con prevalente clearance renale (ad esempio la digitale) sia per quelli con metabolismo epatico (verapamil, diltiazem, alcuni beta-bloccanti). Con l'età rimangono invece invariati la capacità di glucuronazione e acetilazione da parte del fegato. Le alterazioni descritte finora portano inoltre ad un incremento dell'emivita dei farmaci. Un altro problema di frequente riscontro nel paziente anziano è l'interazione tra i vari farmaci. Sempre più spesso infatti vengono istituite politerapie farmacologiche, per cui si assiste a modificazioni di tipo farmacocinetico in grado di alterare la concentrazione ematica dei vari farmaci. Questo avviene soprattutto a causa della competizione tra le varie molecole per il legame proteico, dell'induzione o inibizione di sistemi metabolici epatici (isoforme del citocromo P450), alla competizione per il legame ai sistemi di clearance.

**Farmacodinamica.** A livello farmacodinamico si assiste ad una maggiore sensibilità alla stimolazione parasimpatica, che può giustificare la l'aumentata frequenza di effetti collaterali quali la ritenzione di urina e l'occlusione intestinale in corso di somministrazione di farmaci con effetto anticolinergico, quale ad esempio la flecainide. L'occlusione intestinale si può verificare anche in

pazienti anziani in trattamento con verapamil, per la sua azione calcio-antagonista. Nell'anziano è più frequente il verificarsi di interazioni tra farmaci che agiscono sugli stessi sistemi. Ad esempio è frequente il riscontro di ipotensione nei pazienti che assumono contemporaneamente nitrati e beta bloccanti o calcio-antagonisti, mentre bradicardia spiccata e alterazioni della conduzione si possono verificare in caso di associazione tra digitale, amiodarone, beta bloccanti, verapamil o diltiazem (13).

## Bibliografia

1. Baine WB, Yu W, Weis KA. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jun;49(6):763-70.
2. Brembilla-Perrot B.: Age-related changes in Arrhythmias and Electrophysiologic Properties. *CEPR* 2003; 7: 88-91.
3. Murgatroyd FY, Bashir Y, Camm A.J.: Le aritmie cardiache nell'anziano. In: *Cardiologia geriatrica*. Marin A., Camm A.J. (eds.). Ed. Mosby Italia Milano, 1997.
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Riconoscimento, valutazione clinica e trattamento di aritmie e disturbi di conduzione. In: *Il cuore, arterie e vene*. IXth Ed. Hurst (ed.), McGraw-Hill, 1998.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al.. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
6. Chandramouli BV, Kotler MN. Atrial fibrillation: drug therapies for ventricular rate control and restoration of sinus rhythm. *Geriatrics* 1998; 53: 46.
7. Wyse DG et al.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.

8. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1493-531.
9. Inama G, Pedrinazzi C, Durin O, Agricola P, Nanetti M. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: when, how, where. *Ital Heart J*. 2005 May;6-2:19-24.
10. Inama G, Santini M, Padeletti L, et al. Far-field R wave oversensing in dual chamber pacemakers designed for atrial arrhythmia management: effect of pacing site and lead tip to ring distance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 Sep;27(9):1221-30.
11. Inama G, Gramegna L, Pessano P, Vergara G, Disertori M. Una esperienza italiana sull'ablazione transcatetere con radiofrequenza nel flutter atriale tipo I°: risultati e follow-up. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 666-677
12. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40.
13. Van Gelder IC, Brugada J, Crijns HJGM. Pharmacological Management of Arrhythmias in the Elderly. *Drug and Aging* 1997; 11: 96-99.