

# Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione

**Linee Guida AIAC  
per il trattamento della  
fibrillazione atriale  
(FA)**



**AIAC**



# Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione

Rivista dell'Associazione Italiana  
di Aritmologia e Cardiostimolazione

## DIRETTORE SCIENTIFICO

Maria Grazia Bongiorno

## EDITORI ASSOCIATI

Giuseppe Boriani  
Riccardo Cappato  
Roberto De Ponti  
Stefano Favale

## COMITATO EDITORIALE

Enrico Adornato  
Paolo Alboni  
Fabrizio Ammirati  
Gerardo Ansalone  
Angelo Auricchio  
Nicola Baldi  
Fulvio Bellocchi  
Gianluca Botto  
Nicola Bottoni  
Daniele Bracchetti  
Michele Brignole  
Andrea Campana  
Alessandro Capucci  
Giacomo Chiarandà  
Domenico Corrado  
Antonio Curnis  
Pietro Delise  
Paolo Della Bella  
Matteo Di Biase  
Paolo Dini  
Marcello Disertori  
Fabrizio Drago  
Francesco Furlanello  
Fiorenzo Gaita  
Maurizio Gasparini  
Pier Giorgio Colzio  
Michele Gulizia  
Giuseppe Inama  
Catherine Klersy  
Maria Teresa La Rovere  
Maurizio Lunati  
Carlo Mambretti  
Salvatore Mangiameli

Roberto Mantovan  
Paolo Marconi  
Giampietro Marinoni  
Carlo Menozzi  
Annibale Sandro Montenero  
Andrea Natale  
Andrea Nava  
Eraldo Occhetta  
Renato Ometto  
Giuseppe Oreto  
Luigi Padeletti  
Roberto Pedretti  
Eligio Piccolo  
Maria Vittoria Pitzalis  
Rocco Polimeni  
Silvia Priori  
Alessandro Proclemer  
Fabio Quartieri  
Antonio Raviele  
Jorge Salerno-Uriarte  
Massimo Santini  
Maurizio Santomauro  
Peter J. Schwartz  
Sergio Sermasi  
Gianni Spinella  
Giuseppe Vergara  
Roberto Verlato  
Paolo Zecchi  
Massimo Zoni Berisso

## ASSISTENTI DI REDAZIONE

Giuseppe Arena  
Chiara Bartoli  
Gabriele Giannola  
Andrea Pozzolini  
Ezio Soldati  
Stefano Viani

## SECRETARIA DI REDAZIONE

Ilaria Sbrana  
Tel. 050/995333  
Fax 050/995329  
E-mail: m.g.bongiorno@med.unipi.it

## DIRETTORE RESPONSABILE

Carlo Menozzi

## DIREZIONE E AMMINISTRAZIONE

Centro Scientifico Editore  
via Borgone, 57  
10139 TORINO  
Tel 011/385.36.56 r.a.  
Fax 011/385.32.44

## REDAZIONE

In-folio – Torino

## IMPAGINAZIONE

Kino – Torino

## STAMPA

MS Litografia – Torino

## SEZIONI E RUBRICHE

Editoriali  
Articoli originali  
Review  
Messe a punto  
Protocolli di studio AIAC  
Le linee guida  
L'industria informa  
Dal Consiglio Direttivo AIAC  
Dalla Segreteria AIAC  
Casi clinici  
ECG, EGM, Rx, immagini  
Didattica  
Storia dell'aritmologia  
Recensioni  
Gli italiani all'estero  
Nursing

Il Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione è pubblicato trimestralmente. Il costo annuo dell'abbonamento è di € 50 per le persone fisiche e di € 60 per Enti e Società da versarsi con assegno bancario non trasferibile intestato a: Centro Scientifico Editore s.r.l. Il costo per l'estero è di € 77.

I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di € 21. A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e successivo DM del 09/04/93, il pagamento dell'IVA, assolta dall'Editore sugli abbonamenti o sui singoli numeri, è compreso nel prezzo di vendita. Pertanto non verrà in alcun caso rilasciata fattura.

Il Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione viene inviato per abbonamento; si prega di comunicare tempestivamente il cambio di indirizzo a:

Centro Scientifico Editore,  
via Borgone 57 - 10139 Torino  
Tel. 011/385.36.56  
Fax 011/385.32.44  
E-mail: cse@cse.it  
http://www.cse.it

© Centro Scientifico Editore S.r.l.  
Tutti i diritti di proprietà letteraria ed artistica sono riservati, compreso quello di traduzione. I manoscritti e le fotografie, anche se non pubblicati, non si restituiscono. È vietata la riproduzione anche parziale (fotocopie, microfilm, ecc.) senza speciale autorizzazione dell'Editore. Aut. Trib. di Napoli n. 5021 del 18 febbraio 1999.  
Spedizione in abbonamento postale.





# Prefazione

Massimo Santini

Presidente AIAC

Associazione Italiana Aritmologia  
e Cardiostimolazione

**F**in dalla loro prima introduzione, le *Linee Guida* hanno sempre avuto lo scopo di informare il medico sulle evidenze scientifiche riportate in letteratura ed indirizzarlo verso il trattamento più appropriato di specifiche patologie.

Debbono cioè identificare dei gruppi di pazienti con determinate caratteristiche e suggerire per essi il trattamento che, in trial clinici randomizzati, abbia dimostrato di garantire il miglior risultato per il paziente.

Purtroppo, molto spesso non sono disponibili per tutte le categorie di pazienti, dati scientifici che evidenzino con chiarezza i potenziali benefici o non benefici di specifici trattamenti e ciò determina l'esistenza di grandi "zone grigie" nelle quali, in assenza di supporti scientifici chiari, la decisione terapeutica rimane totalmente nelle mani del medico curante il quale è chiamato a valutare la situazione clinica di ogni paziente su base individuale.

Altre volte, infine, alcuni casi clinici, pur inquadrabili in specifiche classi ben valutate da trial clinici, presentano delle specificità umane, lavorative, geografiche ecc. che li portano ad essere considerati come non candidabili a terapie abitualmente compatibili e consigliate.

In realtà la vera *mission delle Linee Guida* è quella di aiutare il medico nella pratica clinica quotidiana, fornendogli supporti scientifici, suggerendogli potenziali disponibilità terapeutiche, ma mai forzandolo nella sua decisione e tanto meno ingabbiandolo all'interno di schemi obbligati che lo priverebbero della sua autonomia decisionale.

**Ogni paziente è infatti unico**, non solo per quanto riguarda la sua malattia, ma anche la sua situazione familiare, culturale, geografica, etnica ecc.. Le Linee Guida debbono solo rappresentare un potenziale supporto per il medico curante nella selezione del miglior trattamento per il suo specifico paziente.

Negli ultimi dieci anni, la sanità pubblica è salita particolarmente alla ribalta per l'entità del carico economico che essa determina sui bilanci nazionali. Ne è conseguita un'affannosa ricerca di molteplici metodologie gestionali che mirassero al contenimento della spesa. Tale azione ha comportato degli indubbi benefici nella gestione dell'assistenza pubblica ma anche qualche distorsione.

Una di queste è certamente rappresentata dal nuovo ruolo che si è voluto e si vuole dare alle Linee Guida,

le quali hanno virato da strumento di supporto per il medico nella scelta terapeutica, a strumento di coercizione subliminale e in qualche modo, di controllo della pratica clinica.

Come sempre avviene nei fenomeni di generalizzazione di massa, anche in questo caso ne sono derivate notevoli problematiche assistenziali. Tale problema viene, nel nostro caso, acuito dal fatto che **alla medicina non è possibile applicare regole matematiche e che la salute di un paziente non dovrebbe essere valutata e quantificata in termini economici.**

La *mission* che l'AIAC ha voluto dare alle proprie Linee Guida è quella di **mettere nuovamente al centro della scena il singolo malato** e di rivivificare la figura del **medico curante quale unico e libero attore nella decisione del programma terapeutico** per il suo specifico paziente. La speranza che si accompagna a queste Linee Guida è che il medico si giovi il più possibile del supporto scientifico che esse gli forniscono, riduca i margini di errore terapeutico nell'utilizzo di pratiche cliniche non appropriate e nel non utilizzo di pratiche cliniche necessarie e benefiche ma, al tempo stesso, si senta libero di uscire dagli schematismi troppo rigidi ogni qualvolta lo ritenga utile per il suo assistito, senza paura di critiche o ritorsioni.

Contrariamente a quanto eseguito nelle Linee Guida AIAC per l'Elettrostimolazione Cardiaca, nelle quali la Classe II è stata unificata senza la consueta suddivisione in A e B, in questa si è preferito lasciare tale suddivisione in quanto molto spesso manca, in letteratura, una evidenza scientifica sufficientemente forte da giustificare il collocamento di una terapia in Classe I. Si è pertanto ritenuto che il mantenere la suddivisione della Classe II in A e B potesse aiutare il medico nell'indirizzarsi più facilmente verso il trattamento più appropriato.

Per omogeneità invece con le Linee Guida per l'Elettrostimolazione, anche in queste Linee Guida sulla Fibrillazione Atriale è stata **abolita la Classe III.**

La motivazione di questa decisione è stata rappresentata dall'inutilità di tale Classe all'interno di Linee Guida nelle quali è stato espresso con chiarezza in quali

pazienti il trattamento in oggetto è certamente o potenzialmente utile sulla base di evidenze scientifiche. Tutti gli altri pazienti non inclusi nelle due classi sono per definizione non candidabili a tale terapia. Non vi è bisogno di elencarli, particolarmente in considerazione del fatto che molto spesso la Classe III (contrariamente alla Classe I e II) non dispone di evidenze scientifiche che dimostrino l'inutilità o addirittura la dannosità della terapia in quel gruppo di pazienti.

Pertanto, sembra molto più semplice mettere in evidenza esclusivamente i casi nei quali si deve o si può prescrivere una determinata terapia, dando per scontato che tutti gli altri dovrebbero essere esclusi.

Queste *Linee Guida* non discutono in alcun modo la **problematica del rapporto costo-efficacia** di un trattamento dal punto di vista degli erogatori di risorse economiche. Queste *Linee Guida* danno quasi per scontato che un trattamento dimostrato inconfutabilmente utile, dovrebbe essere somministrabile a tutti i pazienti che ne necessitano e non possono essere di alcun aiuto agli Enti regolatori e gestori di risorse economiche nella selezione della allocazione di fondi.

Possono invece essere certamente utilizzate ai fini di un **controllo dell'appropriatezza dei trattamenti erogati.**

Infine, in coda ai singoli capitoli, sono state aggiunte delle **Raccomandazioni e delle Note** che hanno lo scopo di segnalare al medico alcune evidenze scientifiche più forti (nei casi di indicazione non ancora unanime) oppure di affrontare argomenti di pratica clinica, abitualmente non trattati all'interno delle Linee Guida, ma certamente molto dibattuti.

In conclusione, l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia si augura che il lavoro svolto nella creazione di queste *Linee Guida* possa effettivamente dimostrarsi utile al medico internista, al cardiologo clinico, all'elettrofisiologo, nella loro pratica clinica quotidiana, per selezionare, in piena autonomia decisionale, la miglior terapia per i pazienti, in considerazione non solo delle loro caratteristiche patologiche, ma anche di quelle umane, familiari, lavorative ed ambientali.



**AIAC**  
**Associazione Italiana Aritmologia**  
**e Cardiostimolazione**

## **Linee Guida AIAC 2006** **sul trattamento** **della fibrillazione atriale**

Marcello Disertori (*Chairman*)  
Paolo Alboni, Gianluca Botto,  
Michele Brignole, Alessandro Capucci, Pietro Delise  
Paolo Della Bella, Giuseppe Di Pasquale,  
Maurizio Gasparini, Giuseppe Inama,  
Federico Lombardi, Claudio Pandozi  
Antonio Raviele, Jorge A. Salerno

U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento  
U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento-Ferrara  
U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como  
Dipartimento di Cardiologia - Centro Aritmologico, Ospedali del Tigullio, Lavagna-Genova  
U.O. di Cardiologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza  
U.O. di Cardiologia, Ospedale di Conegliano-Treviso  
U.O. di Aritmologia, Centro Cardiologico Monzino, Milano  
U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna  
U.O. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, IRCCS, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milano  
U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Crema  
U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Paolo - Università degli Studi, Milano  
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Ospedale San Filippo Neri, Roma  
Dipartimento Cardiovascolare - U.O. di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre-Venezia  
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari - Ospedale di Circolo - Università degli Studi dell'Insubria, Varese

*Indirizzo per la corrispondenza*

**Marcello Disertori**

U.O. Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Largo Medaglie d'Oro, 38100 Trento  
Tel: 0461 903266 - Fax: 0461 903122 - E-mail: marcello.disertori@apss.tn.it

## Ringraziamenti

*I membri del Comitato ringraziano la dottoressa Prisca Zeni  
e il dottor Massimiliano Marini, della U.O. di Cardiologia dell'Ospedale S. Chiara di Trento,  
per l'importante contributo fornito alla preparazione di queste Linee Guida.*

## Aspetti generali

- Introduzione
- Definizione
- Classificazione
- Meccanismi elettrofisiologici
- Aspetti generali e clinici
- Valutazione clinico-strumentale del paziente
- Introduzione

## Il trattamento

- Conversione a ritmo sinusale: i farmaci antiaritmici
- Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale
- Conversione a ritmo sinusale: cardioversione elettrica
- Raccomandazioni per la cardioversione elettrica della fibrillazione atriale
- Profilassi delle recidive: i farmaci antiaritmici
- Raccomandazioni per la profilassi farmacologica antiaritmica della fibrillazione atriale
- Profilassi delle recidive: i farmaci non antiaritmici
- Raccomandazioni per la profilassi farmacologica non antiaritmica della fibrillazione atriale in pazienti con sottostante cardiopatia
- Profilassi delle recidive: i pacemaker
- Raccomandazioni all'impianto di un pacemaker per la prevenzione e il trattamento della fibrillazione atriale

1	Profilassi delle recidive: il defibrillatore impiantabile	30
1	Profilassi delle recidive: l'ablazione transcateretere	31
2	Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale mediante ablazione transcateretere	37
2	Profilassi delle recidive: l'ablazione chirurgica	38
5	Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale mediante ablazione chirurgica	38
8	Controllo della risposta ventricolare	39
11	Controllo della risposta ventricolare: i farmaci	39
11	Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante trattamento farmacologico	41
12	Controllo della risposta ventricolare: ablazione della giunzione AV ed elettrostimolazione (Ablate and Pace)	42
17	Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante Ablate and Pace	45
18	Controllo del ritmo vs controllo della frequenza	45
20	La profilassi del rischio tromboembolico	48
20	Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale	54
26		
26		
27		
27		
30	<b>Bibliografia</b>	56



## Principi generali

### CLASSI DI RACCOMANDAZIONE

#### Classe I

1. Quando c'è evidenza e/o accordo generale sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento.

#### Classe II

1. Quando l'utilità e l'efficacia di una procedura o di un trattamento sono meno consolidate, oppure esistono divergenze d'opinione fra i membri della *task force*.

**Classe IIa:** il peso delle evidenze e delle opinioni è in favore dell'utilità e dell'efficacia.

**Classe IIb:** l'utilità e l'efficacia sono meno sostenibili in base alle evidenze ed alle opinioni.

### LIVELLI DI EVIDENZA

**Livello di evidenza A (alto):** i dati derivano da più studi clinici randomizzati o metanalisi.

**Livello di evidenza B (intermedio):** i dati derivano da un singolo studio randomizzato oppure da più studi non randomizzati, o studi retrospettivi, o registri osservazionali.

**Livello di evidenza C (basso):** i dati derivano da un consenso d'opinione tra esperti.

# Aspetti generali

## Introduzione

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica. Negli ultimi anni vi è stato un notevole sviluppo delle conoscenze su quest'aritmia, sia dal punto di vista elettrofisiologico sia clinico. Contemporaneamente, vi è stato un notevole sviluppo anche delle possibilità terapeutiche, sia farmacologiche sia elettriche ed ablativiche con vari gradi di invasività e di efficacia.

Per facilitare e ottimizzare il trattamento della fibrillazione atriale, l'AIAC, nel dicembre 2004, ha ritenuto opportuno costituire un Comitato con il compito di redigere delle Linee Guida aggiornate sulla fibrillazione atriale. Il Comitato, grazie a riunioni plenarie, audioconferenze e ad una stretta collaborazione lavorativa tra i vari membri, ha elaborato il seguente documento che rispecchia il parere di tutti i partecipanti.

Le raccomandazioni formulate sono "evidence-based", derivate dai dati pubblicati in letteratura.

Per definire i livelli di raccomandazione e di evidenza sono stati adottati i criteri classici, impiegati a livello internazionale, eliminando però la Classe III.

Per alcune situazioni possono porsi in alternativa approcci terapeutici differenti, ma con lo stesso livello di raccomandazione. In questi casi, la decisione dovrà tener conto **delle scelte del paziente**, adeguatamente informato, considerando anche le motivazioni psicologiche e professionali.

## Definizione

La fibrillazione atriale è un'aritmia sopraventricolare, la cui diagnosi elettrocardiografica è basata sui seguenti elementi:

1. assenza di onde P;
2. irregolarità degli intervalli R-R.

Nella fibrillazione atriale l'attivazione degli atri è caotica e continuamente variabile, per cui le onde P scompaiono e vengono sostituite da piccole onde dette *onde f*. Le onde *f* sono del tutto irregolari, presentano continue variazioni di morfologia, di voltaggio e degli intervalli *f-f*, hanno frequenza molto elevata (400-600 batt/min) e durano per tutto il ciclo cardiaco (sono continue) determinando un aspetto frastagliato dell'isoelettrica.

Nella fibrillazione atriale un gran numero d'impulsi atriali raggiunge la giunzione atrio-ventricolare (AV), ma solo una parte di questi raggiunge poi il ventricolo. Il nodo AV esercita una funzione di filtro: numerosi impulsi penetrano, infatti, solo parzialmente nel nodo e si bloccano all'interno di esso. Quest'irregolarità della conduzione AV fa sì che gli intervalli R-R siano variabili. Il continuo variare dei cicli ventricolari costituisce l'elemento cardine nella diagnosi di fibrillazione atriale, tanto che quando l'aritmia si manifesta con intervalli R-R costanti occorre ricercare un'altra causa oltre alla fibrillazione.

## Classificazione

Non esiste a tutt'oggi in letteratura un accordo sulla miglior classificazione da adottare nella fibrillazione atriale. La classificazione proposta da Camm e Gallagher<sup>(1)</sup> e ripresa nella revisione terminologica della classificazione delle aritmie della Task Force dell'Area Aritmie dell'ANMCO e dell'AIAC<sup>(2)</sup> suddivide:

- **Fibrillazione atriale parossistica:** forma caratterizzata dall'interruzione spontanea dell'aritmia, generalmente entro 7 giorni, per lo più entro 24-48 ore;
- **Fibrillazione atriale persistente:** l'aritmia (indipendentemente dalla sua durata) non si interrompe spontaneamente ma solo con interventi terapeutici (farmacologici od elettrici);
- **Fibrillazione atriale permanente o cronica:** forma nella quale non sono stati effettuati tentativi di interruzione dell'aritmia o, se sono stati effettuati, non hanno avuto successo per mancato ripristino del ritmo sinusale o per immediata recidiva, o nella quale non si ritengono indicati ulteriori tentativi di cardioversione.

## Meccanismi elettrofisiologici

La fibrillazione atriale è oggetto di studi sperimentali e clinici da quasi 90 anni. In tutto questo tempo i progressi sono stati molti, con un'accelerazione negli ultimi 10 anni ma, accanto ad indubbie certezze ormai acquisite, rimangono non pochi aspetti oscuri ancora da chiarire.

## I dati sperimentali nell'animale

È noto che la fibrillazione atriale è caratterizzata da un'attività elettrica caotica durante la quale si formano fino a 600 impulsi al minuto. Nell'animale è relativamente facile da provocare sia con la stimolazione atriale ad alta frequenza<sup>(3,4)</sup> impiegando sostanze chimiche come l'aconitina<sup>(5,6)</sup> o l'acetilcolina.<sup>(7)</sup> Non altrettanto facile è ricostruire il suo meccanismo elettrofisiologico. All'inizio era stata suggerita la genesi focale dell'aritmia sulla base del fatto che l'evento aritmico può essere provocato applicando l'aconitina ad un'area ristretta di miocardio atriale e successivamente interrotta isolando quest'area dal miocardio circostante.<sup>(5,6)</sup> Malgrado l'evidenza di questi fatti, la teoria focale dopo un interesse iniziale è stata abbandonata per molti anni a favore dell'ipotesi del rientro.<sup>(3)</sup> A supporto di quest'ultima hanno fortemente contribuito i lavori di Moe et al.<sup>(7)</sup> e, successivamente, di Allesie e del suo gruppo.<sup>(8,9)</sup> Quest'ultimo Autore, impiegando un sofisticato metodo di mappaggio computerizzato, ha potuto documentare nell'animale le precise modalità d'attivazione degli atri durante i vari momenti della fibrillazione atriale provocata con l'acetilcolina. Da tali dati è emerso chiaramente che l'aritmia è sostenuta da molteplici fronti d'onda che cambiano continuamente sede e direzione e che possono fondersi o collidere, trovando sempre il modo di perpetuare il loro moto, attraverso la riattivazione di aree contigue che hanno appena completato la propria refrattarietà. La formazione dei molteplici fronti d'onda è favorita dal rallentamento della conduzione in aree critiche e dalla brevità della refrattarietà.<sup>(7-10)</sup> In base a quanto esposto, la propagazione dei fronti d'onda avverrebbe in modo casuale nella muscolatura atriale. Secondo alcuni Autori, tuttavia,<sup>(11)</sup> esisterebbero delle aree preferenziali in cui più facilmente si verificherebbero delle attività periodiche ad alta frequenza (rotori), situate nella parete posteriore dell'atrio sinistro e nella giunzione con l'imbocco delle vene polmonari, che costituirebbero un elemento fondamentale per il mantenimento dell'aritmia. Secondo il gruppo di Allesie, affinché una fibrillazione atriale possa sostenersi, si devono formare negli atri almeno 3-6 fronti d'onda contemporanei, il cui numero è inversamente correlato con la "lunghezza d'onda".<sup>(12)</sup> La *lunghezza d'onda* è il risultato del prodotto tra il periodo refrattario atriale e la velocità di conduzione atriale (PR x VDC). Ne deriva

che, minore è il periodo refrattario e minore è la velocità di conduzione dell'impulso, maggiore è la probabilità che il numero dei fronti d'onda sia elevato e quindi, a parità di massa atriale, maggiore è la possibilità che l'atrio fibrilli. Per effetto della conduzione anisotropica, alcune aree appaiono particolarmente predisposte, come il fascio di Bachman e il setto interatriale.<sup>(7-10)</sup> Ne deriva la possibilità che la fibrillazione atriale si possa sviluppare in frammenti relativamente limitati di tessuto. Ciò non di meno, per motivi facilmente intuibili, la massa atriale si correla con la facilità con cui si possono formare i molteplici circuiti di rientro.<sup>(12)</sup> Ne deriva che atri piccoli hanno minore probabilità di sostenere una fibrillazione atriale, mentre la stessa può realizzarsi più facilmente in atri grandi. Un altro fenomeno che caratterizza la fibrillazione atriale sperimentale è il *remodelling* elettrico che condiziona la diversa tendenza all'automantenimento dell'aritmia.<sup>(13-15)</sup> È stato dimostrato nell'animale che le caratteristiche elettrofisiologiche degli atri si modificano progressivamente nella misura in cui la fibrillazione atriale si protrae. Infatti, se si fanno fibrillare artificialmente gli atri per tempi prolungati, alla ripresa del ritmo sinusale si osserva una riduzione del loro periodo refrattario, una minore adattabilità dello stesso all'aumento di frequenza e una maggiore facilità di reinduzione e di automantenimento dell'aritmia. Come sostiene il gruppo di Allesie:<sup>(16)</sup> "atrial fibrillation begets atrial fibrillation", cioè la fibrillazione atriale favorisce la fibrillazione atriale. Oltre al rimodellamento elettrico, la fibrillazione atriale persistente tende a produrre anche un rimodellamento strutturale. Ausma et al.,<sup>(17)</sup> ad esempio, sostengono che la fibrillazione atriale induca una sorta d'ibernazione cellulare con perdita di sarcolemma, accumulo di glicogeno, miolisi perinucleare e danni nucleari delle cellule atriali cui conseguono una progressiva dilatazione delle camere atriali e una conseguente alterazione delle caratteristiche elettrofisiologiche cellulari.

### Acquisizioni elettrofisiologiche nell'uomo

Le conoscenze elettrofisiologiche nell'uomo si sono accumulate negli anni, ma hanno subito una svolta significativa solo recentemente. Sappiamo da vari anni, grazie all'elettrofisiologia endocavitaria, che i soggetti con storia di fibrillazione atriale parossistica hanno delle alterazioni elettrofisiologiche patologiche degli atri.<sup>(18-21)</sup>

Infatti, in tali casi, rispetto ai pazienti che non hanno mai avuto la stessa aritmia, è possibile documentare durante ritmo sinusale una serie di differenze: una dispersione della refrattarietà tra punti diversi degli atri, un minore adattamento dei periodi refrattari all'incremento della frequenza cardiaca e aree di rallentamento dell'impulso in zone limitate degli atri, soprattutto in risposta a battiti prematuri atriali. Inoltre, nei soggetti con fibrillazione atriale parossistica è stata dimostrata la quasi costante inducibilità di fibrillazione atriale sostenuta (di durata >1 minuto), a differenza dei soggetti normali nei quali tale aritmia di regola non è inducibile o, se lo è, si esaurisce dopo pochi secondi.<sup>(22)</sup> Non sappiamo tuttavia in che misura nei singoli casi tali alterazioni siano la causa o la conseguenza della fibrillazione atriale. In base ai dati sperimentali, esse potrebbero esserne l'effetto. Tuttavia, poiché la fibrillazione atriale clinica è diversa da quella sperimentale, che di regola viene provocata in atri normali, potrebbe essere valida anche l'ipotesi che essa ne sia la causa. O forse, nell'uomo, ambedue le ipotesi sono vere. Durante la fibrillazione atriale nell'uomo il grado di disorganizzazione e di complessità dell'attivazione atriale è diverso nelle varie zone degli atri e a seconda del tipo di fibrillazione atriale.<sup>(23-25)</sup> In linea generale, la parete laterale dell'atrio destro tende ad avere un'attivazione relativamente regolare, a differenza del setto interatriale, della parete posteriore dell'atrio sinistro e dell'imbocco del seno coronarico. La maggiore uniformità d'attivazione dell'atrio destro si spiega con le barriere anatomiche contenute nello stesso (*crista terminalis*, tricuspide, imbocchi delle due vene cave ecc.) che tendono ad incanalare gli impulsi elettrici impedendo la formazione di un'attività elettrica frammentata. Mano a mano che la fibrillazione atriale tende a cronicizzare aumenta il grado di desincronizzazione. Quest'ultimo fenomeno si spiega con i fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico analoghi a quelli osservati nell'animale.<sup>(26)</sup>

Le modalità d'innescamento della fibrillazione atriale possono variare da caso a caso. In alcuni soggetti l'aritmia sembra insorgere all'improvviso. In altri è preceduta da battiti prematuri atriali singoli o in forma ripetitiva che ad un certo punto danno il via all'aritmia.<sup>(27)</sup> Più raramente l'aritmia è innescata da una tachicardia organizzata: tachicardia da rientro nodale,<sup>(28,29)</sup> tachicardia

atrio-ventricolare da rientro attraverso una via anomala manifesta o occulta.<sup>(30-32)</sup> Tale fenomeno è stato definito da Pristowsky “*tachycardia-induced tachycardia*”.<sup>(33)</sup> Nella maggioranza di questi pazienti non esiste una cardiopatia dimostrabile e l’abolizione del trigger (farmacologica o ablativa) spesso elimina anche la fibrillazione atriale.<sup>(29,32)</sup> La spiegazione di tale fenomeno non è univoca. Secondo alcuni Autori la tachicardia parossistica causerebbe una dilatazione acuta degli atri cui conseguirebbero modificazioni elettrofisiologiche tali da favorirne la desincronizzazione.<sup>(34)</sup> Secondo altri i pazienti con tachicardia parossistica avrebbero una peculiare vulnerabilità atriale che verrebbe acuita dall’alta frequenza della tachicardia e dai riflessi neurovegetativi da essa evocati.<sup>(33)</sup> Altri Autori,<sup>(35)</sup> infine, sostengono che il bombardamento d’impulsi sulle vene polmonari favorisca un’attività automatica di queste ultime che a sua volta innesca la fibrillazione atriale.

Si deve al Gruppo di Bordeaux<sup>(27,36)</sup> l’osservazione che la sede più frequente dei trigger innescanti la fibrillazione atriale è rappresentata dalle vene polmonari. All’interno di queste ultime, infatti, sono presenti fibre muscolari connesse con l’atrio sinistro e potenzialmente capaci d’attività automatica. Tali connessioni possono interessare tutta la circonferenza della vena o solo alcuni segmenti della sua circonferenza, come ad esempio il tetto e il pavimento.<sup>(37)</sup> È interessante notare come la refrattarietà della muscolatura delle vene polmonari sia particolarmente breve. Ciò spiega il caratteristico breve accoppiamento (con fenomeno P on T) delle ectopie atriali originanti da esse. La brevità della refrattarietà spiega anche la possibilità che la fibrillazione atriale insorga direttamente all’interno di una vena polmonare, condizionando un’attivazione atriale by-stander. Altre zone atriali, possibili sedi di trigger innescanti, sono la vena cava superiore,<sup>(38)</sup> la parete posteriore dell’atrio sinistro,<sup>(27)</sup> l’imbocco del seno coronarico<sup>(38)</sup> o il legamento di Marshall.<sup>(39)</sup> L’isolamento delle vene polmonari è in grado di eliminare in molti casi l’aritmia a conferma della loro importanza nella sua elettrogenesi. Il terzo elemento che è stato indagato nella fibrillazione atriale umana, oltre ai trigger e al substrato, è il ruolo della modulazione neurovegetativa. Fa parte dell’esperienza clinica comune l’osservazione che la fibrillazione atriale insorge spesso durante periodi della giornata in cui prevale il tono vagale (*post-prandium*, ore notturne). P.

Coumel,<sup>(40)</sup> specificatamente, ha enfatizzato il ruolo del sistema neurovegetativo e del vago in particolare, in molte fibrillazioni atriali, senza tuttavia fornire evidenze scientifiche certe al riguardo. Recenti osservazioni, eseguite in corso d’ablazione dell’atrio sinistro, sembrano ridare importanza al ruolo dei gangli vagali e alla loro lesione nella prevenzione dell’aritmia.<sup>(41)</sup>

### **La fibrillazione atriale in clinica: ruolo dei *trigger*, degli *initiator* e dei *perpetuator***

In clinica, la fibrillazione atriale umana si caratterizza per il fatto di potersi verificare in condizioni estremamente diverse. Essa può avvenire nel decorso naturale di gravi cardiopatie che determinano alterazioni macroscopiche degli atri, come la steno-insufficienza mitralica, le cardiomiopatie ipocinetiche ecc, ma può anche essere l’evento clinico più rilevante di cuori per il resto del tutto sani, almeno apparentemente. Per quanto riguarda il rapporto tra dimensioni dell’atrio sinistro e fibrillazione atriale le cose si sono complicate nel tempo. Infatti, fin dai primordi dell’elettrocardiografia, era stato notato che la fibrillazione atriale si riscontra facilmente in pazienti con atri molto dilatati, come ad esempio nella stenosi o nell’insufficienza mitralica. Era stata anche descritta una correlazione diretta tra dimensioni atriali sinistre e la tendenza dell’aritmia a cronicizzare. In base a tali osservazioni era stato naturale dedurre che la fibrillazione atriale è una conseguenza diretta dell’atriomegalia, tanto da indurre alcuni studiosi a identificare le due cose. A far sorgere i primi dubbi su questo teorema mai dimostrato è stata la constatazione, dopo la regressione epidemiologica della cardiopatia reumatica, che la fibrillazione atriale si osservava sempre più spesso in pazienti con atri normali o solo di poco dilatati. Inoltre, è stato dimostrato che in pazienti con fibrillazione atriale parossistica e persistente, le dimensioni atriali tendono ad aumentare progressivamente nella misura in cui la fibrillazione si protrae nel tempo. E, viceversa, si è anche osservato che dopo il ripristino del ritmo sinusale, atri dilatati tendono a ridurre progressivamente le proprie dimensioni. Ne deriva la conclusione che, in sintonia con i dati sperimentali, probabilmente anche nell’uomo “atrial fibrillation begets atrial fibrillation”. Ciò vale a dire che la fibrillazione atriale tende a produrre un rimodellamento elettrofisiologico ed anatomico che porta ad un circolo vizioso.

so, alla fine del quale l'aritmia tende a cronicizzare.

In clinica, pertanto, appare più corretto parlare di "fibrillazioni atriali" piuttosto che di fibrillazione atriale. La fibrillazione atriale infatti è il risultato finale di meccanismi elettrofisiologici e di substrati anatomici profondamente diversi. La stessa presentazione clinica dell'aritmia è variabile (parossistica, persistente e cronica).

Per spiegare tanta eterogeneità dell'aritmia, Alessie e il suo gruppo,<sup>(8,9,16,17)</sup> hanno teorizzato il fatto che la fibrillazione atriale sia il risultato finale di meccanismi elettrofisiologici complessi in cui vanno individuati tre elementi principali: i *trigger*, gli *initiator* e i *perpetuator*. I *trigger* possono essere variabili, come abbiamo detto, potendo essere rappresentati da vari tipi di tachicardia o da foci automatici localizzati nelle vene polmonari. I *trigger*, per poter dare inizio alla fibrillazione atriale, hanno bisogno di un substrato elettrofisiologico (*initiator*) in grado di favorire il rientro. L'*initiator* può essere la dispersione della refrattarietà o la conduzione depressa. Il substrato che funge da *initiator* non interessa necessariamente ambedue gli atri e non è necessariamente contiguo al *trigger*. Ad esempio, il *trigger* può essere localizzato nell'atrio sinistro e l'*initiator* nell'atrio destro. Alcuni studi sperimentali indicano come possibili *initiator* il fascio di Backman (che connette i due atri a livello del tetto) e il setto interatriale. Affinché, infine, la fibrillazione atriale possa avere un rilievo clinico sono necessari i *perpetuator*. Diversamente, dopo pochi secondi o al massimo qualche minuto, l'aritmia si estingue spontaneamente. Una serie di fattori possono fungere da *perpetuator*, quali la dilatazione atriale, i danni anatomici della muscolatura atriale e il rimodellamento elettrico e strutturale che consegue alle continue recidive.

Nelle diverse forme di fibrillazione atriale il peso dei tre fattori appare diverso. Nella fibrillazione atriale parossistica (generalmente appannaggio di cuori poco alterati o addirittura sani) assume un ruolo preponderante il *trigger*, mentre gli *initiator* e i *perpetuator* sono meno importanti. Nella fibrillazione atriale persistente, accanto al *trigger* cresce la rilevanza dei *perpetuator* che diventa massima nella fibrillazione atriale cronica.

La proposta di Alessie non ha solo il pregio di puntualizzare ulteriormente la fisiopatologia della fibrillazione atriale, ma pone anche le basi per classificarne le varie forme in base al meccanismo elettrofisiologico pre-

ponderante nel singolo paziente. Conseguentemente, teorizza la possibilità di un diverso trattamento nei vari pazienti agendo prevalentemente su una o l'altra componente.

## Aspetti generali e clinici

La prevalenza della fibrillazione atriale nella popolazione generale viene riportata essere, a seconda dei diversi studi, dello 0.5 – 1%.<sup>(42-45)</sup> Nel recente studio nordamericano ATRIA la prevalenza è stata dello 0.95%,<sup>(46)</sup> e nello studio inglese di Stewart dello 0.9%.<sup>(47)</sup> La prevalenza appare relativamente bassa nei soggetti giovani ed aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età. Nello studio ATRIA la prevalenza è stata dello 0.1% nei soggetti di età <55 anni e del 9% nei soggetti di età >80 anni;<sup>(46)</sup> nello studio di Framingham, 0.5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni, 1.8% nella fascia tra 60 e 69, 4.8% nella fascia tra 70 e 79 e 8.8% nella fascia tra 80 e 89.<sup>(48)</sup> Il 70% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale ha più di 65 anni con un'età mediana di 75 anni.<sup>(49)</sup> Inoltre, la prevalenza appare maggiore negli uomini rispetto alle donne in tutte le fasce d'età: 1.1% verso 0.8%, nello studio ATRIA.<sup>(46)</sup> In Italia non ci sono dati nazionali certi circa la prevalenza della fibrillazione atriale. Se ci si riferisce ai dati della letteratura internazionale (prevalenza nella popolazione generale variabile tra 0.5% e 1%), si può calcolare che il numero dei pazienti affetti da fibrillazione atriale nel nostro Paese (57 milioni d'abitanti) oscilla tra 285.000 e 570.000. La prevalenza è cresciuta progressivamente nel tempo<sup>(50)</sup> ed è destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni, dato il rapido invecchiamento della popolazione ed il numero crescente di soggetti d'età superiore ai 65 anni. Ad esempio, negli Stati Uniti è stato calcolato che ci sono attualmente circa 2 milioni e 300 mila persone affette da fibrillazione atriale<sup>(49)</sup> e che nel 2050 questo numero diventerà più del doppio (5 milioni e 600 mila).<sup>(46)</sup>

L'incidenza della fibrillazione atriale è risultata del 2% nello studio Framingham in un periodo d'osservazione di 20 anni per ciascuna delle due forme, quella parossistica e quella cronica; ciò corrisponde ad un'incidenza di circa lo 0.2% per anno per le due forme considerate insieme.<sup>(51)</sup> L'incidenza della fibrillazione atriale, come la prevalenza, aumenta nettamente con l'età e raggiunge nelle persone di età >80 anni, durante 20 anni

di follow-up, il 6.7% - 12.9%, per la fibrillazione atriale cronica ed il 9.7% - 12.7% per la forma parossistica.<sup>(51)</sup> Anche l'incidenza nella popolazione generale appare leggermente più elevata negli uomini rispetto alle donne: 2.2% vs 1.7%.<sup>(51)</sup> Come per la prevalenza, anche per l'incidenza non ci sono dati certi riguardanti il nostro Paese. Tenendo conto del dato nordamericano di un'incidenza di 0.2% per anno, si può stimare che il numero di nuovi casi di fibrillazione atriale in Italia sia di 114.000 ogni anno. Sulla base dello studio Framingham, i soggetti (sia uomini sia donne) di età >40 anni hanno un rischio di sviluppare fibrillazione atriale nel corso della loro vita di 1 a 4 (25%).<sup>(52)</sup> Tale rischio rimane consistente (1 a 6; 16.6%) anche in soggetti senza storia d'insufficienza cardiaca o d'infarto miocardico.<sup>(52)</sup>

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale parossistica, questa rappresenta all'incirca il 40% di tutti i casi di fibrillazione atriale,<sup>(53)</sup> il che corrisponde ad una prevalenza in Italia di 114.000 - 228.000 pazienti e ad un'incidenza di 56.000 nuovi casi all'anno.

### Eziopatogenesi

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi, la fibrillazione atriale può essere primitiva o secondaria. La fibrillazione atriale primitiva o idiopatica o isolata ("lone") è quella non associata a cardiopatia organica o ad altra situazione clinica, in qualche modo correlabile all'aritmia (broncopneumopatia, ipertiroidismo ecc). La prevalenza della fibrillazione atriale primitiva è variabile dal 2% al 31%.<sup>(55-58)</sup> La fibrillazione atriale secondaria, al contrario, è quella in cui è ben identificabile una causa responsabile dell'aritmia o una condizione favorente. Nel *Cardiovascular Health Study* una malattia clinica o subclinica associata alla fibrillazione atriale è stata osservata nel 94% delle donne e nel 91% degli uomini, rispettivamente.<sup>(59)</sup> Nello studio francese ALFA una cardiopatia organica era presente nel 70.6% dei casi:<sup>(60)</sup> la cardiopatia ipertensiva era presente in circa un terzo dei casi (30.3%), seguita dalle valvulopatie (26.2%), dalla cardiopatia ischemica (23.6%), dalla cardiomiopatia dilatativa (13.1%), dalla cardiomiopatia ipertrofica (6.9%) e da altre cause (8.6%). Tra i fattori che predispongono alla fibrillazione atriale sono da citare l'ipertensione arteriosa (presente in circa il 50% dei casi),<sup>(46)</sup> il diabete mellito e l'insufficienza cardiaca. Nei pazienti con insufficienza cardiaca la prevalenza di fibrillazione atriale è

elevata: 10 - 26% in classe NYHA II, 20 - 29% in classe NYHA III e 50% in classe NYHA IV.<sup>(58)</sup> L'incidenza, in base ai dati dello studio Framingham, è anch'essa elevata: 5.4% per anno.<sup>(61)</sup>

### Sintomatologia

La fibrillazione atriale è spesso associata a sintomi, i più frequenti dei quali sono, in ordine decrescente nello studio ALFA,<sup>(60)</sup> palpitazioni (54.1%), dispnea (44.4%), affaticabilità (14.3%), sincope (10.4%) e dolore toracico (10.1%). Le palpitazioni prevalgono nella forma parossistica (79%) e la dispnea in quella cronica ed in quella di recente insorgenza (46.8% e 58%, rispettivamente).<sup>(60)</sup> Oltre che sintomatica, la fibrillazione atriale può anche essere asintomatica o silente, rappresentando un reperto occasionale all'ECG standard in circa il 20% dei casi.<sup>(62)</sup> Usando sistemi più accurati di rilevazione delle aritmie, come la trasmissione transtelefonica dell'ECG, recidive asintomatiche di fibrillazione atriale sono state riportate nel 70% dei casi.<sup>(63)</sup> Il rapporto tra episodi asintomatici e sintomatici può essere perfino di 12 a 1 in uno stesso soggetto.<sup>(64)</sup> In pazienti con recidive aritmiche, gli episodi asintomatici non raramente precedono quelli sintomatici (nel 17% dei casi nell'esperienza di Page).<sup>(65)</sup> Infine, usando la memoria del pacemaker per la registrazione d'aritmie, recidive asintomatiche di fibrillazione atriale anche di durata prolungata (>48 ore), sono state osservate in un terzo dei casi.<sup>(66)</sup>

### Prognosi

Le conseguenze emodinamiche e il rimodellamento indotti dalla fibrillazione atriale si traducono, in termini clinici, in una riduzione della qualità di vita per la comparsa di disturbi soggettivi importanti, in un aumento della mortalità cardiovascolare, in una maggiore incidenza di complicanze tromboemboliche e nella possibile comparsa di tachicardiomiopatia.

La qualità di vita è nettamente ridotta nei soggetti con fibrillazione atriale rispetto ai soggetti di controllo, con un punteggio più basso del 16% - 30% di tutti i parametri comunemente presi in esame (stato di salute generale, funzioni fisiche, vitalità, stato mentale, funzioni emotive, ruolo sociale, dolore fisico).<sup>(67)</sup> Il peggioramento della qualità di vita, valutato mediante questionario SF-36, è simile o addirittura più accentuato di quello dei pazienti sottoposti a PTCA o dei pazien-

ti con infarto miocardico o insufficienza cardiaca.<sup>(67)</sup> Circa la mortalità cardiovascolare, nello studio di Framingham, l'incidenza, anche quando aggiustata per altri fattori, è risultata significativamente più elevata nel gruppo con fibrillazione atriale rispetto al gruppo di controllo: di 1.5 volte maggiore negli uomini e di 1.9 volte nelle donne durante un follow-up di 40 anni.<sup>(68)</sup> Nello studio AFFIRM, la mortalità a 5 anni dei pazienti fibrillanti di età >65 anni è stata del 23.8% nei pazienti assegnati al braccio controllo del ritmo e del 21.3% nei pazienti assegnati al braccio controllo della frequenza, circa 4.5% per anno considerando insieme i due gruppi.<sup>(69)</sup> La mortalità risulta particolarmente elevata nei pazienti cardiopatici, soprattutto con insufficienza cardiaca. La comparsa di scompenso, infatti, in soggetti con fibrillazione atriale comporta un rischio maggiore di morte del 2.7% negli uomini e del 3.1% nelle donne. Allo stesso modo, quando si sviluppa una fibrillazione atriale in soggetti con insufficienza cardiaca, la mortalità aumenta dell'1.6% negli uomini e del 2.7% nelle donne.<sup>(61)</sup> Nei soggetti senza segni apparenti di cardiopatia (fibrillazione atriale primitiva), la mortalità, anche se in misura minore rispetto ai soggetti cardiopatici e anche se limitatamente ai pazienti con fibrillazione atriale cronica, appare più elevata.<sup>(57,70)</sup>

Anche il tasso annuale di complicanze tromboemboliche è considerevolmente più elevato nei pazienti con fibrillazione atriale, rispetto ai soggetti di controllo (4.5% vs 0.2 – 1.4%), con un'incidenza di stroke invalidante del 2.5%.<sup>(71,72)</sup> Considerando anche i TIA e gli stroke silenti, tale percentuale sale ad oltre il 7%.<sup>(71)</sup> Inoltre, la fibrillazione atriale, in vari studi epidemiologici, rappresenta la causa più comune di stroke, essendo responsabile del 15 – 18% di tutti i casi,<sup>(73,74)</sup> con un aumento del rischio di circa 5 volte.<sup>(44)</sup> Il rischio è maggiore nei soggetti più anziani (>65 anni e soprattutto >75 anni) e nei pazienti con cardiopatia valvolare (rischio aumentato di 17 volte).<sup>(44)</sup> Altri fattori clinici predittivi di rischio di stroke aumentato, sono rappresentati dall'ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, pregresso accidente cerebro-vascolare e diabete mellito.<sup>(75)</sup> Tra i parametri ecocardiografici associati a maggior rischio, vanno menzionati la dilatazione e la disfunzione ventricolare sinistra, la dilatazione e la disfunzione atriale sinistra, la presenza di trombo atriale o auricolare, l'ecocontrasto spontaneo, la ridotta velocità di flusso auri-

colare, l'aneurisma del setto interatriale e la presenza di placche aortiche complicate.<sup>(76,77)</sup> Il rischio di stroke è decisamente maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale secondaria rispetto a quelli con fibrillazione atriale primitiva.<sup>(57,75)</sup> Comunque, anche la forma primitiva comporta un rischio maggiore di complicanze tromboemboliche, rischio che è intermedio tra quello dei soggetti di controllo e quello dei soggetti con la forma secondaria.<sup>(55-57,78)</sup> È interessante sottolineare che il rischio di stroke nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica è equivalente a quello dei pazienti con fibrillazione atriale cronica (3.2% verso 3.3% per anno).<sup>(79)</sup>

La fibrillazione atriale, inoltre, quando associata ad un'elevata frequenza ventricolare (>90 – 100 battiti al minuto, a riposo) può portare alla cosiddetta *tachicardiomiopatia*, cioè ad una cardiomiopatia dilatativa con severa disfunzione ventricolare sinistra,<sup>(80,81)</sup> probabilmente per una serie di meccanismi, il più importante dei quali è una riduzione della contrattilità miocardica per accumulo di calcio intracellulare.<sup>(82)</sup> Tale patologia è regredibile con il ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione elettrica o con il controllo della frequenza ventricolare.<sup>(80-81,83)</sup> L'incidenza di insufficienza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale è risultata del 3.3% per anno nello studio Framingham.<sup>(61)</sup>

### Costi

La fibrillazione atriale, data la sua diffusione, mortalità e morbilità, è un'aritmia che assorbe molte risorse economiche e che comporta costi non indifferenti per la sua valutazione e trattamento. Ad esempio, nel Regno Unito i costi per l'assistenza dei pazienti con fibrillazione atriale hanno inciso nell'anno 2000 per lo 0.9% - 2.4% dell'intera spesa del Servizio Sanitario Nazionale.<sup>(47)</sup> I costi maggiori hanno riguardato, allo stesso modo che nello studio francese COCAF,<sup>(84)</sup> le voci ospedalizzazione (50%) e farmaci (20%). Negli Stati Uniti tale aritmia rappresenta l'1% di tutti i ricoveri ospedalieri<sup>(85)</sup> ed il 34% di tutti i ricoveri per aritmie.<sup>(86)</sup> La degenza ospedaliera media è di 3.7 giorni<sup>(85)</sup> e la spesa per cure ospedaliere decisamente maggiore rispetto a quella dei pazienti con caratteristiche uguali ma senza fibrillazione atriale (nel 1989, 8.6% - 22.6% in più negli uomini di età tra 65 e 74 anni e 9.8% - 11.2% in più nelle donne della stessa età).<sup>(87)</sup> È anche importante ricordare che il numero di ricoveri per fibrillazione atriale negli Stati Uniti è



aumentato di 2 – 3 volte nel periodo di tempo che va dal 1985 al 1999.<sup>(88)</sup> Anche in Italia, lo studio EARISA,<sup>(89)</sup> studio sull'epidemiologia e sull'assorbimento di risorse in ospedale riguardante patologie rilevanti quali ischemia, scompenso ed aritmie, ha messo in evidenza che il 20% dei pazienti arruolati nei 287 ospedali partecipanti avevano un'aritmia sopraventricolare rappresentata nella maggioranza dei casi (84%) da fibrillazione o flutter atriale. Tali pazienti hanno avuto una degenza media ospedaliera di  $6 \pm 5$  giorni con il 38% di ricoverati in UTIC dove la degenza media è stata di  $3 \pm 2$  giorni. Anche lo studio FIRE,<sup>(90)</sup> un altro studio italiano multicentrico osservazionale, ha mostrato il notevole impatto della fibrillazione atriale sulle strutture ospedaliere. La fibrillazione atriale, infatti, ha rappresentato nel periodo di osservazione di un mese l'1.5% di tutti gli accessi al Pronto Soccorso ed il 3.3% di tutti i ricoveri ospedalieri. Dei pazienti presentatisi al Pronto Soccorso con fibrillazione atriale il 62% sono stati ricoverati in un reparto internistico o cardiologico. La degenza media è stata di  $7 \pm 6$  giorni e il 41.7% dei soggetti ammessi in Cardiologia sono stati ricoverati in unità di cura intensiva o semintensiva. Circa le procedure invasive l'1% ha eseguito uno Studio Elettrofisiologico Intracavitario, il 2.1% una Stimolazione Transesofagea e l'1.9% è stato sottoposto ad impianto di un pacemaker definitivo. Tra le indagini non invasive, l'RX Torace e l'Eco transtoracico sono stati eseguiti in oltre il 70% dei casi, un Holter di 24 ore nel 14% - 17.6% dei casi e un Eco transesofageo nel 3% - 9% dei casi. Il 62.5% dei pazienti è stato sottoposto a cardioversione elettrica o farmacologica ed il 64.4% è stato dimesso dall'ospedale in ritmo sinusale. In un terzo dei rimanenti pazienti che sono stati dimessi in fibrillazione atriale una cardioversione elettrica è stata programmata in un tempo successivo. Mettendo insieme le esperienze di Bordeaux in Francia, di Ghent in Belgio e di Milwaukee negli Stati Uniti,<sup>(91)</sup> si desume che i pazienti con fibrillazione atriale richiedono un utilizzo massiccio di risorse sanitarie: in media 1.3 ricoveri ospedalieri all'anno, 0.6 visite al Pronto Soccorso, 6.9 procedure ambulatoriali, 7 visite ambulatoriali, 2.1 ricette mediche e 8.5 esami di laboratorio.

## Valutazione clinico-strumentale del paziente

La valutazione iniziale di un paziente con fibrillazione atriale sospetta o documentata, include la caratterizzazione del pattern aritmico (parossistica, persistente, cronica), la determinazione della causa, e la definizione d'eventuali patologie associate cardiache od extra-cardiache. Un'accurata raccolta dei dati anamnestici fornisce un'importante punto di partenza per la diagnosi ed eventualmente un approccio terapeutico iniziale. È importante definire la precisa insorgenza del primo episodio (o la data di riscontro se il paziente è asintomatico), la frequenza degli episodi, la loro durata, l'eventuale associazione di presunti fattori scatenanti, le modalità di terminazione dell'aritmia (spontanea, mediante farmaci o cardioversione elettrica), la risposta clinica all'utilizzo di farmaci antiaritmici, la presenza di cardiopatie associate o di condizioni reversibili sottostanti (come ipertiroidismo o assunzione d'alcool), la presenza d'altre aritmie associate o meno alla fibrillazione atriale. L'esame obiettivo può fare sorgere un sospetto di fibrillazione atriale mediante il riscontro di polso irregolare, pulsazioni irregolari al giugulo, o variazioni nell'intensità del primo tono cardiaco, così come può svelare la presenza di cardiopatie associate come valvulopatie o scompenso cardiaco. Tali reperti possono essere presenti anche in pazienti con flutter atriale, con la differenza che il ritmo può essere più regolare e potrebbero essere visibili rapide e regolari oscillazioni del polso giugulare.<sup>(92)</sup>

La diagnosi di fibrillazione atriale richiede una documentazione elettrocardiografia in almeno una singola derivazione registrata durante l'aritmia. In caso di sospetto di fibrillazione atriale senza ancora documentazione elettrocardiografica, se gli episodi sono frequenti può essere utilizzata la registrazione di un ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter; se gli episodi sono invece poco frequenti, può essere molto utile un sistema di monitoraggio ECG domiciliare remoto o trans-telefonico. L'ECG fornisce informazioni, oltre che sul ritmo cardiaco, anche sulla presenza d'eventuale ipertrofia del ventricolo sinistro, sulla durata e morfologia dell'onda P di superficie,<sup>(93)</sup> sulla presenza di preeccitazione ventricolare, di blocchi di branca, eventuali necrosi miocardiche pregresse od in atto e sulla presenza

d'altre aritmie concomitanti. Permette inoltre di misurare gli intervalli R-R, QRS e QT in concomitanza a terapie antiaritmiche e non. L'RX del torace permette di valutare il parenchima polmonare, la vascolarizzazione polmonare, il profilo cardiaco per la presenza d'eventuali anomalie o di condizioni predisponenti od associate alla fibrillazione atriale, quali ingrandimenti dell'ombra cardiaca o dell'arco aortico, aumento della trama vascolare o impegno polmonare fino all'edema. L'Ecocardiogramma è utile per identificare valvulopatie, dimensioni degli atri, dimensioni e funzione del ventricolo sinistro, pressioni polmonari, ipertrofia ventricolare sinistra, trombi in atrio sinistro (con bassa sensibilità per il transtoracico), pericardiopatie. Gli esami ematochimici possono permettere di individuare patologie concomitanti che possono favorire o provocare l'insorgenza di fibrillazione atriale, ed esami di funzionalità tiroidea alterati possono rendere conto d'episodi di fibrillazione atriale con frequenza di risposta ventricolare particolarmente difficile da controllare o resistenti alla cardioversione.<sup>(92,94)</sup>

Molti di questi esami sono spesso utilizzati impropriamente o troppo estensivamente nella pratica clinica, soprattutto nelle unità operative non cardiologiche (Medicina Interna, Geriatria ecc.), costituendo uno spreco di risorse e di mezzi. A fronte di questo, va comunque evidenziato l'aspetto di nuove metodiche diagnostiche emergenti che, guidate da un approccio clinico razionale, permettono una migliore definizione diagnostica ed un corretto approccio terapeutico alla problematica della fibrillazione atriale, in particolare in previsione d'atteggiamenti interventistici (ad es. ablazione transcateretere).

Come esami addizionali, è possibile citare il Test Ergometrico, per valutare la risposta ventricolare all'esercizio fisico, in particolare nella fibrillazione atriale cronica in terapia, per riprodurre l'innescò di fibrillazione atriale indotta dall'esercizio, per escludere la presenza d'ischemia miocardica inducibile prima di un eventuale trattamento con farmaci antiaritmici quali il propafenone e la felcainide. Nel caso di sospetto d'ischemia miocardica, sono indicati esami quali la Scintigrafia Miocardica da sforzo e con dipiridamolo e/o la Coronarografia.

La monitoraggio mediante ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter può permettere oltre che la dia-

gnosi dell'aritmia il monitoraggio della risposta ventricolare durante trattamento farmacologico. Recentemente hanno assunto importanza sempre più crescente i dispositivi di monitoraggio remoto dell'ECG, che permettono al paziente di avere in ogni momento la possibilità di documentare un evento clinico suggestivo di aritmia, e, grazie ad un software collegato ad internet, effettuare da parte del cardiologo una diagnosi in tempo praticamente reale. Sistemi più avanzati di telemedicina permettono anche registrazioni elettrocardiografiche a 12 derivazioni, più precise nella diagnosi di fibrillazione atriale, e potenzialmente utili anche nella fase di follow-up dopo trattamento ablativo o durante trattamento farmacologico. Lo studio mediante "signal averaged ECG" dell'onda P può identificare il rischio di fibrillazione atriale, soprattutto in combinazione con altri predittori del rischio di fibrillazione atriale.<sup>(95)</sup> L'Ecocardiogramma transesofageo permette di identificare la presenza di formazioni trombotiche in atrio ed auricola sinistra, soprattutto in previsione d'eventuale cardioversione, e di quantificare le velocità di flusso in auricola sinistra e la presenza d'ecocontrasto spontaneo, due aspetti di non minore importanza rispetto alla presenza di trombi esclusivamente in atrio sinistro.<sup>(96-98)</sup> Lo Studio Elettrofisiologico permette di chiarire ed esaminare i meccanismi di tachicardie a complessi QRS larghi, per effettuare diagnosi differenziale tra tachicardie sopraventricolari condotte con aberranza e tachicardie ventricolari, di identificare aritmie predisponenti all'insorgenza di fibrillazione atriale, quali flutter atriale o tachicardie parossistiche sopraventricolari, di evidenziare un substrato a rischio per l'insorgenza di fibrillazione atriale (in particolare con l'ausilio di sistemi di mappaggio elettroanatomico, sia di tipo "contact" che "non contact", sistemi utili anche per guidare procedure d'ablazione transcateretere). Tra gli esami emergenti è opportuno citare la Tomografia Computerizzata Multislice e la Risonanza Magnetica, utili per definire con precisione l'anatomia dell'endocardio atriale, soprattutto in previsione di procedure interventistiche curative per la fibrillazione atriale, in particolare l'isolamento elettroguidato transcateretere delle vene polmonari, e l'impianto d'elettrostimolatori definitivi endocardici e/o epicardici (mediante stimolazione biventricolare).

È opportuno sottolineare come tutti questi esami

vadano eseguiti con un approccio critico, evitando esami che non aggiungono informazioni utili a quelle già in nostro possesso, e riservando l'esecuzione d'esami particolarmente complessi e costosi (quali la

Risonanza Magnetica Nucleare, la Tomografia Assiale Computerizzata e lo Studio Elettrofisiologico Intracavitario) a reali scopi diagnostico-terapeutici fondati e utili per il singolo paziente.

# Il trattamento

## Introduzione

Il trattamento di un paziente con fibrillazione atriale richiede innanzitutto una conoscenza degli aspetti di presentazione dell'aritmia (parossistica, persistente, cronica), primo evento o recidiva, sintomatica o asintomatica, e della situazione clinica di base. Solo successivamente possono essere prese decisioni riguardo all'opportunità o meno di un tentativo di ripristino del ritmo sinusale, le modalità per effettuare il ripristino del ritmo sinusale e per il suo successivo mantenimento.

Al primo riscontro di fibrillazione atriale, anche se asintomatica, è generalmente indicato almeno un tentativo di ripristino del ritmo sinusale, compatibilmente con l'età del paziente e la presenza di copatologie.

Se l'aritmia è di recente insorgenza e in assenza d'importante cardiopatia la prima scelta terapeutica per il ripristino del ritmo sinusale è costituita dai farmaci antiaritmici. In caso di durata maggiore dell'aritmia, o di cardiopatia importante in atto, o d'instabilità emodinamica, la prima scelta terapeutica diventa invece la cardioversione elettrica. Indipendentemente dalla tecnica usata per il ripristino del ritmo sinusale dovrà essere posta grande attenzione al rispetto dei protocolli per la prevenzione del rischio tromboembolico, valutando in particolare la durata dell'aritmia e la cardiopatia di base.

Dopo il ripristino del ritmo sinusale, in molti casi non è necessaria alcuna profilassi delle recidive (es. fibrillazione atriale da causa correggibile, o primo episodio di breve durata ed emodinamicamente ben tollerato). Se, invece, in base al quadro clinico la profilassi viene considerata opportuna, il primo step terapeutico è generalmente costituito dai farmaci antiaritmici, assunti al bisogno o in cronico. In caso d'inefficacia o intolleranza ai farmaci debbono essere prese in considerazione o la cronicizzazione della fibrillazione atriale o il ricorso a metodiche invasive nei casi invalidati dall'aritmia.

Come nella fase di ripristino del ritmo sinusale, anche in quella della profilassi delle recidive o di cronicizzazione dell'aritmia è indispensabile un'attenta valutazione del rischio tromboembolico per instaurare una corretta profilassi antitrombotica.

Tutti questi argomenti saranno trattati in dettaglio nei successivi paragrafi di queste Linee Guida.

Come già ricordato, per alcune situazioni possono

porsi in alternativa approcci terapeutici differenti, ma con lo stesso livello di raccomandazione. In questi casi la decisione dovrà tener conto delle **scelte del paziente**, adeguatamente informato, considerando anche le motivazioni psicologiche e professionali.

## Conversione a ritmo sinusale: i farmaci antiaritmici

I farmaci antiaritmici costituiscono uno dei sistemi di terapia più efficaci per l'interruzione della fibrillazione atriale. La percentuale di ripristino del ritmo sinusale è tuttavia in stretto rapporto con la durata dell'aritmia. Infatti, l'efficacia dei farmaci è molto elevata se sono impiegati entro 48 ore dall'inizio dei sintomi; dopo 48 ore la loro efficacia diminuisce progressivamente con il passare del tempo.

Nel valutare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, va sempre tenuto presente come la fibrillazione atriale di recente insorgenza presenti un'alta percentuale di ripristino spontaneo del ritmo sinusale (fino al 60%). L'efficacia dei farmaci deve quindi essere sempre valutata nel confronto con il placebo, o con un altro farmaco noto, e non in assoluto per evitare di attribuire al farmaco ripristini spontanei del ritmo sinusale.

Nella Tabella I viene riportata la Classificazione dei farmaci antiaritmici di Vaughan Williams. Non tutti questi farmaci sono attualmente disponibili in Italia. Le raccomandazioni descritte in questo e nei successivi paragrafi, si riferiscono solo alle modalità di cura impiegabili nel nostro Paese (in base ai farmaci disponibili) e pertanto vicine alla nostra pratica clinica.

Benché vi sia accordo sul fatto che la terapia farmacologica, per cardiovertire la fibrillazione atriale a ritmo sinusale, dovrebbe essere effettuata preferenzialmente in ospedale con paziente monitorato onde evitare eventuali effetti proaritmici negativi, sta ultimamente emergendo la possibilità di utilizzare propafenone e flecainide in dose di carico orale come soluzione extraospedaliera.<sup>(99)</sup>

### Amiodarone

L'amiodarone è un farmaco antiaritmico complesso dotato d'azioni comuni a più classi, anche se l'effetto principale è quello di prolungamento del potenziale d'azione. L'effetto del farmaco in acuto dopo carico e.v. non è tanto legato all'incremento della refrattarietà atriale e ventricolare (che compare solo dopo alcune settimane di trattamento) quanto all'azione antagonista del sistema nervoso simpatico e all'azione calcioantagonista sul nodo AV. Ne consegue come l'amiodarone e.v. presenti i presupposti elettrofisiologici per un buon controllo della risposta ventricolare media in corso di fibrillazione atriale, ma meno per una riconversione rapida a ritmo sinusale.

Ciò nonostante, in particolare per lo scarso effetto inotropo negativo che ne consente l'impiego anche in pazienti con importante cardiopatia, l'amiodarone è ampiamente usato nella pratica clinica per il trattamento della fibrillazione atriale.<sup>(100-104,111,122)</sup> Nello studio di Galve<sup>(102)</sup> l'efficacia del farmaco non è risultata significativamente diversa da quella del placebo, né come percentuale di ripristino del ritmo sinusale (68% vs 60%) né come tempo di cardioversione (328 minuto vs 332 minuti). Al contrario, nello studio di Vardas<sup>(101)</sup> l'amiodarone risultava significativamente più efficace del placebo (80% vs 40%). Nonostante le incertezze sulla sua reale efficacia nel ripristino del ritmo sinusale, l'amiodarone e.v. può essere considerato un ottimo farmaco nel trattamento della fibrillazione atriale in soggetti con importante cardiopatia; la sua riduzione della frequenza

Farmaci antiaritmici secondo la Classificazione di Vaughan Williams, modificata

TABELLA I

<b>Classe IA</b>
Disopiramide
Procainamide
Chinidina
<b>Classe IC</b>
Flecainide
Propafenone
<b>Classe II</b>
Betabloccanti
<b>Classe III</b>
Amiodarone
Dofetilide
Ibutilide
Sotalolo
<b>Classe IV</b>
Calcioantagonisti

ventricolare favorisce il miglioramento del compenso ed indirettamente anche il ripristino del ritmo sinusale. Sia nell'infarto miocardico acuto sia dopo interventi di cardiocirurgia viene considerato da molti autori come un farmaco di prima scelta. Gli importanti effetti collaterali del farmaco, prevalentemente extracardiaci, compaiono solo dopo un certo periodo di trattamento e destano quindi scarsa preoccupazione per il trattamento in acuto o per breve periodo; sono tuttavia segnalati casi gravi d'insufficienza epatica da amiodarone e.v.

Per quanto riguarda l'amiodarone per os,<sup>(105-107)</sup> questo è stato recentemente proposto sia nella cardioversione della fibrillazione atriale di recente insorgenza, sia nel tentativo di ripristino del ritmo sinusale dopo fallimento della terapia eseguita in prima istanza. L'amiodarone per os può quindi essere tenuto presente come eventuale seconda scelta terapeutica, in caso di fallimento della terapia convenzionale, o come pretrattamento al DC shock.

### Betabloccanti

I betabloccanti non presentano i presupposti d'azione elettrofisiologici per interrompere la fibrillazione. Dal punto di vista clinico è scarsa l'efficacia nel ripristino del ritmo sinusale. Possono essere tuttavia utili per il controllo della risposta ventricolare media, in particolare nei pazienti con ipertiroidismo o dopo by-pass aortocoronarico.

### Calcioantagonisti

I calcioantagonisti (verapamil e diltiazem) non presentano i presupposti d'azione elettrofisiologici per interrompere la fibrillazione atriale. Questi farmaci possono tuttavia essere molto utili per il controllo della risposta ventricolare media.

### Chinidina

La chinidina è impiegata da molti anni nella cardioversione della fibrillazione atriale. Somministrata per os è abbastanza efficace nel ripristino del ritmo sinusale,<sup>(108-114)</sup> con percentuali variabili dal 47% all'86%, superiori a quelle osservate con il sotalolo ed equivalenti a quelle osservate con l'amiodarone negli studi di confronto; il tempo medio di riconversione è superiore alle 6 ore.<sup>(108,115)</sup>

Il farmaco presenta tuttavia alcuni svantaggi che hanno portato alla riduzione del suo impiego con la comparsa di nuovi farmaci antiaritmici:

1. può essere somministrato solo per os e la sua efficacia è pertanto ritardata con prolungamento del tempo di ripristino del ritmo sinusale;
2. possiede un effetto vagolitico che si accompagna ad un aumento della risposta ventricolare media, spesso mal tollerata emodinamicamente, e richiede pertanto l'associazione di un altro farmaco con effetto depressivo sul nodo AV (digitale, verapamil o diltiazem, betabloccanti, da scegliere in base al quadro clinico di base);
3. è gravato da importanti effetti collaterali extracardiaci (prevalentemente gastroenterici) e proaritmici (2-4%), presenti fino a 48 ore dopo il ripristino del ritmo sinusale; di questi il più grave è la torsione di punta da allungamento del QT con possibili episodi sincopali.<sup>(116)</sup>

Una peculiarità positiva del farmaco è invece il suo scarso effetto inotropo negativo.

### Digitale

Ormai da decenni la digitale, pur non essendo un vero farmaco antiaritmico e non essendo pertanto citata nella classificazione di Vaughan Williams, è uno dei farmaci più impiegati nella pratica clinica nel trattamento della fibrillazione atriale. In realtà, il farmaco non ha un effetto elettrofisiologico sul tessuto atriale idoneo per il ripristino del ritmo sinusale. Vari studi controllati hanno dimostrato come la digitale non determini una percentuale di ripristino del ritmo sinusale superiore a quella del placebo nella fibrillazione atriale di recente insorgenza.<sup>(117-119)</sup> Ad esempio, nello studio DAAF,<sup>(118)</sup> in 239 pazienti con fibrillazione atriale di durata inferiore a sette giorni, la percentuale di ripristino del ritmo sinusale era del 51% in quelli trattati con digitale vs 46% del gruppo placebo. Il farmaco possiede invece un effetto sul nodo AV che può determinare una riduzione della risposta ventricolare media con un conseguente miglioramento del quadro clinico.<sup>(118-119)</sup>

L'indicazione all'impiego della digitale nel trattamento acuto della fibrillazione atriale è attualmente limitata ai casi con segni di scompenso cardiaco. In questi pazienti il miglioramento emodinamico indotto dal farmaco, legato all'effetto inotropo positivo ed alla ridu-

zione della risposta ventricolare, potrebbe forse favorire anche il ripristino del ritmo sinusale.

### *Flecainide*

La flecainide è un farmaco con effetto elettrofisiologico prevalente di depressione della velocità di conduzione a livello di tutte le strutture cardiache; il prolungamento del periodo refrattario è invece modesto. Negli ultimi anni sono comparsi in letteratura numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia della flecainide e.v. nell'ottenere il ripristino del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza.<sup>(108, 120-122,130,136)</sup> Il farmaco si è dimostrato superiore al placebo con percentuali di ripristino del ritmo sinusale del 57-78% vs 14-39%.

Gli effetti collaterali della flecainide sono generalmente modesti, prevalentemente extracardiaci: neurologici (vertigini, stordimento, cefalea), visivi (diplopia, scotomi, difficoltà d'accomodazione), nausea, stipsi, dolori addominali, ipotensione. In una percentuale minore di pazienti possono essere osservati effetti proaritmici: come per il propafenone, il più comune è la comparsa di flutter atriale con conduzione AV 2/1 o 1/1; raramente compaiono disturbi della conduzione seno-atriale e AV e tachicardia ventricolare sostenuta. Per l'effetto di depressione della velocità di conduzione a livello sotto-atriale, la flecainide è sconsigliabile nei pazienti con blocco di branca o blocco bifascicolare. Va infine segnalato l'effetto inotropo negativo, che ne controindica l'impiego in pazienti con depressa frazione d'eiezione.

Come il propafenone, la flecainide può essere considerato un farmaco di prima scelta nel trattamento della fibrillazione atriale di recente insorgenza in pazienti senza importante cardiopatia.

Per questo farmaco è stata anche testata l'efficacia per somministrazione orale,<sup>(99,123)</sup> con risultati positivi come riportato nel successivo paragrafo "pill-in-the-pocket".

### *Ibutilide*

L'ibutilide è un farmaco che prolunga il potenziale d'azione sia a livello atriale sia ventricolare, ed è privo d'effetto inotropo negativo anche in pazienti con sottostante cardiopatia. Il farmaco, per ora, è utilizzabile solo per via venosa e il suo impiego è quindi limitato all'interruzione degli episodi di fibrillazione e di

flutter atriale, senza possibilità d'impiego nella profilassi delle recidive. Nel confronto con il placebo, l'ibutilide è risultata estremamente efficace nell'interruzione della fibrillazione atriale, anche in pazienti con aritmia non di recente insorgenza (fino a 90 giorni), con percentuali del 34-47% vs 2-3%.<sup>(124,125)</sup> Questi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'ibutilide nel ripristino del ritmo sinusale con alcune caratteristiche che la differenziano da tutti i farmaci precedentemente usati:<sup>(124-128)</sup>

1. l'efficacia dell'ibutilide nel ripristino del ritmo sinusale è dimostrata non solo nella fibrillazione e nel flutter atriale di recente insorgenza (forme nelle quali è già prevedibile una percentuale di ripristino spontaneo), ma anche nelle aritmie atriali di durata medio-lunga (più settimane), nelle quali il placebo è generalmente inefficace;
2. l'efficacia del farmaco è confermata anche in pazienti con sottostante cardiopatia, anche di grado importante;
3. a differenza di tutti gli altri farmaci antiaritmici l'ibutilide è risultata più efficace nei pazienti con flutter atriale rispetto ai pazienti con fibrillazione atriale (38-63% nel flutter atriale vs 29-31% nella fibrillazione atriale).

Attualmente, l'ibutilide può essere considerato il farmaco più efficace, a nostra disposizione, per l'interruzione farmacologica del flutter atriale.

Gli effetti collaterali sono prevalentemente legati agli effetti elettrofisiologici del farmaco, con allungamento del potenziale d'azione.<sup>(129)</sup> La complicanza più grave è data dalla comparsa di torsione di punta (3-6%).<sup>(124,125)</sup> Per tale motivo il farmaco non deve essere somministrato a pazienti con QT allungato e non deve essere associato ad altri farmaci o a situazioni metaboliche che possano agire sul QT. Le complicanze avvengono generalmente nella prima ora dopo la somministrazione; è prudente tuttavia monitorare i pazienti per almeno 4 ore.

### *Propafenone*

Il propafenone è un farmaco con effetti elettrofisiologici simili a quelli della flecainide. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del propafenone e.v. nella cardioversione della fibrillazione atriale.<sup>(130-136)</sup> Il farmaco si è dimostrato superiore al placebo.

bo (percentuali di ripristino del ritmo sinusale del 41-91% vs 10-32%), ed equivalente alla flecainide negli studi di confronto. Effetti collaterali vengono segnalati in circa il 6% dei casi ma sono generalmente modesti, prevalentemente extracardiaci (sapore metallico, nausea, disturbi gastroenterici, ipotensione). In una percentuale minore di pazienti possono essere osservati effetti proaritmici. Il più comune è la comparsa di flutter atriale con conduzione AV 2/1 o 1/1; raramente sono stati osservati blocchi AV e tachicardia ventricolare sostenuta. Per l'effetto di depressione della velocità di conduzione a livello sotto-hissiano, il propafenone è sconsigliabile nei pazienti con blocco di branca o blocco bifascicolare. Va infine segnalato l'effetto inotropo negativo, che ne controindica l'impiego in pazienti con depressa frazione d'eiezione.

In base a queste evidenze il propafenone può esse-

re considerato, come la flecainide, un farmaco di prima scelta per il ripristino del ritmo sinusale nella fibrillazione atriale di recente insorgenza ed in assenza d'importante cardiopatia.

Recentemente è stata valutata per questo farmaco anche la possibilità di una strategia terapeutica basata su un carico orale,<sup>(99,109,134,137,138)</sup> con risultati positivi come riportato nel successivo paragrafo "pill-in-the-pocket".

### Sotalolo

La sua efficacia, sia e.v. sia per os, è modesta nel ripristino del ritmo sinusale nella fibrillazione atriale.<sup>(113,114,139)</sup> Il farmaco non può quindi essere considerato una scelta nella cardioversione della fibrillazione atriale.

Nella Tabella II sono riportate dosi e potenziali effetti avversi dei farmaci antiaritmici impiegati nella cardioversione della fibrillazione atriale.

**TABELLA II** Dosaggi consigliati e potenziali effetti collaterali dei farmaci antiaritmici utilizzati nella cardioversione della fibrillazione atriale

Sostanza	Via di somministrazione	Dosaggio	Potenziali effetti avversi maggiori
Chinidina	Os	0.75-1.50 gr/die in dosi divise ogni 6-12 h, usualmente insieme a un farmaco per rallentare la frequenza cardiaca	Prolungamento tratto QT, torsioni di punta, ipotensione, cinchonismo
Propafenone	Os E.V.	450-600 mg 2 mg/Kg in 10-20 min	Ipotensione, flutter atriale a rapida conduzione, scompenso cardiaco
Flecainide	Os E.V.	200-300 mg come singola dose 2 mg/Kg in 10-20 min (max 150 mg)	Ipotensione, flutter atriale a rapida conduzione, scompenso cardiaco
Amiodarone	Os  E.V	Carico con 600 mg/die per 2-3 sett. o 10 mg/kg per 10 giorni e successivamente 200 mg/die  5-7 mg/Kg in 60 min, seguiti da 15 mg/Kg in 24 ore	Ipotensione, bradicardia, allungamento tratto QT, torsioni di punta (rare), costipazione, flebiti (e.v.)
Ibutilide	E.V.	1 mg in 10 min; ripetere dopo 10 min 0.5-1 mg in 10 min se necessario	Prolungamento tratto QT, torsioni di punta



## Scelta terapeutica

### *Trattamento della fibrillazione atriale di recente insorgenza (<di 48 ore) in pazienti senza importante cardiopatia*

In questi pazienti i farmaci di prima scelta, per l'efficacia e gli scarsi effetti collaterali, sono il propafenone o la flecainide. L'ibutilide è generalmente più veloce nei tempi di conversione (1-2 ore) ma non è in percentuale più efficace del propafenone e della flecainide, e va somministrata solo per via endovenosa in monitoraggio costante, per la possibilità di torsioni di punta e/o fibrillazione ventricolare come complicanze.

La cardioversione elettrica viene consigliata come seconda scelta in caso d'inefficacia del trattamento farmacologico.

Una fibrillazione atriale insorta da meno di 48 ore spesso si riconverte a ritmo sinusale spontaneamente; è tuttavia opportuno procedere il più presto possibile alla sua cardioversione, senza attendere un ripristino spontaneo del ritmo sinusale, in quanto l'eventuale mancata cardioversione entro le 48 ore impone l'applicazione dei protocolli per la prevenzione del rischio tromboembolico.

### *Trattamento della fibrillazione atriale di non recente insorgenza (≥48 ore) o di durata non precisabile, in pazienti senza importante cardiopatia*

Tanto maggiore è la durata della fibrillazione atriale, tanto minore è l'efficacia dei farmaci per la sua cardioversione, per cui nessun farmaco ha un'indicazione di Classe I. In questi casi, abbastanza refrattari al trattamento farmacologico, come prima scelta possono essere impiegati il propafenone o la flecainide (per il maggior profilo di sicurezza) e, come seconda scelta, l'amiodarone o l'ibutilide.

La cardioversione elettrica viene consigliata come scelta alternativa o come seconda scelta in caso d'inefficacia della cardioversione farmacologica. Nei pazienti con fibrillazione atriale perdurante da oltre una settimana è preferibile usare la cardioversione elettrica come prima scelta, considerate le scarse probabilità d'efficacia dei farmaci antiaritmici.

### *Trattamento della fibrillazione atriale in pazienti con importante cardiopatia*

Nei pazienti con importante cardiopatia, in particolare se con segni di scompenso cardiaco, i farmaci di prima scelta per la cardioversione della fibrillazione atriale sono l'amiodarone e l'ibutilide, indipendentemente dalla durata dell'aritmia.

Nella scelta tra i due farmaci va ricordato come l'ibutilide presenti una maggiore efficacia nel ripristino del ritmo sinusale, mentre l'amiodarone presenta un superiore profilo di sicurezza.

In caso d'instabilità emodinamica è sempre preferibile la cardioversione elettrica; questa viene anche consigliata come seconda scelta in caso d'inefficacia della cardioversione farmacologica. In caso di fibrillazione atriale perdurante da oltre una settimana è preferibile usare la cardioversione elettrica come prima scelta viste le scarse probabilità d'efficacia dei farmaci antiaritmici.

### *Trattamento della fibrillazione atriale in pazienti con preeccitazione ventricolare*

In questa tipologia di pazienti l'infusione di farmaci antiaritmici può provocare effetti negativi legati ad una possibile regolarizzazione dell'attività atriale, senza che la sostanza interferisca sul rallentamento della conduzione attraverso la via anomala. Questa caratteristica elettrofisiologica, che è stata dimostrata ad esempio per l'amiodarone endovena, può portare ad un flutter atriale con conduzione 1:1 anterograda per la via anomala e conseguente bassa portata cardiaca acuta. L'impiego di farmaci per via endovenosa quali il propafenone e la flecainide, che ritardano la conduzione anterograda della via anomala, è la prima scelta e porta solitamente al ripristino del ritmo sinusale senza rischiare un arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare. Nei casi nei quali quest'aritmia si accompagna a bassa portata, naturalmente la cardioversione elettrica rimane la soluzione ideale.

### *Trattamento della fibrillazione atriale in pazienti con tireotossicosi*

Nei pazienti con fibrillazione atriale da tireotossicosi, l'aritmia tende generalmente a recidivare fino a correzione della patologia tiroidea. È pertanto inutile tentare subito il ripristino del ritmo sinusale; se la situazione emodinamica lo consente è preferibile limitarsi

al controllo della risposta ventricolare, usando preferibilmente i betabloccanti.

Nel caso si optasse per la cardioversione farmacologica è assolutamente controindicato l'impiego dell'amiodarone.

### Trattamento "pill-in-the-pocket" al di fuori dell'ospedale

Negli ultimi anni è stata riportata, in studi condotti in ospedale, una buona efficacia della flecainide e del propafenone, somministrati come carico orale in unica somministrazione (flecainide: 300 mg o 200 mg se il peso corporeo è <70 kg, propafenone 600 mg o 450 mg se il peso corporeo è <70 kg) nell'interruzione della fibrillazione atriale di recente insorgenza, unitamente ad una bassa incidenza d'effetti collaterali.

È stato condotto recentemente uno studio italiano multicentrico nel quale sono state indagate l'efficacia e la sicurezza del carico orale di flecainide o propafenone nell'interruzione della FA di recente insorgenza (<48 ore) in pazienti senza o con solo lieve cardiopatia.<sup>(99)</sup> Il carico orale di tali farmaci è stato testato la prima volta in ospedale (PS o reparto); se si dimostrava efficace (interruzione <6 ore senza rilevanti effetti collaterali), veniva poi prescritto alla dimissione. Sono stati trattati in ospedale 268 pazienti di cui 58 (22%) sono stati esclusi per inefficacia del farmaco o per comparsa d'effetti collaterali. I rimanenti 210 pazienti hanno accusato, durante un follow-up medio di 15 mesi, 618 episodi tachiaritmici dei quali il 94% sono stati interrotti in <6 ore con un tempo medio di 113±84 min. Nel 5% degli episodi vi è stato ricorso al PS che, in un terzo dei casi, è stato seguito da ricovero ospedaliero. Effetti collaterali non cardiaci sono stati riportati nel 7% dei pazienti; un paziente (0.7%) ha accusato una marcata accelerazione della frequenza cardiaca dopo assunzione del farmaco e nell'ECG registrato in PS era presente un flutter atriale con conduzione atrio-ventricolare 1:1. Durante il follow-up, il numero dei ricorsi al PS e dei ricoveri ospedalieri era diminuito del 90% rispetto all'anno precedente l'arruolamento. Questi risultati mostrano che il trattamento "pill-in-the-pocket" è efficace e sicuro, data la buona compliance dei pazienti, la bassa incidenza d'effetti collaterali e la drastica riduzione dei ricorsi al PS. Tuttavia, può essere utilizzato soltanto in soggetti di età ≤75 anni, senza o con solo lieve cardiopatia, con

accessi tachiaritmici sintomatici per cardiopalmo, ben tollerati emodinamicamente e non molto frequenti (mediamente ≤1 per mese). I pazienti devono assumere il farmaco 5 minuti dopo l'inizio del tipico cardiopalmo e rimanere a riposo (seduti o supini) fino all'interruzione della tachiaritmia o comunque per almeno 3-4 ore dopo l'assunzione del farmaco.

Il trattamento non è indicato qualora sussistano controindicazioni all'impiego della flecainide e del propafenone (cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica, cardiopatia ischemica, episodi di scompenso cardiaco, grave valvulopatia, disfunzione ventricolare sinistra, sindrome bradicardia-tachicardia, sindrome di Brugada o del QT lungo, cuore polmonare cronico, insufficienza epatica o renale, ipokaliemia) e quando il paziente sia in trattamento antiaritmico profilattico.

### Trattamento di altre particolari situazioni cliniche

- Pazienti con fibrillazione atriale post-intervento cardiocirurgico;
- Pazienti con fibrillazione atriale durante infarto miocardico acuto;
- Pazienti con fibrillazione atriale in corso di gravidanza.

Per queste tipologie di pazienti si rinvia al successivo paragrafo sulla prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale con farmaci antiaritmici.

## Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale

NB. Terapia antitrombotica quando raccomandata.

Vengono di seguito riportate le raccomandazioni per la conversione farmacologica a ritmo sinusale per pazienti con fibrillazione atriale di durata rispettivamente inferiore a 48 ore e ≥48 ore o di durata non precisabile, suddivise in base all'assenza o alla presenza di sottostante importante cardiopatia.

Fibrillazione atriale <48 ore	Raccomand.	Evid.
<i>Pazienti senza cardiopatia o con lieve cardiopatia</i>		
Propafenone	I	A
Flecainide	I	A
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIb	A
Chinidina	IIb	B

*Pazienti con cardiopatia*

Amiodarone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Chinidina	IIb	B
Propafenone	IIb	B
Flecainide	IIb	B

**Fibrillazione atriale  $\geq 48$  ore  
o di durata non precisabile**

Raccomand. Evid.

*Pazienti senza cardiopatia o con lieve cardiopatia*

Propafenone	IIa	A
Flecainide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Chinidina	IIb	B

*Pazienti con cardiopatia*

Amiodarone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Chinidina	IIb	B
Propafenone	IIb	B
Flecainide	IIb	B

## Conversione a ritmo sinusale: cardioversione elettrica

La cardioversione elettrica (CVE) rimane il metodo più efficace per l'interruzione della fibrillazione atriale, fino dalla sua introduzione nella pratica clinica, circa 40 anni or sono.<sup>(140,141)</sup> La cardioversione consiste nell'applicazione transtoracica di corrente continua, sincronizzata con l'attività intrinseca del cuore, al fine di evitare l'erogazione durante la fase vulnerabile del ciclo cardiaco.<sup>(142)</sup> Questa procedura è comunemente utilizzata per la terminazione della fibrillazione atriale e del flutter atriale.<sup>(143,144)</sup>

La possibilità d'interruzione della fibrillazione atriale mediante CVE, dipende dalla quantità di corrente che attraversa il miocardio atriale;<sup>(145,146)</sup> quest'ultima è influenzata dalla capacità dei condensatori del defibrillatore,<sup>(147-149)</sup> dalla forma d'onda di defibrillazione,<sup>(150-154)</sup> dalla forma<sup>(155-158)</sup> e dal posizionamento delle placche di defibrillazione,<sup>(157,159-161)</sup> dall'interfaccia tra le placche e la cute<sup>(155,158,162)</sup> e dall'impedenza transtoracica.<sup>(155,163)</sup>

L'impedenza transtoracica è più bassa utilizzando le tradizionali placche metalliche associate a pasta conduttrice,<sup>(162)</sup> rispetto alle placche adesive monouso;<sup>(158)</sup> queste ultime, però, consentono il posizionamento in

siti alternativi rispetto alla posizione standard antero-laterale, praticamente d'obbligo con le placche metalliche.

Il posizionamento delle placche in sede antero-posteriore (regione infra-clavicolare destra-apice della scapola sinistra) è più efficace del posizionamento standard antero-laterale (margine sternale destro - apice ventricolare).<sup>(159-161)</sup>

In caso d'utilizzo di un apparecchio con forma d'onda monofasica, l'erogazione di un primo shock d'energia non superiore a 100 Joules è in genere poco efficace;<sup>(145,146,164)</sup> pertanto, è raccomandato un primo shock di almeno 200 J o più.<sup>(145-147,163,164)</sup> Anche se è desiderabile utilizzare l'energia più bassa possibile per ottenere la cardioversione al fine di evitare effetti deleteri sul miocardio<sup>(165)</sup> o sull'emodinamica cardiaca,<sup>(166)</sup> è ragionevole erogare un primo shock di almeno 200 J per ridurre il numero totale di shock erogati. Se l'aritmia non viene interrotta si incrementa l'energia di shock fino al massimo dell'energia erogabile dal defibrillatore.<sup>(145-147)</sup>

Gli apparecchi che utilizzano una forma d'onda bifasica richiedono energie di cardioversione più basse rispetto alla forma d'onda monofasica.<sup>(159-161)</sup> Un primo shock di 75-100 J è ragionevole per una fibrillazione atriale di insorgenza recente (<48 ore), mentre per aritmie di durata maggiore è consigliato un primo shock di 100-150 J.<sup>(167)</sup>

La cardioversione viene eseguita con il paziente a digiuno e sottoposto ad adeguata anestesia. Anestetici a breve emivita (propofol, midazolam) sono da preferirsi perché i pazienti che vengono sottoposti a cardioversione elettrica possono essere buoni candidati alla gestione in day-hospital.<sup>(168)</sup>

L'efficacia della CVE della fibrillazione atriale è influenzata anche da diversi parametri clinici, quali la presenza di cardiopatia,<sup>(169,170)</sup> la durata dell'aritmia<sup>(150, 159,169,170)</sup> o le dimensioni atriali sinistre.<sup>(171)</sup> Tuttavia, non sono, in assoluto, identificabili variabili cliniche che di per sè possano precludere il ripristino del ritmo sinusale mediante la CVE.

L'insuccesso tecnico della CVE è determinato dall'impossibilità di ottenere l'interruzione dell'aritmia per almeno un ciclo cardiaco e deve essere differenziato dall'insuccesso clinico nel quale, dopo una cardioversione tecnicamente efficace, si assiste ad un'immediata (entro pochi minuti) o precoce (entro 1-2 giorni) reci-

diva dell'aritmia. È stato dimostrato che solo il 4% dell'energia erogata raggiunge il miocardio durante una cardioversione transtoracica.<sup>(172)</sup> La CVE interna a bassa energia, superando questa limitazione, è stata proposta quale strategia alternativa in caso di fallimento della cardioversione transtoracica.<sup>(173-175)</sup> Tuttavia, è una tecnica invasiva, che richiede il posizionamento di cateteri all'interno delle strutture cardiache in un momento in cui il paziente è anticoagulato, ed è costosa. Per queste ragioni e per l'elevata efficacia della CVE con onda bifasica, la cardioversione interna dovrebbe essere utilizzata solo in una percentuale molto bassa di pazienti con indicazione a ripristino del ritmo sinusale mediante shock elettrico.<sup>(150-154)</sup> Per la stessa ragione, anche la cardioversione transesofagea<sup>(176)</sup> ha indicazioni estremamente limitate.

Il successo clinico della CVE della fibrillazione atriale, misurato 3 giorni dopo la procedura in 100 pazienti consecutivi, era dell'86%.<sup>(177)</sup> La percentuale aumenta con lo shock bifasico al 98-100%.<sup>(178)</sup> Sebbene i farmaci antiaritmici siano spesso usati in associazione con la CVE, il loro ruolo rimane dibattuto. L'efficacia della chinidina e della procainamide è tutt'ora controversa.<sup>(179-181)</sup> La flecainide ha dimostrato di elevare la soglia di defibrillazione;<sup>(182)</sup> il propafenone, invece, è in grado di ridurre le recidive precoci (entro 48 ore), riducendo la complessità del trigger extrasistolico post-cardioversione.<sup>(183)</sup> Il sotalolo ha dimostrato di ridurre l'energia necessaria per la cardioversione<sup>(184,185)</sup> e di ridurre anche le recidive immediate con un'azione di riduzione del trigger extrasistolico.<sup>(186)</sup> L'amiodarone ha differenti effetti dipendenti dalla diversa via di somministrazione: mediante somministrazione orale prolungata aumenta l'efficacia tecnica della cardioversione<sup>(187,188)</sup> e ne previene le recidive<sup>(187)</sup> mentre, se somministrato acutamente per via endovenosa prima della cardioversione, aumenta l'incidenza d'aritmie lente.<sup>(188)</sup>

Un'ulteriore opzione per incrementare il successo tecnico della CVE consiste nella somministrazione d'ibutilide endovena (1 mg) prima dell'erogazione dello shock. Questa strategia abbassa la soglia di defibrillazione che, a sua volta, facilita la cardioversione. Un recente studio ha dimostrato che con questa strategia è possibile raggiungere il 100% di successo pur utilizzando la defibrillazione monofasica.<sup>(189)</sup> Tuttavia, l'utilizzo di routine di questa strategia è limitato dal rischio di tor-

sione di punta che può raggiungere il 3% dei pazienti trattati ed è particolarmente rappresentato in quelli con funzione sistolica severamente depressa (<20%).

I dati riguardanti l'utilizzo dei calcioantagonisti non-diidropiridinici somministrati per os, sono ancora più discutibili: non aumentano l'efficacia della cardioversione e il loro ruolo nella prevenzione delle recidive precoci è controverso.<sup>(190-196)</sup> In un unico studio, il verapamil somministrato acutamente endovena era in grado di prevenire la recidiva immediata di fibrillazione atriale nel 47% dei pazienti nei quali l'aritmia era consecutivamente recidivata tre volte dopo cardioversione efficace.<sup>(197)</sup>

La terapia profilattica per prevenire le recidive precoci deve essere valutata individualmente per ciascun paziente. Il pretrattamento antiaritmico è raccomandato in caso di recidiva (in particolare recidiva precoce), prima di un secondo tentativo di cardioversione. Nei pazienti molto sintomatici, la CVE seriata, se non frequentemente ripetuta, può essere considerata una valida strategia di controllo del ritmo.

La cardioversione dei pazienti portatori di pacemaker è sicura se vengono osservate alcune semplici regole di gestione. Le placche devono essere posizionate lontano dal device e l'asse d'ideale congiunzione delle placche deve risultare ortogonale rispetto all'asse longitudinale degli elettrocateri del device; per questa ragione la posizione antero-posteriore deve essere preferita. Il device deve essere interrogato prima e dopo la procedura al fine di verificarne l'appropriato funzionamento.

I rischi della CVE sono essenzialmente legati alle complicanze emboliche ed alla possibilità di sviluppo di aritmie cardiache. Differenti aritmie possono manifestarsi dopo cardioversione,<sup>(198)</sup> ad esempio tachicardia o fibrillazione ventricolare possono verificarsi in caso d'ipokaliemia o intossicazione digitalica.<sup>(199,200)</sup> La presenza di una frequenza ventricolare lenta durante fibrillazione atriale, in assenza di terapia modulante il nodo atrioventricolare, può sottendere un disturbo di conduzione e il paziente deve essere, in questo senso, valutato prima della procedura di cardioversione al fine di evitare bradicardia sintomatica.<sup>(175)</sup> Talora può essere osservato all'ECG un transitorio sopraslivellamento del tratto ST dopo la cardioversione e i livelli ematici di CPK-MB possono dimostrarsi elevati<sup>(165,201)</sup> anche in assenza di apparente danno miocardico. Il movimento

degli enzimi di necrosi cardiaca non è stato dimostrato con l'utilizzo della forma d'onda bifasica.<sup>(202)</sup>

## Raccomandazioni per la cardioversione elettrica della fibrillazione atriale

NB. Terapia antitrombotica quando raccomandata.

### Classe I

1. Pazienti con fibrillazione atriale persistente associata a grave compromissione emodinamica, quando si ritenga l'aritmia la causa scatenante e/o aggravante della condizione clinica, per la quale si supponga o si accerti una scarsa risposta alla cardioversione farmacologica o per la quale la stessa non si ritenga appropriata (livello di evidenza C).
2. Pazienti con fibrillazione atriale persistente di durata superiore ai sette giorni, nei quali si ritenga indicato il ripristino del ritmo sinusale (livello di evidenza B).

### Classe IIa

1. Pazienti con fibrillazione atriale persistente di durata inferiore a sette giorni, in alternativa al trattamento farmacologico (livello di evidenza C).
2. Pazienti senza compromissione emodinamica ma con frequenza cardiaca particolarmente elevata, gravemente sintomatici (es. WPW) (livello di evidenza C).
3. Pazienti in trattamento cronico con farmaci antiaritmici (livello di evidenza C).

## Profilassi delle recidive: i farmaci antiaritmici

### Profilassi farmacologica antiaritmica

Qualora si opti per il mantenimento del ritmo sinusale, l'approccio di prima scelta è rappresentato dai farmaci antiaritmici. La loro modalità d'utilizzo, dipende prevalentemente dalla presentazione clinica della fibrillazione atriale. Nei soggetti con accessi rari di fibrillazione atriale, ben tollerati emodinamicamente e di durata molto breve (poche ore), non è generalmente indicato alcun trattamento antiaritmico. Qualora, in soggetti

senza o con solo lieve cardiopatia, gli accessi non siano molto frequenti (mediamente  $\leq 1$  al mese), ben tollerati emodinamicamente ma sufficientemente prolungati da richiedere il ricorso al PS, il trattamento "pill-in-the-pocket" appare adeguato. Quando, invece, gli accessi tachiaritmici sono frequenti e/o mal tollerati emodinamicamente, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla profilassi farmacologica antiaritmica. A tal scopo disponiamo in Italia dei seguenti farmaci: amiodarone, betabloccanti, chinidina, disopiramide, flecainide, propafenone, sotalolo.

### Amiodarone

L'amiodarone appare il farmaco antiaritmico più efficace. Infatti si è rivelato superiore, oltre che al placebo, alla chinidina, al propafenone e al sotalolo.<sup>(111,203-205)</sup> Si è mostrato efficace ad un anno, in grado cioè di prevenire completamente recidive sintomatiche di fibrillazione atriale in circa il 70% dei pazienti, nello studio CTAF<sup>(54)</sup> e in circa il 60% nel *drug substudy* dell'AFFIRM.<sup>(206)</sup> Potendo indurre effetti collaterali extracardiaci, nella maggior parte delle situazioni cliniche è considerato farmaco di seconda scelta. L'utilizzo di un basso dosaggio (200 mg al dì per 5-7 giorni la settimana) riduce comunque notevolmente l'incidenza di tali effetti.<sup>(203)</sup> Non deprimendo la contrattilità miocardica e inducendo solo raramente rilevanti effetti proaritmici, nonostante l'allungamento dell'intervallo QT, appare il farmaco di prima scelta nei pazienti con disfunzione sistolica, con scompenso cardiaco, o comunque con una cardiopatia grave, ed in quelli con pregresso infarto miocardico.

### Betabloccanti

I betabloccanti sono stati poco indagati nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale e non sono considerati farmaci antiaritmici in senso stretto. In uno studio controllato con placebo, condotto in pazienti con frequenti accessi di fibrillazione atriale, è emerso che il metoprololo al dosaggio di 200 mg/die riduce leggermente ma significativamente l'incidenza delle recidive durante un follow-up di 6 mesi (60% vs 49%).<sup>(207)</sup> In un altro studio è emersa un'efficacia simile dell'atenololo (50 mg/die) e del sotalolo (160 mg/die), ma la casistica (47 pazienti) è troppo esigua per trarre conclusioni.<sup>(208)</sup> Al momento, i betabloccanti non appaiono pro-

ponibili su larga scala per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale, ma appaiono indicati in particolari situazioni cliniche, che verranno successivamente prese in esame.

### Chinidina

La chinidina rappresenta il più vecchio farmaco antiaritmico; è stata valutata prevalentemente in studi non randomizzati; tuttavia, si è rivelata superiore al non trattamento;<sup>(203)</sup> recidive sintomatiche ad un anno sono state infatti riportate nei 50% dei pazienti trattati e nel 75% di quelli non trattati. La sua efficacia appare simile a quella del sotalolo, della flecainide e del propafenone.<sup>(210-213)</sup> Non riduce la frequenza cardiaca in corso di fibrillazione atriale per un'azione anticolinergica. In una metanalisi è emerso che la chinidina induce un aumento della mortalità rispetto al non trattamento (2.9% vs 8%), verosimilmente in rapporto ad un eccesso di morti improvvise per marcato prolungamento dell'intervallo QT.<sup>(209)</sup> Tale aumento di mortalità appare comunque circoscritto ad una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco.<sup>(214)</sup> nei quali il farmaco è ovviamente controindicato. In uno studio recente è emersa una superiorità della chinidina associata al verapamil rispetto al sotalolo, con una riduzione significativa degli episodi di fibrillazione atriale persistente durante un follow-up di circa 2 anni.<sup>(215)</sup>

### Disopiramide

La disopiramide possiede, come la chinidina, un effetto vagolitico. L'efficacia di tale farmaco è stata indagata in piccoli studi randomizzati e si è rivelata superiore a quella del placebo e simile a quella del propafenone, con un'assenza di recidive sintomatiche ad un anno in circa il 50% dei pazienti.<sup>(216,217)</sup> La disopiramide non appare indicata nei soggetti con cardiopatia ischemica per i possibili effetti proaritmici, né in quelli con disfunzione sistolica o comunque con grave cardiopatia e nei pazienti con gravi turbe della eccitoconduzione, per i suoi effetti inotropi e cronotropi negativi.<sup>(216-218)</sup>

### Flecainide

La flecainide, che possiede anch'essa un blando effetto anticolinergico,<sup>(219)</sup> ha mostrato un'efficacia superiore al placebo (percentuali di successo del 31-61% vs 7-39%) ed alla chinidina.<sup>(210,212,220-222)</sup> Tale far-

maco ha indotto un aumento della mortalità improvvisa, molto verosimilmente per gravi proaritmie ventricolari, nei pazienti con pregresso infarto miocardico;<sup>(223)</sup> è pertanto controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica ed anche in quelli con disfunzione sistolica e con gravi turbe della eccitoconduzione, per la sua azione inotropa e cronotropica negativa. Rimane, pertanto, un farmaco di prima scelta nei soggetti senza o con lieve cardiopatia, nei quali non appare responsabile d'effetti proaritmici, come evidenziato in una recente metanalisi.<sup>(224)</sup>

### Propafenone

Il propafenone ha un'efficacia superiore al placebo e simile a quella del sotalolo e della disopiramide, essendo efficace ad un anno nel 30-50% dei pazienti.<sup>(225-228)</sup> È controindicato in pazienti con cardiopatia ischemica, con disfunzione ventricolare sinistra e con gravi turbe della eccitoconduzione.

### Sotalolo

Il sotalolo ha una doppia azione, betabloccante ed antiaritmica. La sua efficacia è superiore al placebo e simile a quella del propafenone e della chinidina.<sup>(211,229,230)</sup> Trova indicazione nei pazienti con cardiopatia ischemica, nei quali ha un'efficacia simile a quella dell'amiodarone,<sup>(231)</sup> ma non è stato sufficientemente indagato in quelli con disfunzione sistolica. Presenta il vantaggio di rallentare la frequenza cardiaca in corso di fibrillazione atriale.<sup>(232)</sup> Prolunga l'intervallo QT, soprattutto in soggetti con disfunzione sistolica o con grave cardiopatia nei quali può indurre torsioni di punta.

Va segnalato infine che la *digitale* pur essendo ancora usata a tale scopo, non è utile nella prevenzione degli accessi di fibrillazione atriale parossistica,<sup>(233)</sup> ma serve soltanto a rallentare la frequenza cardiaca a riposo in pazienti con fibrillazione atriale cronica.

I dosaggi dei farmaci utilizzati per il mantenimento del ritmo sinusale ed i loro possibili effetti collaterali sono riportati nella Tabella III.

### Scelta terapeutica

Questi dati evidenziano, pertanto, che l'amiodarone rappresenta il farmaco antiaritmico più efficace, pre-

**TABELLA III** Dosaggi consigliati e potenziali effetti collaterali dei farmaci antiaritmici utilizzati per la profilassi farmacologica delle recidive di fibrillazione atriale

Farmaco	Dosaggio	Potenziali effetti collaterali
Amiodarone	400 mg per i primi 30 giorni o 600 mg per i primi 20 giorni poi 200 mg al dì; oppure, 10 mg/kg per 10 giorni e successivamente 200 mg/al dì	Iper- o ipotiroidismo, fibrosi polmonare, neuropatie, tossicità epatica, fotosensibilità, microdepositi corneali, disturbi gastrointestinali, tremori, bradicardia, torsioni di punta (molto rare)
Chinidina	500-750 mg al dì (idrochinidina)	Disturbi gastrointestinali, tossicità epatica, tinnio, vertigini, torsioni di punta
Disopiramide	200-600 mg al dì	Glaucoma, disturbi della minzione, secchezza delle fauci, stipsi, torsioni di punta, scompenso cardiaco
Flecainide	100-300 mg al dì	Vertigini, disturbi gastrointestinali, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Propafenone	450-900 mg al dì oppure 650-850 mg al dì in formulazione a rilascio ritardato	Anoressia, senso di gonfiore gastrico, sapore amaro, vertigini, irrequietezza, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Sotalolo	160-320 mg al dì	Bradycardia, astenia, broncospasmo, ipotensione, torsioni di punta, scompenso cardiaco

venendo le recidive sintomatiche di fibrillazione atriale ad un anno, mediamente in circa il 70% dei pazienti, mentre gli altri farmaci antiaritmici hanno un'azione simile dimostrando un'efficacia ad un anno nel 40-50% dei pazienti. La più importante implicazione clinica di tali risultati è che una recidiva tachiaritmica non rappresenta di per sé motivo per sostituire un farmaco antiaritmico; occorre valutare non una singola recidiva ma una diminuzione più o meno consistente delle recidive stesse.

Prima di iniziare un trattamento antiaritmico, occorre sempre trattare al meglio la cardiopatia di fondo, qualora presente; pur in assenza di studi con tale end-point, è altamente probabile che un adeguato trattamento di una cardiopatia ischemica, ipertensiva o d'altra natura possa contribuire a ridurre le recidive di fibrillazione atriale. In rari casi gli accessi di fibrillazione atriale sono in rapporto ad un trigger chiaramente individuabile come un'affezione gastroenterica acuta, un pasto abbondante, un abuso d'alcool (holiday heart syndrome), un'ipopotassiemia, uno sforzo fisico strenuo ecc. In tali circostanze il primo intervento consiste nel consiglio di

evitare, nei limiti del possibile, il trigger responsabile dell'accesso tachiaritmico. È stato recentemente dimostrato che anche atteggiamenti ostili ed accessi di rabbia rappresentano un trigger per l'insorgenza di fibrillazione atriale.<sup>(234)</sup> La letteratura non offre dati su quale comportamento tenere *dopo* il primo accesso di fibrillazione atriale, non essendovi studi prospettici che abbiano indagato il decorso della tachiaritmia a partire dal primo episodio. L'esperienza clinica insegna comunque che in alcuni pazienti, recidive tachiaritmiche si osservano in tempi brevi; in altri, invece, tali recidive compaiono dopo anni o, addirittura, il primo episodio può rimanere isolato. Sulla base di queste considerazioni non appare opportuno iniziare un trattamento profilattico antiaritmico dopo il primo episodio di fibrillazione atriale, a meno che non abbia indotto una grave compromissione emodinamica, oppure insorga nel contesto di una stenosi mitralica o tricuspidalica o comunque in presenza di atri molto dilatati. Se un paziente presenta invece recidive tachiaritmiche, la scelta del farmaco deve essere il più possibile individualizzata sulle sue caratteristiche cliniche.

Sulla base dei risultati sopra riportati sugli effetti dei singoli farmaci antiaritmici, nei pazienti con **fibrillazione atriale idiopatica**, senza cioè segni di cardiopatia organica o con solo lieve cardiopatia, i farmaci di prima scelta appaiono la flecainide, il propafenone oppure il sotalolo. Altri, quali la chinidina e la disopiramide e soprattutto l'amiodarone appaiono farmaci di seconda scelta in caso d'inefficacia dei primi. Nei soggetti con un'elevata frequenza sinusale il farmaco di prima scelta appare il sotalolo.

Qualora gli accessi tachiaritmici compaiano soltanto di notte o dopo i pasti, cioè verosimilmente in rapporto ad un ipertono vagale, i farmaci di prima scelta appaiono quelli ad azione vagolitica quali la flecainide, la chinidina o la disopiramide;<sup>(219,235,236)</sup> in caso d'inefficacia si può ricorrere all'amiodarone.

Quando la fibrillazione atriale compare durante sforzo o durante una forte emozione, quando cioè appare fortemente facilitata da uno stato ipercatecolaminergico, il farmaco di prima scelta è il sotalolo od un altro betabloccante.

Nei pazienti con **cardiopatia ipertensiva** i farmaci di prima scelta appaiono la flecainide, il propafenone ed il sotalolo; tuttavia, non è opportuno somministrare tali farmaci in presenza di marcata ipertrofia ventricolare sinistra (parete posteriore  $\geq 1.5$  cm) per il rischio di proaritmie ventricolari. Nei pazienti con marcata ipertrofia ventricolare sinistra o con grave patologia valvolare, il farmaco di prima scelta è l'amiodarone che, pur prolungando più o meno l'intervallo QT, appare responsabile solo eccezionalmente d'effetti proaritmici.

Nei pazienti con **cardiopatia ischemica** i betabloccanti, se non controindicati, devono essere sempre somministrati, ma non sono particolarmente efficaci nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale.<sup>(207)</sup> I farmaci di prima scelta sono il sotalolo ad esclusione dei pazienti con disfunzione sistolica, nei quali tale farmaco non è stato sufficientemente indagato, e l'amiodarone. Nei pazienti con episodi di scompenso cardio-circolatorio, cioè in una situazione clinica nella quale i vari farmaci antiaritmici possono indurre un peggioramento della funzione di pompa e/o gravi proaritmie ventricolari, il farmaco di prima scelta è l'amiodarone.

Nei pazienti con episodi di fibrillazione atriale nel contesto di una **sindrome di WPW** il trattamento di prima scelta è rappresentato dall'ablazione transcate-

tere. Nei rari casi in cui tale procedura fallisca oppure sia rifiutata dal paziente si può ricorrere alla flecainide o al propafenone che rallentano la velocità di conduzione e prolungano il periodo refrattario nel by-pass atrio-ventricolare. Nei pazienti con tale sindrome sono decisamente controindicati i farmaci che rallentano soltanto la conduzione nel nodo atrio-ventricolare, quali i calcioantagonisti, la digitale ed i betabloccanti, in quanto aumentano la conduzione occulta in tale nodo e facilitano pertanto la conduzione dagli atri ai ventricoli attraverso il by-pass, con conseguente marcato aumento della frequenza cardiaca in corso di fibrillazione atriale. L'indicazione ai vari farmaci antiaritmici nelle diverse situazioni cliniche è riportata nella Tabella IV, a pagina seguente.

Sull'utilizzo dei farmaci antiaritmici in associazione non disponiamo di dati consistenti e pertanto le associazioni di tali farmaci non possono rappresentare un'indicazione corrente.

#### *Dove iniziare la somministrazione di un farmaco antiaritmico*

In linea di massima, la somministrazione di un farmaco antiaritmico può essere iniziata al di fuori dell'ospedale; i contributi su questo specifico problema sono peraltro molto modesti. La complicanza più temibile è la comparsa di proaritmie ventricolari che si osservano prevalentemente nei primi giorni di trattamento.<sup>(237)</sup> Tuttavia, in un recente sottostudio dell'AFFIRM, è emerso che quando tali farmaci sono utilizzati correttamente, scelti cioè, come sopra riferito, sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, l'incidenza di proaritmie ventricolari è estremamente bassa.<sup>(238)</sup> I soggetti più a rischio di tali proaritmie sono quelli d'età molto avanzata oppure con episodi di scompenso cardiaco, con QT lungo o con turbe della eccitoconduzione (bradicardia sinusale, intervallo PR prolungato, blocco di branca sinistra o bifascicolare).<sup>(237-239)</sup> In questi soggetti appare opportuno iniziare il trattamento in ospedale; qualora venga iniziato a domicilio occorrono controlli ravvicinati nel primo periodo di trattamento. Altri fattori che possono predisporre all'insorgenza di proaritmie atriali o ventricolari sono la disfunzione ventricolare sinistra, la marcata ipertrofia ventricolare, l'ipokaliemia, l'insufficienza renale; in presenza di tali fattori occorre valutare caso per caso dove iniziare il trattamento.



**TABELLA IV** Farmaci di prima scelta per la profilassi farmacologica della fibrillazione atriale ricorrente in base alle caratteristiche cliniche del paziente

Farmaco di prima scelta	
Pazienti senza o con solo lieve cardiopatia	Flecainide o propafenone
Pazienti con ipertensione arteriosa senza importante ipertrofia ventricolare sinistra	Flecainide, propafenone o sotalolo
Pazienti con importante ipertrofia ventricolare sinistra	Amiodarone
Pazienti con grave valvulopatia	Amiodarone
Pazienti con cardiopatia ischemica	Sotalolo o amiodarone
Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiocircolatorio	Amiodarone
Pazienti con fibrillazione atriale vago-mediata	Flecainide, chinidina o disopiramide
Pazienti con fibrillazione atriale simpatico-mediata	Sotalolo o betabloccante
Pazienti con sindrome di WPW (in caso di rifiuto o di fallimento dell'ablazione)	Flecainide o propafenone

#### *Pazienti con fibrillazione atriale post-intervento cardiocirurgico*

L'incidenza di fibrillazione atriale è stata indagata dopo intervento cardiocirurgico ed appare piuttosto elevata, variando nella maggior parte degli studi fra il 20% ed il 40%.<sup>(240)</sup> Quali fattori predisponenti, sono stati individuati l'età avanzata, una storia di fibrillazione atriale ricorrente, un intervento per valvulopatia, l'ingrandimento atriale sinistro, il cuore polmonare cronico e il non uso di betabloccanti.<sup>(241-245)</sup> Questi ultimi dovrebbero sempre essere somministrati prima e dopo l'intervento cardiocirurgico al fine di ridurre l'incidenza della tachiaritmia. Altri farmaci che si sono dimostrati efficaci nella prevenzione della fibrillazione atriale dopo intervento di cardiocirurgia, sono il sotalolo e l'amiodarone, iniziati prima dell'intervento.

La fibrillazione atriale compare nei primi giorni dopo l'intervento, soprattutto nei primi due, e spesso si risolve spontaneamente; in caso contrario è opportuno convertire il paziente a ritmo sinusale farmacologicamente, utilizzando l'amiodarone o l'ibutilide e.v. e, in caso di fallimento, il DC-shock.<sup>(103,246,247)</sup> Quest'ultimo va sempre utilizzato qualora la tachiaritmia induca un deterioramento emodinamico.

L'incidenza di recidive di fibrillazione atriale dopo la dimissione è stata pochissimo indagata. I pochi dati disponibili suggeriscono che le recidive siano piuttosto

frequenti nel primo mese dopo l'intervento (12-34%) e diventino poi rare, essendo state osservate nei mesi successivi soltanto nel 2-5% dei pazienti.<sup>(248-251)</sup> Pur in assenza di trial sul trattamento post-dimissione delle recidive, appare ragionevole somministrare un farmaco antiaritmico ai pazienti con storia di fibrillazione atriale ricorrente preintervento, mentre, in quelli senza tale storia, appare indicato un trattamento limitato ad un paio di mesi, a meno che in tale periodo non compaiano recidive.

#### *Pazienti con fibrillazione atriale durante infarto miocardico acuto*

In era trombolitica, l'incidenza della fibrillazione atriale in corso d'infarto miocardico acuto è di circa il 10% e circa la metà dei pazienti ha una storia di fibrillazione atriale prima dell'evento acuto.<sup>(252,253)</sup> In un quarto dei pazienti la fibrillazione atriale è presente all'ingresso in ospedale; nei rimanenti compare durante il ricovero.<sup>(254)</sup> La fibrillazione atriale in corso d'infarto miocardico si associa ad un'età più avanzata, ad una maggior compromissione cardiaca, espressa da una frazione d'eiezione più bassa, e da una classe Killip più alta, a precedenti episodi infartuali, al diabete e a storia d'ipertensione arteriosa.<sup>(252,254-256)</sup> Vi sono dati contrastanti sull'incidenza di stroke; in alcuni studi tale incidenza è risultata più elevata nei pazienti con fibrillazione

atriale rispetto a quelli in ritmo sinusale,<sup>(254)</sup> mentre in altri non è emersa una differenza significativa.<sup>(256)</sup> La durata del ricovero è più prolungata nei pazienti con fibrillazione atriale.<sup>(254)</sup> La fibrillazione atriale sembra rappresentare un predittore indipendente di mortalità sia ospedaliera sia a lungo termine.<sup>(252,254-256)</sup> In un recente trial è emerso che la fibrillazione atriale rappresenta un predittore indipendente di mortalità anche nei pazienti con infarto non-Q e con angina instabile.<sup>(257)</sup> L'angioplastica primaria non modifica il significato prognostico della fibrillazione atriale in corso d'infarto.<sup>(258)</sup> Il trattamento della fibrillazione atriale associata all'infarto miocardico è stato pochissimo indagato. Se la tachiaritmia è cronica, ci si limita a rallentare la frequenza cardiaca; se invece è di recente insorgenza, il farmaco più indicato appare l'amiodarone e.v. È opportuno dimettere il paziente in ritmo sinusale. Stranamente, non è mai stata indagata l'incidenza delle recidive di fibrillazione atriale nei pazienti che accusano tale tachiaritmia in corso di infarto miocardico acuto; l'esperienza clinica insegna comunque che il decorso è estremamente variabile, in quanto alcuni soggetti sviluppano recidive tachiaritmiche nel primo mese post-dimissione, mentre in altri non si osservano recidive nel corso degli anni. Appare pertanto opportuno non prescrivere alcun farmaco antiaritmico alla dimissione nei pazienti senza storia di fibrillazione atriale prima dell'evento acuto; si può iniziare eventualmente tale trattamento se compaiono recidive dopo la dimissione.

### *Fibrillazione atriale in corso di gravidanza*

La fibrillazione atriale rappresenta un'evenienza rara in corso di gravidanza e si osserva quasi esclusivamente in soggetti con valvulopatia mitralica, con cardiopatia congenita o con ipertiroidismo.<sup>(259-262)</sup> Qualora la tachiaritmia presenti una frequenza cardiaca molto elevata, può avere conseguenze emodinamiche rilevanti sia per la madre sia per il feto. La frequenza cardiaca può essere controllata con i betabloccanti, la digitale od i calcioantagonisti.<sup>(263-265)</sup> I farmaci antiaritmici attraversano la barriera placentare e dovrebbero essere pertanto evitati. In alcuni piccoli studi sono stati utilizzati con successo, per la cardioversione a ritmo sinusale, la chinidina, la flecainide, il sotalolo o l'amiodarone,<sup>(260-270)</sup> ma non è possibile trarre conclusioni certe sul loro utilizzo. In caso di marcata compromissione emodinami-

ca si può ricorrere al DC-shock che non comporta un rischio di compromissione fetale;<sup>(271)</sup> se non è presente compromissione emodinamica, appare opportuno limitarsi a controllare la frequenza cardiaca e demandare la cardioversione a dopo il parto.

### **Criteri generali per il mantenimento del ritmo sinusale con farmaci antiaritmici**

Lo scopo è quello di migliorare la qualità di vita.

- Trattare al meglio la cardiopatia di fondo, qualora presente.
- Correggere un'eventuale causa reversibile (es. ipertiroidismo) o consigliare al paziente di evitare, nei limiti del possibile, i trigger nei rari casi in cui appaiono presenti (es. abuso di alcool o di cibo ecc.).
- In presenza di rari episodi di fibrillazione atriale, che non compromettono la qualità di vita e di breve durata (poche ore), può non essere indicato alcun trattamento antiaritmico.
- Dopo il primo episodio di fibrillazione atriale non vanno generalmente somministrati farmaci antiaritmici, a meno che la tachiaritmia non abbia indotto un deterioramento emodinamico.
- Nei pazienti con episodi di fibrillazione atriale frequenti e/o che compromettono la qualità di vita, è generalmente indicato un trattamento profilattico antiaritmico. Per la scelta e la posologia del farmaco occorre valutare attentamente le condizioni cliniche del paziente e il peso corporeo.
- La recidiva di fibrillazione atriale non rappresenta di per sé motivo per la sostituzione del farmaco antiaritmico; occorre valutare se tale farmaco ha indotto una diminuzione più o meno consistente delle recidive stesse ed eventualmente prendere in considerazione un aumento della posologia.
- Un trattamento antiaritmico può essere iniziato al di fuori dell'ospedale, salvo condizioni in cui sia necessario un attento monitoraggio per il rischio di gravi proaritmie o effetti collaterali.

## Raccomandazioni per la profilassi farmacologica antiaritmica della fibrillazione atriale

NB. Terapia antitrombotica quando raccomandata.

	Raccomand.	Evid.
<i>Pazienti senza cardiopatia o con lieve cardiopatia</i>		
Propafenone	I	A
Flecainide	I	A
Chinidina	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
Sotalolo	IIa	A
Disopiramide	IIb	B
Betabloccanti	IIb	B
<i>Pazienti con cardiopatia ischemica</i>		
Amiodarone	IIa	B
Sotalolo	IIa	B
Betabloccanti	IIb	C
<i>Pazienti con cardiopatia severa</i>		
Amiodarone	I	B
Betabloccanti	IIa	C

## Profilassi delle recidive: i farmaci non antiaritmici

Negli ultimi anni, alla luce dei risultati non entusiasmanti dei farmaci antiaritmici classici, nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale, sono stati presi in considerazione anche farmaci non antiaritmici.

### Terapia antirimodellamento

La più studiata è stata la terapia antirimodellamento atriale, terapia che era già stata positivamente testata a livello di rimodellamento ventricolare.

È stato dimostrato come la fibrillazione atriale determini delle modificazioni elettriche,<sup>(13-15,274)</sup> (rimodellamento elettrico) e meccaniche<sup>(17,272-274)</sup> (strutturali) degli atri che rendono più problematico il successivo mantenimento del ritmo sinusale. Il Sistema Renina Angiotensina svolge un ruolo chiave nel rimodellamento morfologico e funzionale del ventricolo, ma i dati a disposizione per l'atrio sono molto limitati. Alcuni studi

sperimentali dimostrano come sia gli ACE-inibitori<sup>(275)</sup> sia i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II,<sup>(276-278)</sup> possono prevenire il rimodellamento, sia elettrico sia meccanico, nella fibrillazione atriale.

Le sottoanalisi di alcuni grandi trial, nei quali i pazienti erano stati trattati con ACE-inibitori o con bloccanti dei recettori dell'angiotensina II in vari contesti clinici (TRACE,<sup>(279)</sup> con trandolapril, nei pazienti con cardiopatia post-infartuale; SOLVD,<sup>(280)</sup> con enalapril, in pazienti con scompenso cronico; LIFE,<sup>(281)</sup> con losartan, in pazienti con ipertensione ed ipertrofia ventricolare sinistra; Val-HeFT,<sup>(282)</sup> con valsartan, in pazienti con scompenso cardiaco) hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa degli episodi di fibrillazione atriale nei pazienti randomizzati al trattamento con questi farmaci. Nello studio TRACE, in 1577 pazienti a ritmo sinusale al momento della randomizzazione, gli episodi di fibrillazione atriale furono il 5,3% nel gruppo placebo vs 2,8% nel gruppo trattato con ACE-inibitore. Nello studio SOLVD, in 374 pazienti gli episodi di fibrillazione atriale furono il 24% nel gruppo placebo vs 5,4% nel gruppo trattato con ACE-inibitore. Infine, nello studio Val-HeFT in 4395 pazienti, gli episodi di fibrillazione atriale furono il 7,9% nel gruppo placebo vs 5,3% nel gruppo trattato con il bloccante dei recettori dell'angiotensina II.

Vi sono solo due studi pubblicati di tipo prospettico, randomizzati, con end-point il controllo delle recidive di fibrillazione atriale. Nello studio di Madrid et al.,<sup>(283)</sup> dopo una cardioversione per fibrillazione atriale, sono stati randomizzati 154 pazienti ad amiodarone vs amiodarone + irbesartan, con una percentuale di mantenimento del ritmo sinusale a 2 mesi dell'84% nel gruppo amiodarone + irbesartan rispetto al 63% del gruppo con solo amiodarone. Nell'altro studio<sup>(284)</sup> su 159 pazienti randomizzati ad amiodarone vs amiodarone + enalapril, i risultati sono stati simili con riduzione del numero delle recidive di fibrillazione atriale nei pazienti trattati anche con l'ACE-inibitore.

È in corso un ampio studio randomizzato, prospettico, multicentrico (GISSI-AF,<sup>(285)</sup> comprendente 1.402 pazienti) sull'impiego del valsartan nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale, che dovrebbe dare una risposta definitiva sull'efficacia dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II nella fibrillazione atriale.

### Acidi grassi omega-3

Esistono ormai numerosi dati sull'efficacia degli acidi grassi omega-3 (PUFA) nelle aritmie ventricolari. Molto pochi sono invece i dati, sia sperimentali sia clinici, per quanto riguarda le aritmie atriali.<sup>(286-288)</sup> Lo studio più ampio è di tipo osservazionale, su 4.815 soggetti d'età >65 anni seguiti in un follow-up di 12 anni, che ha evidenziato una riduzione del 28-31% dell'incidenza di fibrillazione atriale fra i soggetti con regolare assunzione di pesce nella dieta. Un recente studio randomizzato di Calò et al.<sup>(289)</sup> ha dimostrato in 160 pazienti come la somministrazione PUFA durante l'ospedalizzazione per chirurgia coronarica, riducesse l'incidenza post-operatoria di fibrillazione atriale del 54,4%.

### Statine

Alcuni studi hanno analizzato anche l'efficacia delle statine nella prevenzione della fibrillazione atriale. Young-Xu et al.,<sup>(290)</sup> in un gruppo di 449 pazienti con cardiopatia ischemica, riportano una significativa riduzione del rischio di fibrillazione atriale nei pazienti trattati con statine. Il dato sembra confermato dallo studio retrospettivo di Siu et al.<sup>(291)</sup> in 62 pazienti con fibrillazione atriale isolata; l'uso di statine si accompagnava ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare fibrillazione atriale. L'utilità delle statine non è stata invece confermata dall'unico studio prospettico randomizzato in 114 soggetti sottoposti a cardioversione elettrica e successivamente trattati con pravastatina (40 mg/die) per 6 mesi.<sup>(292)</sup>

## Raccomandazioni per la profilassi farmacologica non antiaritmica della fibrillazione atriale in pazienti con sottostante cardiopatia

	Raccomand.	Evid.
ACE-inibitori	IIa	B
Bloccanti dei recettori dell'Angiotensina II	IIa	B
Omega-3	IIb	B
Statine	IIb	B

## Profilassi delle recidive: i pacemaker

La malattia del nodo del seno associata a fibrillazione atriale, rappresenta una classica indicazione, confermata alla revisione 2002 dell'ACC/AHA/NASPE "Practice Guidelines 2002",<sup>(293)</sup> all'impianto di un pacemaker definitivo bicamerale con Classe I di evidenza A. Vi è ancora ampia discussione sulla scelta della sede di stimolazione atriale e sull'opportunità di utilizzare o meno i sofisticati algoritmi che possono diagnosticare, quantificare, interrompere e/o prevenire gli episodi di fibrillazione atriale.

In questa trattazione non si valuta l'indicazione all'elettrostimolazione definitiva nella malattia del nodo del seno, ma si prendono in considerazione solo l'utilità ed il ruolo del pacing nel trattamento della fibrillazione atriale, analizzando le indicazioni all'utilizzo degli algoritmi di prevenzione di stimolazione e la scelta di siti non convenzionali di stimolazione atriale.

La revisione critica di 12 trial clinici randomizzati e di studi epidemiologici pubblicati dal 1997 al 2004<sup>(294,295)</sup> ha fornito definitive informazioni sul fatto che la stimolazione bicamerale è significativamente superiore alla stimolazione solo ventricolare destra nei pazienti con malattia del nodo del seno e fibrillazione atriale.

Non viene ridotta, invece, in maniera significativa l'incidenza dello stroke ischemico e la mortalità globale, mentre il rischio di comparsa di recidive di fibrillazione atriale si riduce e la qualità della vita migliora.<sup>(294-298)</sup>

Lo sviluppo tecnologico nel settore degli elettrostimolatori cardiaci ha reso disponibili, negli ultimi anni, degli algoritmi sofisticati di riconoscimento e di trattamento delle tachiaritmie atriali.<sup>(299)</sup> Si tratta di sistemi che permettono sia di ottenere precise informazioni sul "burden" della fibrillazione atriale, sia di intervenire, in acuto, con terapie di anti-tachy-pacing (ATP), e anche di prevenire, con particolari algoritmi di stimolazione preventiva, la fibrillazione atriale. Nonostante la sicurezza degli algoritmi e delle terapie di ATP ed i limitati costi aggiuntivi rispetto al classico pacemaker bicamerale, le evidenze che sostengono il loro utilizzo sono limitate. È ancora controversa la possibilità di interruzione della fibrillazione atriale con le terapie di ATP che consistono in protocolli programmabili di "Burst",

“Ramp” e di “high-frequency burst pacing 50 Hz (3000 bpm)”.<sup>(300-304)</sup>

### Algoritmi di stimolazione atriale preventivi

Per incrementare l'efficacia della stimolazione atriale nella prevenzione delle tachiaritmie, sono stati sviluppati algoritmi di pacing, attivati dalla presenza di battiti prematuri atriali o dall'emergenza del ritmo sinusale spontaneo, finalizzati a determinare percentuali di stimolazione atriale le più elevate possibili. Diversi algoritmi sono stati sviluppati dalle diverse case costruttrici. In sintesi, possono essere classificati nel modo seguente:

1. algoritmi che determinano soppressione override dinamica del ritmo sinusale;
2. algoritmi attivati dalla presenza di extrasistolia atriale al fine di evitare il fenomeno ciclo lungo – ciclo breve;
3. algoritmi che inducono una stimolazione temporanea ad alta frequenza dopo l'interruzione di una tachiaritmia;
4. algoritmi che prevencono una brusca caduta della frequenza cardiaca alla fine di un esercizio.

L'utilizzo clinico di tali algoritmi ha portato a risultati contrastanti: se da un lato essi hanno in genere dimostrato un'ottima affidabilità tecnica, con buona tolleranza soggettiva dei pazienti e assenza di effetti proaritmici, discordanti sono gli effetti sulle ricorrenze di fibrillazione atriale e sul beneficio clinico complessivo.<sup>(301,305-307)</sup> Le ragioni di tale discordanza vanno attribuite, verosimilmente, ad una non appropriata selezione dei pazienti o ad una non adeguata determinazione dei campioni negli studi clinici controllati. L'ampia variabilità individuale delle ricorrenze di tachiaritmia, potrebbe infatti occultare gli effetti dell'attivazione degli algoritmi. Altri fattori responsabili di risultati negativi possono essere rappresentati da una sede di stimolazione atriale non ottimale<sup>(303,307)</sup> o dalla presenza di elevate percentuali di stimolazione ventricolare non necessaria.<sup>(308)</sup>

Un sicuro vantaggio di questo tipo di elettrostimolazione definitiva con algoritmi di pacing, è rappresentato dalle notevoli capacità diagnostiche del sistema con possibilità di raccolta di molte informazioni relative agli eventi aritmici atriali del paziente, aspetto di grande importanza pratica ai fini clinici ed antiaritmici. Mancano però documentazioni definitive sul reale vantaggio dei

s sofisticati algoritmi programmabili attualmente disponibili e, pertanto, il loro utilizzo va riservato a pazienti selezionati.<sup>(309)</sup>

### Terapie di Pacing Antitachicardico

Studi sperimentali hanno dimostrato che le ATP possono soltanto modificare, ma non interrompere, la fibrillazione atriale<sup>(310)</sup> e la discrepanza fra i risultati delle ATP negli studi sperimentali e le informazioni che ci giungono dall'esame della memoria dei pacemaker impiantati, hanno favorito un'ampia discussione sull'argomento. La possibile coincidenza di interruzioni spontanee con l'ATP,<sup>(311)</sup> potenziali atriali molto bassi e problemi di sensing, la complessa diagnosi differenziale, con un unico catetere di registrazione in atrio destro, fra flutter atriale rapido e fibrillazione atriale e la possibile oscillazione spontanea fra flutter e fibrillazione<sup>(312,313)</sup> delle tachiaritmie atriali, possono giustificare questa discordanza di risultati.<sup>(314,315)</sup>

Infatti, nello studio pubblicato da Israel nel 2001<sup>(311)</sup> circa il 50% degli episodi tachiaritmici sopraventricolari si interrompevano spontaneamente entro 1 minuto dall'inizio e quindi le terapie di ATP, erogate precocemente, possono coincidere con una interruzione spontanea. Inoltre è complesso il problema del grado di sincronizzazione delle tachiaritmie atriali con possibile coesistenza nello stesso paziente di forme a vario grado di sincronizzazione e con conseguente differente possibilità di interruzione con le ATP.<sup>(316-319)</sup> Sicuramente, i nuovi sistemi di stimolazione, inseriti nei pacemaker di ultima generazione, offrono informazioni fondamentali sull'incidenza, prevalenza, caratteristiche elettrofisiologiche e comportamento delle tachiaritmie atriali in questi pazienti.<sup>(320)</sup> Ma gli apparecchi che si basano necessariamente su una singola registrazione bipolare, rilevata in un singolo sito atriale, possono mal interpretare un flutter atriale rapido atipico rilevandolo come fibrillazione atriale.<sup>(321)</sup>

Le esperienze preliminari di utilizzo delle terapie di ATP avevano aperto prospettive favorevoli, ed il Registro Italiano AT 500 aveva documentato la sicurezza e l'efficacia delle terapie di ATP nell'interrompere gli episodi di tachiaritmia sopraventricolare.<sup>(322)</sup> Le terapie ATP avevano interrotto il 36% degli episodi tachiaritmici trattati, senza effetti secondari e proaritmici, in pazienti con indicazione di Classe I ad impianto di pacemaker e sto-

ria di fibrillazione atriale. I risultati osservati erano maggiori se le terapie di ATP venivano erogate più precocemente.

Recentemente, lo studio policentrico randomizzato "Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial (ATTEST)"<sup>(300)</sup> in pazienti con pacemaker DR con 2 algoritmi di ATP e 3 algoritmi di stimolazione atriale preventiva, ha testato se l'interruzione di tachiaritmie sopraventricolari sincronizzate o parzialmente sincronizzate, poteva favorire il controllo della fibrillazione atriale. Lo studio non ha documentato una capacità statisticamente significativa di riduzione nel follow-up del "burden" della fibrillazione atriale. Recenti segnalazioni sembrano riconoscere una maggiore efficacia delle terapie di ATP durante le ore notturne, per ragioni non ben chiarite, probabilmente legate alla diversa refrattarietà atriale legata all'ipertono vagale prevalente nelle ore notturne.<sup>(323)</sup>

In conclusione, allo stato attuale delle conoscenze, in assenza di indicazione mediata dalla bradiaritmia, l'impianto di un pacemaker definitivo in questo tipo di pazienti non è giustificato.<sup>(324)</sup> Per quanto riguarda, poi, l'utilità delle terapie di ATP non è attualmente dimostrato un effetto statisticamente significativo sul "burden" della fibrillazione atriale. Ulteriori studi controllati sono necessari per chiarire quali sono gli episodi tachiaritmici sensibili all'ATP e come si correli il risultato con il grado di sincronizzazione atriale.<sup>(325-327)</sup>

### *Siti non convenzionali di stimolazione atriale*

L'esigenza di prevenire la comparsa e/o le recidive di fibrillazione atriale e l'evoluzione verso la forma cronica, ha indotto, parallelamente allo sviluppo di nuove modalità di stimolazione e di algoritmi di pacing, anche la ricerca di sedi non convenzionali di stimolazione atriale.<sup>(328-330)</sup>

Daubert per primo, nel 1995,<sup>(331,332)</sup> ha proposto una nuova modalità di pacing, la stimolazione multisito, che consiste in una stimolazione simultanea di entrambi gli atri (stimolazione biatriale) con un catetere in seno coronarico, medio o distale, ed uno in auricola destra. La stimolazione atriale multisito si propone di migliorare la sequenza di attivazione atriale, di ridurre l'asincronia e la preeccitazione di aree di tessuto atriale coinvolte nei circuiti di rientro e di ridurre la dispersione della refrattarietà. Lo studio randomizzato SYMBIAPACE ha però dimostrato solo un trend di

miglioramento rispetto alla stimolazione convenzionale bicamerale senza significatività statistica.<sup>(333)</sup> Nel 1996, Saksena<sup>(334)</sup> descriveva una seconda tecnica di stimolazione multisito che prevedeva la stimolazione simultanea del tetto dell'atrio destro e dell'ostio del seno coronarico in associazione ad una frequenza di pacing elevata per ottenere una costante stimolazione atriale (stimolazione doppia sede atriale destra).

Nel 1996 Papageorgiou dimostrava che<sup>(335)</sup> la stimolazione della zona compresa nel triangolo di Koch (area a conduzione anisotropica favorente l'insorgenza della fibrillazione atriale), non permettendo il verificarsi di ritardi di conduzione locali e rientri, prolungando l'intervallo di accoppiamento dei battiti ectopici e favorendo delle modificazioni delle caratteristiche elettrofisiologiche del substrato, poteva prevenire l'insorgenza della fibrillazione atriale. L'area del triangolo di Koch, adiacente all'ostio del seno coronarico, assumeva quindi un ruolo cruciale nei meccanismi elettrogenetici della fibrillazione atriale. Si ipotizzava che la stimolazione all'ostio del seno coronarico potesse ridurre l'induzione di fibrillazione atriale.

Negli stessi anni, Padeletti<sup>(336-338)</sup> proponeva il pacing settale atriale o pacing interatriale che aveva il vantaggio di non rendere necessario il posizionamento di 2 elettrodi atriali. Il razionale era l'attivazione contemporanea di entrambi gli atri stimolando l'area a conduzione anisotropia non uniforme, situata nella zona del triangolo di Koch, con il posizionamento, con fissaggio attivo, di un unico catetere a livello del setto interatriale subito al di sopra dell'ostio del seno coronarico. Si realizzava, col pacing del setto interatriale basso, una tipica morfologia dell'onda P stimolata da ritmo da seno coronarico. L'autore segnalò una riduzione delle ricorrenze di fibrillazione atriale nei pazienti stimolati in questa nuova sede rispetto a quelli col catetere atriale posizionato in auricola destra. Su un totale di 70 pazienti (41M e 29F) con età media di 72 anni, storia di bradiaritmia e fibrillazione atriale parossistica con media di 6 episodi tachiaritmici al mese e sottoposti in 26 ad "ablate and pace", il 79,8% era ancora a ritmo sinusale dopo 50 mesi di follow-up e, dopo 36 mesi, il ritmo sinusale era presente nel 87,9% dei soggetti non sottoposti ad ablazione del nodo e nei 61% di quelli sottoposti all'ablazione nodale.<sup>(337)</sup>

Altri autori, nello stesso periodo, proposero altri siti

di stimolazione in segmenti più alti del setto interatriale, vicino al fascio di Bachmann,<sup>(339)</sup> al fine di ottenere un'attivazione simmetrica dei due atri e mantenere la normale sequenza di attivazione. Bailin documentò,<sup>(340)</sup> nel 2001, una riduzione della durata dell'onda P stimolata col pacing sul fascio di Bachmann ed una riduzione significativa della progressione verso la fibrillazione atriale cronica rispetto ai pazienti stimolati in auricola destra. Questa sede di stimolazione, nei riguardi delle terapie di ATP, può evitare la possibile, anche se molto rara, stimolazione ventricolare sinistra mediata dalla vicinanza col seno coronarico. Recentemente, Duytschaever et al.<sup>(341)</sup> hanno documentato in una casistica di 71 pazienti con documentata retroconduzione VA ed induzione di tachiaritmie atriali durante studio elettrofisiologico, che il beneficio del pacing all'ostio del seno coronarico, rispetto alla sede tradizionale in atrio destro, è limitato. Gli autori concludono che, in assenza di bradicardia, nessuno specifico sito di stimolazione offre dei benefici supplementari rispetto al naturale effetto protettivo del ritmo sinusale. In conclusione, la resincronizzazione degli atri si può ottenere sia stimolando il setto interatriale sia con la stimolazione biatriale e multisisito ma, allo stato attuale, la stimolazione "singolo sito alternativo" rappresenta, fra le nuove opzioni, lo standard operativo più favorevole nell'ambito di una strategia terapeutica ibrida in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria e malattia del nodo del seno. La stimolazione atriale in siti alternativi sembra essere superiore alla stimolazione convenzionale, ma ampi studi prospettici dovranno definire quali siano la tecnica di impianto migliore e la modalità di stimolazione più efficace.<sup>(339-346)</sup> Va sempre ricordato che, attualmente, l'utilizzo della stimolazione atriale destra doppio sito, biatriale o singolo sito interatriale, trova un limitato ruolo aggiuntivo ai fini della prevenzione delle ricorrenze o dell'evoluzione della fibrillazione atriale,<sup>(309,347)</sup> solo in pazienti con indicazioni classiche bradiaritmiche all'impianto del pacemaker definitivo.

## Raccomandazioni all'impianto di un pacemaker per la prevenzione e il trattamento della fibrillazione atriale

Per quanto riguarda invece le indicazioni all'impianto di un pacemaker nella malattia del nodo del seno si rinvia alle "Linee Guida AIAC 2006 all'impianto di pacemaker, CRT e ICD" ed alla premessa di questo paragrafo.

### Classe IIa

1. Pazienti con malattia del nodo del seno in assenza di indicazione di base al pacing definitivo, nei quali si ritenga indispensabile una terapia farmacologica con importante effetto cronotropo negativo (livello di evidenza B).

### Classe IIb

1. Pazienti con indicazione di base al pacing, impianto di un pacemaker con possibilità di impiego di algoritmi di prevenzione della fibrillazione atriale (livello di evidenza B).
2. Pazienti con indicazione di base al pacing, impianto di un pacemaker con possibilità di impiego di algoritmi di ATP della fibrillazione atriale (livello di evidenza B).
3. Pazienti con indicazione di base al pacing, impianto di un pacemaker in siti non convenzionali di stimolazione atriale (livello di evidenza B).

## Profilassi delle recidive: il defibrillatore impiantabile

La storia del defibrillatore atriale, inteso come dispositivo atto a rilevare l'insorgenza di un episodio di fibrillazione atriale e a tentarne l'interruzione con l'erogazione di uno shock a bassa energia, in presenza<sup>(348)</sup> o meno<sup>(349)</sup> di un back-up per la defibrillazione ventricolare, ha avuto un periodo di grande interesse,<sup>(174,350,351)</sup> seguito da un rapido declino e praticamente dall'abbandono del sistema.

Infatti, anche l'aggiornamento del 2002 alle Linee Guida per l'impianto di pacemaker e device antiaritmici, delle tre maggiori società cardiologiche nord-

americane<sup>(352)</sup> non fa alcuna menzione al defibrillatore atriale o alla possibilità di interruzione di una fibrillazione atriale con modalità di pacing ad alta frequenza di stimolazione.

I motivi del rapido abbandono del progetto del defibrillatore atriale e del defibrillatore duale (defibrillatore ventricolare con anche la possibilità di defibrillazione atriale) vanno da ricercarsi essenzialmente:

1. nella possibilità d'innescare, da parte dello shock in atrio, di aritmie ventricolari nei sistemi senza "back-up" ventricolare,<sup>(353)</sup> possibilità che, per quanto remota, è inaccettabile nel trattamento di un'aritmia prognosticamente benigna come la fibrillazione atriale.
2. Nel dolore associato allo shock;<sup>(354)</sup> il dolore spesso non è tollerato dai pazienti che talora, dopo l'impianto del defibrillatore atriale, hanno addirittura richiesto che la funzione di shock in atrio venisse disattivata. È interessante notare che mentre il paziente "accetta" lo shock per un'aritmia ventricolare, spesso non tollera lo shock per una fibrillazione atriale.

Alla luce di quanto detto non esiste, al momento, alcuna indicazione specifica all'impianto del defibrillatore atriale. A conferma di ciò è il fatto che, attualmente, non sono più disponibili sul mercato dispositivi con solo la funzione di shock in atrio, mentre sono ancora reperibili soltanto sistemi di interruzione delle aritmie sopraventricolari con pacing ad alta frequenza o defibrillatori duali.

L'indicazione a un defibrillatore duale potrebbe essere posta esclusivamente nei pazienti con già indicazione all'impianto di un defibrillatore ventricolare, che abbiano avuto episodi di fibrillazione atriale refrattari alla profilassi farmacologica e che necessitino di cardioversione elettrica, specie se accompagnati a sintomi di insufficienza ventricolare sinistra, nei quali l'ablazione della fibrillazione atriale non sia indicata o non abbia avuto successo (Raccomandazione di Classe IIb con livello di evidenza C).

## Profilassi delle recidive: l'ablazione transcateretere

Introdotta nella pratica clinica alla fine degli anni Novanta, grazie alle pionieristiche ricerche condotte dal gruppo di Bordeaux,<sup>(355)</sup> l'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale è oggi divenuta uno strumento di

cura sempre più diffuso nei laboratori di Elettrofisiologia di tutto il mondo. A tutt'oggi sono state proposte differenti tecniche ablativo, ancora in corso di valutazione, il cui obiettivo è comunque sempre rappresentato dall'eliminazione dei trigger scatenanti l'aritmia (insorgenti per lo più dalle vene polmonari, ma anche da altre strutture) e dalla modificazione del substrato (per lo più localizzato nell'atrio sinistro) che consente il mantenimento e la perpetuazione della stessa.

Allo stato attuale dell'arte, non è possibile desumere dai dati della letteratura quali siano le indicazioni certe (e soprattutto basate su evidenze cliniche) dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale. Sono ancora pochi gli studi<sup>(356-359)</sup> che abbiano messo a confronto l'efficacia, la sicurezza e il rapporto costo/beneficio delle tecniche non farmacologiche di controllo del ritmo, rispetto alle più tradizionali opzioni farmacologiche. Le raccomandazioni che proponiamo in questo paragrafo si basano quindi sia sull'accordo tra i membri del Comitato di redazione delle presenti Linee Guida sia sui dati della letteratura.

### Requisiti dell'ospedale

L'ospedale dove risiede il laboratorio di Elettrofisiologia per l'ablazione della fibrillazione atriale deve essere dotato di un servizio di ecocardiografia (in grado di svolgere anche ecocardiografia transesofagea), di emodinamica e di anesthesiologia. Inoltre, è opportuna la disponibilità di una cardiocirurgia in loco o la possibilità, previ opportuni accordi, di un pronto accesso ad una cardiocirurgia dislocata in ospedali vicini, per la gestione di un tamponamento cardiaco che non si risolve con il solo drenaggio pericardico o altre complicanze di pertinenza chirurgica. Il personale medico e infermieristico che esegue la procedura deve aver espletato un adeguato ( $\geq 6$  mesi) periodo di training in un Laboratorio di elettrofisiologia di riconosciuta esperienza e ad alto volume, dove vengono abitualmente praticate ablazioni transcateretere per la cura della fibrillazione atriale.

### Modalità di esecuzione della procedura

#### A) Preparazione

Nella preparazione all'ablazione transcateretere tutti i farmaci antiaritmici dovrebbero essere sospesi da un tempo pari ad almeno 5 emivite (per l'amiodarone ciò corrisponde spesso ad una sospensione 2-3 mesi prima).



La terapia anticoagulante deve essere iniziata almeno un mese prima della procedura. L'esecuzione di un'ecocardiografia transesofagea (per valutare la presenza di trombi in auricola sinistra) è indispensabile, nei giorni immediatamente precedenti o il giorno stesso dell'ablazione, nei pazienti con fibrillazione atriale persistente e cronica, e consigliata nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica in ritmo sinusale al momento della procedura.

Nel caso si preveda una procedura di ablazione con supporto di imaging integration (per esempio Carto Merge) il paziente deve essere sottoposto nei giorni che precedono la procedura a indagine TAC spirale o Risonanza Magnetica per la preacquisizione delle immagini tridimensionali dell'atrio sinistro e delle vene polmonari da utilizzare in corso di procedura per l'allineamento dei punti ottenuti con il mappaggio elettroanatomico.<sup>(360)</sup> La TAC dovrebbe essere preferibilmente effettuata in regolare ritmo sinusale, alla frequenza di 65 battiti/minuto od inferiore, in assenza di extrasistoli per gli artefatti che queste potrebbero causare. La terapia estemporanea con betabloccanti o farmaci antiaritmici e.v. può essere somministrata in stanza radiologica, al bisogno, dal cardiologo.

Il paziente, al momento della procedura, deve essere a digiuno da 12 ore e deve aver sottoscritto adeguato consenso informato.

#### B) Protocolli procedurali

I protocolli procedurali attualmente in uso nella maggior parte dei Laboratori di elettrofisiologia riguardano tecniche ablativo nell'atrio sinistro. La compartimentalizzazione dell'atrio destro, mediante l'esecuzione di lesioni lineari, è infatti procedura quasi totalmente abbandonata per la scarsa efficacia riscontrata a medio lungo termine ( $\leq 50\%$ ).<sup>(361)</sup>

L'end-point elettrofisiologico dei protocolli attualmente in uso è rappresentato dall'isolamento di tutte e quattro le vene polmonari, ottenibile mediante approccio elettrofisiologico o anatomico, eventualmente associato alla compartimentalizzazione dell'atrio sinistro mediante effettuazione di lesioni lineari. La procedura può essere eseguita mediante sistemi di mappaggio elettrofisiologico convenzionale o grazie all'ausilio di sistemi di navigazione 3D.

In ogni caso, l'esplorazione mediante cateteri dell'a-

trio sinistro avviene attraverso forame ovale pervio (circa 5% dei casi) o grazie all'effettuazione di una puntura transettale.

La fonte di energia utilizzata più frequentemente per effettuare l'ablazione transcateretere è certamente la radiofrequenza, anche se negli ultimi anni l'energia criotermica e quella ad ultrasuoni hanno guadagnato crescente attenzione e interesse.<sup>(362,363)</sup>

Tuttavia, poiché i dati esistenti attualmente in letteratura riguardano principalmente studi effettuati con energia a radiofrequenza, in queste Linee Guida ci limiteremo a considerare questo tipo di energia elettrica generata da una corrente alternata a bassa potenza e alta frequenza.

I generatori di radiofrequenza, generalmente, forniscono una potenza tra 10 e 75 W ed erogano energia continua. I cateteri utilizzati sono fondamentalmente di due tipi: cateteri irrigati in punta (3,5 – 5 mm) e cateteri convenzionali con punta di 8 mm.

Nel caso dei cateteri irrigati in punta, il limite di temperatura è generalmente settato a 43-48° e la potenza utilizzata varia tra 25 e 30 W per l'isolamento delle vene polmonari, e non oltre i 40 W per l'effettuazione di lesioni lineari. L'uso di cateteri irrigati, rispetto a quelli convenzionali (4 mm) inizialmente usati, ha consentito di produrre lesioni significativamente più profonde e soprattutto di ridurre drasticamente i rischi di formazione di trombi intracavitari.<sup>(364)</sup>

I cateteri convenzionali con punta di 8 mm sono utilizzati nei protocolli di isolamento anatomico circumferenziale; la temperatura target è di 60°, e la potenza erogata varia tra 40 e 100 W.

Non vi è univocità tra i laboratori di Elettrofisiologia per quanto riguarda la necessità di una completa anticoagulazione durante la procedura; la maggior parte utilizza infusione di eparina e.v. ad una dose tale da mantenere l'ACT (activation clotting time) a valori >250 sec fino al raggiungimento di valori tra 350 e 400 sec;<sup>(365)</sup> in alcuni Laboratori, invece, è utilizzato unicamente un bolo iniziale di eparina pari a 0,5 mg/kg.

La procedura è eseguita generalmente in stato di blanda sedazione (per esempio boli e.v. di morfina e/o midazolam) o in stato di sedazione profonda (propofol o pentotal e.v. in infusione) secondo le preferenze del laboratorio e della disponibilità o meno di personale specializzato in anestesiology.

In alcuni laboratori di Elettrofisiologia sono utilizzati durante la procedura ablativa sistemi di ecografia intracardiaca, non solo per guidare la puntura transettale, ma anche e soprattutto per controllare la posizione del catetere rispetto agli osti delle vene polmonari e il contatto del catetere stesso con la parete atriale. Inoltre, tali sistemi permettono di regolare la potenza erogata, mediante il controllo della formazione di microbolle, evitando così fenomeni di surriscaldamento che potrebbero portare a *pop* o creazione di crateri.<sup>(366,367)</sup> Infine, essi consentono di cogliere all'istante la formazione di trombi endocavitari o la comparsa di versamento pericardico e di adottare le conseguenti misure terapeutiche.

Non esistono, attualmente, prove in letteratura a favore dell'utilità dell'effettuazione di routine dell'ablazione dell'istmo cavo tricuspidalico per la prevenzione del flutter atriale tipico in associazione all'ablazione della fibrillazione atriale.<sup>(368)</sup>

Non esistono neppure dati univoci che sostengano la superiorità di una tecnica ablativa sull'altra o che indichino quando e in quali sottogruppi di pazienti affetti da fibrillazione atriale, sia necessario associare all'isolamento delle vene polmonari (comunque esso venga effettuato) la creazione di lesioni lineari.<sup>(369-371)</sup> In queste Linee Guida ci limitiamo pertanto a descrivere le diverse tecniche separatamente.

### C) Tecniche ablative

#### C.1 Procedura ablativa guidata da mappaggio elettrofisiologico tradizionale.

##### – *Isolamento segmentale delle vene polmonari*

Un catetere da mappaggio circonfrenziale a diametro variabile (15-25 mm) è inserito tramite introduttore lungo per via transettale in atrio sinistro e posizionato sequenzialmente all'ostio delle quattro vene polmonari. Il catetere d'ablazione viene posizionato all'ostio delle vene sul versante atriale; viene quindi effettuata una serie di lesioni segmentali fino all'ottenimento della dimostrazione elettrofisiologica dell'isolamento della vena (scomparsa dei potenziali venosi sul catetere da mappaggio circonfrenziale).<sup>(372-374)</sup> L'ablazione può essere eseguita in ritmo sinusale o durante fibrillazione atriale.

C'è piena concordanza dei dati della letteratu-

ra circa la necessità di ottenere l'isolamento di tutte e quattro le vene polmonari.<sup>(374)</sup>

##### – *Ricerca di foci extrapolmonari*

In alcuni casi (persistenza di parossismi di fibrillazione atriale o extrasistolia atriale dopo isolamento delle vene polmonari), può essere necessario ricercare e ablate eventuali foci extrapolmonari. L'isolamento della vena cava superiore destra può essere necessario in alcuni casi, ma non viene abitualmente effettuato di routine.<sup>(375,376)</sup>

##### – *Effettuazione di lesioni lineari*

È inoltre possibile effettuare una lesione lineare a livello dell'istmo mitralico (vena polmonare inferiore sinistra-anello mitralico) solo sulla guida del mappaggio elettrofisiologico, valutando come prova dell'avvenuto blocco della conduzione, la modificazione dell'attivazione nel catetere posto in seno coronarico stimolando dall'auricola atriale sinistra, così come si è soliti fare nel corso dell'ablazione dell'istmo cavo tricuspidalico.<sup>(377,378)</sup>

#### C.2 Isolamento anatomico circonfrenziale delle vene polmonari guidato da mappaggio 3D.

Il protocollo procedurale prevede l'effettuazione di lesioni circolari continue intorno agli osti delle quattro vene polmonari guidate anatomicamente dal sistema di mappaggio elettroanatomico Carto (con o senza integrazione con immagini preacquisite con TAC spirale o Risonanza Magnetica) o il sistema di mappaggio anatomico non contact Navex.<sup>(379-381)</sup> L'utilità della ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro ottenuta dai sistemi di navigazione 3D è duplice:

- verificare che la lesione intorno agli osti delle vene polmonari sia effettuata sul versante atriale, possibilmente a livello dell'antro, in modo da ridurre il rischio di stenosi polmonare e di includere nell'ablazione zone dell'atrio sinistro potenzialmente aritmogene per la presenza di foci peristolici, rotori e gangli parasimpatici;<sup>(382,383)</sup>
- accertare che la lesione sia il più possibile completa e senza soluzione di continuo, requisito importante per ridurre il rischio di tachiaritmie atriali iatrogene post-ablazione quali tachicardia atriale sinistra e flutter atriale atipico.<sup>(384)</sup>

Le lesioni circolari attorno allo sbocco delle vene pol-

monari possono poi essere unite tra loro mediante lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico,<sup>(377)</sup> della parete posteriore e/o del tetto dell'atrio sinistro<sup>(385)</sup> e/o di zone atriali sede di attività elettrica complessa frammentata ad alta frequenza.<sup>(386)</sup> L'avvenuto isolamento delle vene polmonari e la presenza di blocco completo della conduzione attraverso le lesioni lineari, viene definito dall'abbattimento dei potenziali locali (>80%) e/o dalle modalità della propagazione dell'impulso a una nuova ricostruzione elettroanatomica dell'atrio sinistro.<sup>(377,379)</sup> La reale utilità delle lesioni lineari è, comunque, ancora oggetto di discussione.

### C.3 Procedura guidata contemporaneamente da mappaggio tradizionale e 3D.

Il protocollo operatorio prevede l'utilizzo contemporaneo sia dei cateteri di mappaggio circonfrenziale sia dei sistemi di navigazione 3D.

### C.4 Procedura guidata contemporaneamente da mappaggio tradizionale e da ecografia intracardiaca.

Il protocollo operatorio prevede l'utilizzo contemporaneo sia dei cateteri di mappaggio circonfrenziale, sia dell'ecografia intracardiaca, con o senza sistemi di navigazione 3D.

## Risultati dell'ablazione

### A) Efficacia

L'efficacia acuta e a medio/lungo termine delle procedure di ablazione transcateretere per la cura della fibrillazione atriale non è, allo stato attuale, facile da stabilire. I dati presenti in letteratura sono, infatti, difficilmente confrontabili tra loro per la diversa tecnica ablativa utilizzata (isolamento elettrico delle vene polmonari a livello dell'ostio, a livello dell'antro, ablazione circonfrenziale, aggiunta o meno di lesioni lineari, lesioni a livello delle zone sede di attività elettrica complessa frazionata ad alta frequenza ecc.), per le diverse caratteristiche dei pazienti sottoposti alla procedura (fibrillazione atriale parossistica, persistente o cronica, presenza o meno e tipo di cardiopatia organica sottostante, grado di compromissione funzionale) e per la mancanza di uniformità nel modo di valutare l'outcome acuto (inducibilità o meno di fibrillazione atriale alla fine della procedura, verifica dell'effettivo isolamento elettrico di tutte e quattro le vene polmonari ecc.) e di seguire i pazienti nel tempo (continuazione o meno della terapia farmacologica antiaritmica, somministrazione o

meno a lungo termine della terapia anticoagulante orale, cadenza più o meno ravvicinata dei controlli, ricerca più o meno accurata di episodi asintomatici di fibrillazione atriale tramite esecuzione periodica di ECG standard, trasmissione transtelefonica giornaliera dell'ECG, Holter ripetuti ecc). Complessivamente, mettendo insieme tutti i principali dati della letteratura, la percentuale di successo delle tecniche ablative è in media dell'80% (3062 su 3807 pazienti) ad un anno, con un range variabile da 45% a 95%.<sup>(357,358,367,369,370,372,374,378,379,382,386-413)</sup> Sempre da questi dati, risulta che il 26% dei pazienti senza recidive nel follow-up continua a prendere farmaci antiaritmici che in genere erano inefficaci prima della procedura (9.7% del totale dei pazienti sottoposti ad ablazione). Percentuali di successo leggermente inferiori sono riportate nella survey mondiale: 52% di successo totale (senza aggiunta di farmaci) + 23.9% di successo parziale (con aggiunta di farmaci) ad un follow-up medio di 11.6 mesi.<sup>(361)</sup> Percentuali di successo maggiori sono, invece, riferite da centri pionieristici ad alta esperienza ed alto volume di attività: 80.5% in assenza di terapia antiaritmica durante un follow-up variabile da 6 mesi a 2.4 anni.<sup>(383)</sup> La comparsa di recidive nel follow-up sembra da mettere in relazione alla ripresa di conduzione elettrica da parte di vene per le quali si era documentato inizialmente l'isolamento.<sup>(414)</sup>

Recidive precoci, nel primo periodo dopo l'ablazione (15 giorni - 3 mesi), sono abituali in una percentuale elevata di casi (35%-46%).<sup>(415,416)</sup> Queste recidive sono spesso espressione di fenomeni infiammatori transitori dell'atrio e/o di un'incompleta evoluzione cicatriziale delle lesioni create con l'ablazione. Per tale motivo non sono per lo più considerate sinonimo di fallimento e non sono normalmente conteggiate come insuccesso (periodo blanking). In effetti, il 30% - 50% dei pazienti che presentano tali recidive non mostrano poi nel rimanente follow-up (dopo i primi 3 mesi) altre ricorrenze aritmiche, pur in assenza di terapia antiaritmica.<sup>(415,416)</sup>

In genere, le percentuali di successo dell'ablazione della fibrillazione atriale sono inferiori nei casi di fibrillazione atriale cronica, rispetto a quelli con fibrillazione atriale parossistica o persistente, così come in presenza di dimensioni atriali particolarmente aumentate.

Come detto in precedenza, in letteratura esistono pochi dati di confronto tra i risultati dell'ablazione della fibrillazione atriale e la terapia farmacologica conven-

zionale. Questi riguardano uno studio controllato e non randomizzato su grossi numeri e con un follow-up prolungato<sup>(356)</sup> e tre studi randomizzati e controllati, relativi a piccoli numeri, casistiche selezionate e follow-up di breve durata.<sup>(357-359)</sup> Tutti hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione sui farmaci. Nello studio di Pappone<sup>(356)</sup> 589 pazienti sottoposti ad ablazione hanno avuto, durante un follow-up medio di 2 anni e 5 mesi, una sopravvivenza significativamente aumentata rispetto a 582 pazienti "assortiti" trattati con farmaci antiaritmici. La sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad ablazione non è differita significativamente da quella attesa per la popolazione italiana sana della stessa età e sesso. Il numero totale di eventi avversi, incluso lo stroke, è stato considerevolmente più basso nel gruppo sottoposto ad ablazione e l'incidenza di recidive aritmiche significativamente minore (22% contro 63%,  $p < 0.001$ ). Nello studio RAAFT,<sup>(357)</sup> multicentrico e prospettico, 70 pazienti con fibrillazione atriale recidivante, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati o ad ablazione (33 pazienti), come terapia di prima scelta, o a farmaci antiaritmici (37 pazienti). Durante un follow-up di 12 mesi, recidive sintomatiche di fibrillazione atriale sono state osservate nel 13% dei pazienti sottoposti ad ablazione e nel 63% dei pazienti trattati con farmaci antiaritmici ( $p < 0.001$ ). I pazienti trattati con ablazione hanno anche avuto un miglioramento maggiore della qualità della vita e un'incidenza minore di ospedalizzazione (9% contro 54%,  $p < 0.001$ ). Complicanze tromboemboliche non si sono verificate in alcuno dei due gruppi. Una stenosi polmonare moderata (>50% <70%) asintomatica si è sviluppata nel 6% del gruppo ablazione e una bradicardia nel 9% del gruppo terapia farmacologica. Nello studio CACAF,<sup>(358)</sup> multicentrico e prospettico, 137 pazienti con fibrillazione atriale parossistica o persistente refrattaria alla terapia farmacologica sono stati randomizzati o ad ablazione + farmaci antiaritmici (68 pazienti) o a farmaci antiaritmici soltanto (69 pazienti). Dopo 1 anno di follow-up i pazienti del gruppo ablazione hanno avuto un'incidenza di recidive aritmiche significativamente minore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (44% contro 91%,  $p < 0.001$ ). Tre complicanze maggiori (4.4%) si sono verificate in relazione alla procedura di ablazione: uno stroke, una paralisi del nervo frenico ed un versamento pericar-

dico che ha richiesto pericardiocentesi. Nello studio di Oral et al.,<sup>(359)</sup> randomizzato e prospettico, 146 pazienti con fibrillazione atriale cronica sono stati pretrattati con amiodarone per 6 settimane e poi casualmente assegnati o ad ablazione circonferenziale delle vene polmonari o a cardioversione elettrica. Successivamente, questi pazienti hanno continuato ad assumere amiodarone per altri 3 mesi, durante i quali era consentita, in caso di recidiva aritmica, una cardioversione elettrica. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi dopo la randomizzazione. Il ritmo cardiaco è stato valutato per mezzo di trasmissioni transtelefoniche dell'ECG ogni giorno per tutto il periodo del follow-up. Ad un'analisi *intention-to-treat*, il 74% dei pazienti nel gruppo ablazione e il 58% dei pazienti nel gruppo controllo erano in ritmo sinusale ad 1 anno in assenza di farmaci antiaritmici ( $p = 0.05$ ). Un terzo circa dei pazienti assegnato al gruppo ablazione fu sottoposto ad una seconda procedura per recidiva di fibrillazione atriale (26%) o flutter atriale (6%). Dei 69 pazienti del gruppo di controllo, 53 (77%) passarono all'ablazione durante il follow-up a causa di recidive aritmiche e solo 3 (4%) rimasero in ritmo sinusale ad 1 anno in assenza di farmaci antiaritmici o ablazione. Non ci furono complicanze serie in conseguenza dell'ablazione, se si fa eccezione per la possibile comparsa di flutter atriale atipico nel follow-up.

## B) Complicanze

L'incidenza di complicanze significative peri e post-procedurali dell'ablazione della fibrillazione atriale è generalmente bassa e comunque in progressiva diminuzione con l'aumentare dell'esperienza degli operatori e l'affinamento delle tecniche (circa il 6% nella survey mondiale e <3% nei centri specializzati).<sup>(361,383)</sup>

Tra le complicanze non fatali più significative vanno segnalati gli eventi embolici cerebrali transitori (0.4% - 0.66%) e non (0.1% - 0.28%), il versamento pericardico ed il tamponamento cardiaco (0.5% - 1.2%), la stenosi severa (>70%) o sintomatica delle vene polmonari (0.3% - 0.78%, richiedente angioplastica nell'0,71% e chirurgia nello 0.03%).<sup>(361,383)</sup> Una complicanza temibile, anche se rara (0.05%), dell'ablazione della fibrillazione atriale è la fistola atrio-esofagea secondaria all'erogazione di radiofrequenza a livello della parete posteriore dell'atrio sinistro in prossimità degli osti delle vene pol-

monari.<sup>(417,418)</sup> Altre possibili complicanze della procedura di ablazione sono gravi lesioni vascolari nella sede di introduzione dei cateteri (fistole arterovenose, pseudoaneurisma femorale, ematomi inguinali richiedenti trasfusione ecc.) (0.3% - 0.95%).<sup>(361,383)</sup> Infine, complicanze rare o minori sono la paralisi del nervo frenico,<sup>(419)</sup> l'intrappolamento dei cateteri nella valvola mitralica,<sup>(420)</sup> lo spasmo e l'occlusione coronarica acuta,<sup>(421,422)</sup> la coagulazione intravascolare disseminata<sup>(423)</sup> e la tachicardizzazione post-procedurale.<sup>(424)</sup> Non sono da sottovalutare neppure i rischi dell'esposizione radiologica.<sup>(425)</sup>

L'insorgenza *ex novo* di tachicardie atriali sinistre e/o di flutter atriali atipici dopo una procedura di ablazione di fibrillazione atriale, come effetto proaritmico delle lesioni indotte, si osserva in una percentuale di casi variabile dall'1.2% al 24% (in media 10%, 251 pazienti su 2718, mettendo insieme i dati della letteratura).<sup>(369,377,379,385,388,400,426-432)</sup> Queste aritmie iatrogene compaiono ad una distanza media di 2-3 mesi dalla procedura e riconoscono, come loro meccanismo principale, un macrorientro (76% dei casi), più raramente un focus.<sup>(384)</sup> Interruzioni nelle linee di lesione eseguite durante la procedura di ablazione iniziale, che portano a ripresa nella conduzione elettrica in vene precedentemente isolate, sono responsabili della loro comparsa.<sup>(377,428,430)</sup> Spesso è necessaria una nuova procedura di ablazione per l'eliminazione di queste aritmie che, frequentemente, hanno un carattere incessante, sono poco tollerate e scarsamente rispondenti alla terapia farmacologica.<sup>(384)</sup> Per prevenire l'insorgenza di queste aritmie, molti autori hanno proposto di eseguire durante la procedura iniziale di ablazione, oltre alle lesioni circolari attorno allo sbocco delle vene polmonari, anche lesioni lineari a livello della parete dell'atrio sinistro (a livello dell'istmo mitralico, parete posteriore e tetto).<sup>(377,428)</sup> La reale utilità di tali lesioni è comunque ancora oggetto di controversia e, secondo l'opinione di alcuni autori, esse possono favorire le tachiaritmie atriali post-ablazione anziché prevenirle (effetto pro aritmico invece che antiaritmico).<sup>(384,430)</sup>

La mortalità periprocedurale dell'ablazione della fibrillazione atriale è bassa. Nella survey mondiale<sup>(361)</sup> si segnalano solo 4 casi di morti su oltre 8000 procedure (0.05%). La causa del decesso è stata una tromboembolia cerebrale o una perforazione cardiaca extra-

pericardica. A questi 4 casi vanno aggiunti altri 2 casi fatali descritti in letteratura, di fistola atrio-esofagea verificatisi a distanza di 3-22 giorni dalla procedura.<sup>(417,418)</sup>

### *Modalità di valutazione dei risultati dell'ablazione in acuto*

La valutazione dell'efficacia acuta si basa su due possibili end-point: elettrofisiologico ed elettroanatomico.

#### A) End-point elettrofisiologico

Questo consiste nella dimostrazione dell'isolamento delle vene polmonari mediante abolizione dei potenziali venosi sul catetere di mappaggio circonfrenziale posizionato all'ostio di ciascuna vena polmonare. Se si eseguono lesioni lineari, bisogna anche dimostrare il blocco bidirezionale della conduzione a livello dell'istmo mitralico mediante stimolazione dall'auricola atriale sinistra e modificazione del pattern di registrazione sul catetere posto in seno coronarico e a livello della parete posteriore e/o del tetto dell'atrio sinistro.

#### B) End-point elettroanatomico

Questo consiste nell'abbattimento dei potenziali locali >80% rispetto al valore basale e nella dimostrazione di blocco della conduzione lungo le lesioni circolari o lineari di ablazione mediante analisi della mappa di attivazione elettroanatomica registrata nuovamente dopo l'erogazione di energia di radiofrequenza.

Alcuni autori validano il successo acuto anche mediante la mancata inducibilità di fibrillazione atriale alla fine della procedura. Non esistono, però, dati univoci in letteratura circa l'utilità e il significato prognostico di tale parametro. In alcuni laboratori l'inducibilità è utilizzata per valutare se sia necessario associare all'isolamento puro delle vene polmonari l'effettuazione di lesioni lineari o la ricerca di foci extrapolmonari.<sup>(397,400)</sup>

### *Modalità di valutazione dei risultati dell'ablazione nel follow-up*

A tutt'oggi la valutazione dell'efficacia clinica a medio-lungo termine delle procedure di ablazione transcateretere per la cura della fibrillazione atriale, si basa in larga parte sulla presenza o meno durante il follow-up di sintomi (palpitazioni) riferiti dal paziente, spesso confermati dalla registrazione elettrocardiografica. Poiché la stragrande maggioranza dei pazienti che si sottopone all'ablazione transcateretere ha episodi sintomatici di

fibrillazione atriale, l'assenza di sintomi durante il follow-up è considerata da molti come indicatore di efficacia della procedura.

Tuttavia, è noto che i pazienti con fibrillazione atriale possono avere anche episodi asintomatici dell'aritmia che, pur essendo ritenuti non frequenti (5% - 14%),<sup>(433,434)</sup> suggeriscono l'utilità e la necessità di un follow-up più attento nel monitoraggio delle recidive aritmiche.<sup>(65,435)</sup> A questo proposito possono essere usati, anche se attualmente non codificati, protocolli che prevedano visite cardiologiche ambulatoriali periodiche ravvicinate (per esempio 1, 3, 6, 12 mesi); l'impiego, per il primo mese e oltre dopo la procedura, di sistemi di telecardiologia con trasmissione transtelefonica giornaliera e in presenza di sintomi di un ECG; esecuzione periodica ambulatoriale di ECG dinamico secondo Holter tradizionale per 24 ore o, se necessario, continuo per più giorni (Holter di lunga durata). In generale, aumentando la densità dei periodi di registrazione ECG, si documenta un progressivo aumento del numero di recidive e se ne definiscono con maggior precisione alcune importanti caratteristiche, come la durata e la frequenza media durante aritmia. In particolare, in un recente studio di follow-up su pazienti sottoposti a procedura ablativa guidata anatomicamente, l'incidenza di episodi asintomatici di fibrillazione atriale è aumentata dal 5% prima dell'intervento al 40% a 1, 3 e 6 mesi dopo. Questi dati sottolineano l'inconsistenza della percezione soggettiva da parte del paziente nella valutazione dell'efficacia della procedura.<sup>(433)</sup>

Dalla maggioranza degli autori non è ritenuto necessario né indicato sottoporre il paziente a studio elettrofisiologico di controllo nei mesi successivi all'ablazione.

Invece, può essere utile l'esecuzione di TAC spirale cardiaca o RM cardiaca per la valutazione di eventuali stenosi polmonari secondarie alla procedura ablativa. In genere una tale valutazione viene consigliata a 3 mesi dalla procedura ed ogni volta che vi sia un sospetto clinico.<sup>(436)</sup> Comunque, va ricordato che un trattamento farmacologico o invasivo (angioplastica) va riservato solo ai pazienti con stenosi severe (>70%) e sintomatiche. Pertanto, l'esecuzione di questi esami è mandatoria solo in un sottogruppo limitato di pazienti.

Infine, è prassi abituale, anche se non esistono comportamenti univoci al riguardo, basati su dati prove-

nienti da studi randomizzati e controllati, sospendere i farmaci antiaritmici e la terapia anticoagulante orale dopo il terzo mese successivo alla procedura se non si sono documentate recidive aritmiche sintomatiche od asintomatiche e se il rischio tromboembolico del paziente non è elevato.

## Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale mediante ablazione transcateretere

### Classe I

1. Pazienti non anziani con fibrillazione atriale parossistica/persistente, frequentemente recidivante, refrattaria alla terapia farmacologica (inefficacia, controindicazione o intolleranza ai farmaci antiaritmici), non legata a causa transitoria o eliminabile, e responsabile di sintomi importanti (quali palpitazioni, dispnea, astenia intensa, angina e sincope) che compromettono significativamente la qualità di vita (livello di evidenza B).

### Classe IIa

1. Pazienti non anziani con fibrillazione atriale cronica refrattaria alla terapia farmacologica (inefficacia, controindicazione o intolleranza ai farmaci antiaritmici), non legata a causa transitoria o eliminabile, e responsabile di sintomi importanti (quali palpitazioni, dispnea, astenia intensa, angina e sincope) che compromettono significativamente la qualità di vita (livello di evidenza B).
2. Pazienti con fibrillazione atriale parossistica/persistente o fibrillazione atriale cronica in cui la comparsa e la persistenza dell'aritmia comportano un significativo peggioramento della funzione di pompa del cuore, nonostante adeguata terapia farmacologica per controllare la frequenza ventricolare e l'insufficienza cardiaca (livello di evidenza C).

### Classe IIb

1. Pazienti anziani con fibrillazione atriale parossistica/persistente, frequentemente recidivante, refrattaria alla terapia farmacologica (inefficacia, controindicazione o intolleranza ai farmaci antiaritmici), non

legata a causa transitoria o eliminabile, e responsabile di sintomi importanti (quali palpitazioni, dispnea, astenia intensa, angina e sincope) che compromettono significativamente la qualità di vita (livello di evidenza C).

2. Pazienti che opportunamente resi edotti dei vantaggi e rischi delle diverse opzioni terapeutiche scelgono la terapia ablativa per motivi psicologici o professionali (livello di evidenza C).

## Profilassi delle recidive: l'ablazione chirurgica

L'approccio chirurgico al trattamento della fibrillazione atriale è stato sviluppato da molti anni e numerose pubblicazioni esistono in letteratura a tale riguardo. Tuttavia, le ampie differenze fra le casistiche in termini di popolazione arruolata, tipo di lesione ablativa e tipo di intervento cardiocirurgico associato, rendono talora non univoca l'interpretazione dei risultati. In particolare, essendo l'ablazione per la fibrillazione atriale nella maggior parte dei casi associata ad un intervento di riparazione/sostituzione valvolare o di rivascolarizzazione miocardica, non è facile definire la mortalità, la morbilità e la percentuale di successo in cronico relativa alla procedura ablativa "di per sè".

Il primo approccio chirurgico al trattamento della fibrillazione atriale è stato eseguito con la tecnica Cox Maze (primo intervento eseguito nel settembre 1987; ulteriori variazioni fino alla Cox Maze III nel 1992) con un preciso pattern di incisioni biatriali.<sup>(437,438)</sup> Negli anni, la suddetta tecnica è stata progressivamente modificata anche dal medesimo gruppo (ad esempio, recente applicazione di tecnica minimamente invasiva, con crioablazione e numero di atriotomie diminuito da 12 a 4).<sup>(439)</sup>

Il gruppo di Cox ha riportato una percentuale di conversione a ritmo sinusale del 97-99%; pertanto, tale metodica è attualmente considerata il *gold standard* per la chirurgia della fibrillazione atriale.

Tuttavia, la medesima tecnica attuata da altri gruppi di esperti ha condotto a percentuali di successo inferiori, precisamente del 90.4%,<sup>(440)</sup> 87.4%,<sup>(441)</sup> 88%,<sup>(442)</sup> e 85%<sup>(443)</sup> rispettivamente.

Inoltre, molti autori hanno identificato la difficoltà tecnica quale limite alla Cox Maze e, pertanto, la suddetta procedura non è universalmente accettata come

pratica standard nel trattamento chirurgico della fibrillazione atriale.

Alla luce di ciò sono state impiegate differenti tecniche, quali la radiofrequenza, la crioablazione e l'utilizzo di microonde (la cui efficacia è invece dibattuta in considerazione della dubbia possibilità di ottenere linee continue transmurali).<sup>(444)</sup> A tale proposito, una recente revisione<sup>(444)</sup> ha confrontato la Cox Maze con le tecniche chirurgiche alternative, analizzando tutti i lavori principali (48 pubblicazioni) e confrontando i risultati delle suddette tecniche alternative (2279 pazienti) con quelli della Cox Maze III (1533 pazienti): non sono state evidenziate differenze significative in termini di ripristino di ritmo sinusale e/o mortalità fra i due gruppi.

## Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale mediante ablazione chirurgica

### Classe IIa

1. Pazienti intolleranti alla terapia antiaritmica oppure con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia medica sottoposti a concomitante intervento di sostituzione/riparazione valvolare (generalmente mitralica) (livello di evidenza B).

### Commento

L'efficacia di questo approccio è maggiore in pazienti con durata dell'aritmia inferiore ad un anno e con atri moderatamente dilatati (diametro atriale sinistro inferiore o uguale a 55 mm).<sup>(445-448)</sup>

Dai dati riportati in letteratura, l'efficacia di questo approccio per prevenire le recidive risulta essere variabile (da 62-99%) in cronico con follow-up variabile (1 mese - 5 anni). Questa significativa variabilità è legata principalmente al fatto che i pazienti arruolati presentavano fibrillazione atriale di forme differenti (parossistica, persistente di recente insorgenza) e di durata variabile nel caso della fibrillazione atriale cronica.<sup>(438,444, 449-451)</sup> È stata, inoltre, segnalata la minor incidenza di ictus cerebrale a lungo termine<sup>(452,453)</sup> dopo ablazione chirurgica.

**Classe IIb**

1. In pazienti intolleranti alla terapia antiaritmica oppure con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia medica sottoposti a concomitante intervento di bypass aorto-coronarico (livello di evidenza B).

**Commento**

Risultati analoghi sull'efficacia di questo approccio in pazienti con fibrillazione atriale associata a malattia coronarica sono stati riportati in un lavoro<sup>(454)</sup> specificatamente rivolto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica (il 98% dei pazienti mantengono il ritmo sinusale a 5 anni dell'intervento). Pazienti sottoposti a bypass sono inclusi in molte altre casistiche nelle quali tuttavia la percentuale di pazienti sottoposti a chirurgia valvolare è in numero significativamente maggiore.

## Controllo della risposta ventricolare

In circa il 50% dei pazienti con fibrillazione atriale persistente risulta impossibile mantenere un ritmo sinusale stabile e pertanto la fibrillazione atriale diventa cronica. I principali fattori predittivi di insuccesso sono: fibrillazione atriale di lunga durata, frequenti cardioversioni, frequenti recidive nonostante terapia, rischio di proaritmie e cattiva compliance per i farmaci antiaritmici. Tale percentuale è maggiore nei pazienti con scompenso cardiaco. Il mantenimento del ritmo sinusale mediante cardioversioni elettriche o farmacologiche ripetute, fallisce in circa 80% dei pazienti scompensati entro 3 anni.<sup>(455-457)</sup> Ad esempio, nell'esperienza di Groningen,<sup>(455,456)</sup> in cui 342 pazienti sono stati trattati con approccio aggressivo consistente in cardioversioni seriate e profilassi antiaritmica con sotalolo, flecainide ed amiodarone seguiti in follow-up fino a 6.9 anni (media 3.4±11.6), la fibrillazione atriale cronica si è sviluppata nel 63% dei pazienti e lo scompenso cardiaco, in precedenza assente, è occorso nell'11% dei casi. La percentuale di pazienti in ritmo sinusale dopo 2 anni si riduce a circa il 20% nei pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente e scompenso cardiaco.<sup>(456,457)</sup> Nei pazienti con forme croniche o in quelli con frequenti recidive è importante assicurare il controllo della frequenza ventricolare. Il problema della regolarizzazione della frequenza cardiaca è in genere evidente poi-

ché la grande maggioranza dei pazienti chiaramente non tollera frequenze >100 battiti al minuto. Inoltre, frequenze ventricolari rapide per periodi prolungati possono portare a dilatazione ventricolare, insufficienza cardiaca congestizia e tachicardiomiopatia.<sup>(80,458-461)</sup> In tali casi, la terapia farmacologica è somministrata con il presupposto che il controllo della frequenza ventricolare fornisce un miglior confort al paziente e migliora la sua performance cardiaca o riduce i sintomi. Alcuni studi recenti randomizzati e controllati<sup>(462-466)</sup> hanno dimostrato che il controllo ottimale della frequenza cardiaca permette di ottenere un miglioramento della qualità di vita e della performance fisica, sovrapponibile a quello ottenibile con il ripristino del ritmo sinusale con un'incidenza di eventi cardiovascolari (tromboembolie, scompenso, numero di ricoveri in ospedale ecc.) anch'essa sovrapponibile. Pertanto, la terapia di controllo della frequenza ventricolare è una buona alternativa al ripristino del ritmo sinusale quando quest'ultimo è difficile da ottenere. La risposta ventricolare della fibrillazione atriale può essere controllata sia con farmaci sia con tecniche ablative transcateretere.

## Controllo della risposta ventricolare: i farmaci

**Digitale**

La monoterapia con digitale è in grado di ridurre la frequenza cardiaca rispetto al placebo in molti pazienti, ma poichè l'effetto principale del farmaco sulla frequenza cardiaca è mediato dal tono vagale, la digitale spesso non è in grado di ridurre la frequenza durante sforzo fisico. L'effetto della digitale è modesto, con riduzione di frequenza intorno al 10%-20% a riposo; tuttavia nello scompenso essa è il farmaco di prima scelta per la sua azione inotropica positiva.<sup>(467-469)</sup> La terapia a lungo termine con digitale non è efficace nel ridurre la risposta ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica.<sup>(470,471)</sup> La digitale non è in grado di aumentare la tolleranza allo sforzo e, in circa il 50% dei casi, vi è perdita del controllo della frequenza durante sforzo.<sup>(472,473)</sup>

**Verapamil e diltiazem**

Verapamil (160-240 mg/die) e diltiazem (120-240 mg/die) hanno effetti simili sulla frequenza cardiaca e



sul controllo dei sintomi. Le dosi medie di verapamil e diltiazem hanno un effetto paragonabile alla dose terapeutica della digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico.<sup>(469,474-478)</sup> Il verapamil ed il diltiazem hanno un effetto inotropo negativo che può causare deterioramento specialmente nei pazienti con disfunzione grave del ventricolo sinistro. Il ruolo e la sicurezza dei calcioantagonisti nei pazienti con scompenso cardiaco rimane controverso.

### *Betabloccanti*

Come i calcioantagonisti, anche i betabloccanti (alle posologie comunemente impiegate per le differenti molecole), hanno un effetto paragonabile alla dose terapeutica della digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico.<sup>(474)</sup> Tuttavia, a causa del loro effetto inotropo negativo, i betabloccanti possono peggiorare la capacità di eseguire uno sforzo,<sup>(479,480)</sup> anche se tale effetto è variabile. Per esempio, in uno studio<sup>(467)</sup> il labetalolo, grazie al suo effetto combinato alfa e betabloccante, ha determinato un aumento della capacità da sforzo del 13%. Il sotalolo<sup>(481)</sup> non ha modificato la capacità da sforzo, probabilmente perché l'effetto sfavorevole del betabloccante è controbilanciato dal favorevole effetto antiaritmico di prolungamento della fase di ripolarizzazione e dal suo effetto vasodilatatore; comunque, il controllo della frequenza ottenuto con il sotalolo non è associato ad un miglioramento soggettivo dei sintomi. Nel paziente con scompenso cardiaco i betabloccanti devono essere preferiti ai calcioantagonisti, dato che tali farmaci si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità e migliorare i sintomi dello scompenso. Tuttavia, i betabloccanti, quando usati alle dosi necessarie per il controllo della frequenza, possono esercitare un effetto inotropo negativo che può precipitare uno scompenso cardiaco congestizio ed inoltre possono essere controindicati nei pazienti con sottostante broncospasmo causato da asma bronchiale o da malattia polmonare cronica ostruttiva.

### *Amiodarone*

Anche l'amiodarone ha potenti proprietà bradicizzanti dato che rallenta fortemente la conduzione nel nodo atrioventricolare; pertanto è molto efficace nel controllare la frequenza cardiaca della fibrillazione atriale anche se tale effetto è stato solo raramente valutato. In

uno studio<sup>(112)</sup> la frequenza cardiaca a riposo diminuì da 89 bpm a 67 bpm (diminuzione del 25%). Tuttavia, tale farmaco va considerato di seconda scelta per i noti e frequenti effetti collaterali.

### *Associazione digitale con calcioantagonisti o betabloccanti*

Quando sia inefficace da sola, la digitale può essere associata con i betabloccanti o con i calcioantagonisti verapamil o diltiazem, per produrre una riduzione della frequenza cardiaca che è superiore a quella prodotta dai suddetti farmaci separatamente.

In studi randomizzati controllati con placebo,<sup>(469,475,477,482-487)</sup> l'effetto della terapia combinata con verapamil/diltiazem e digitale, in confronto con digitale da sola ha determinato riduzione della frequenza media che è del 15%-26% a riposo, 11%-29% al massimo dello sforzo e 9%-21% nella media di 24 ore.

In studi randomizzati controllati con placebo,<sup>(463,479-481)</sup> l'effetto della terapia combinata con betabloccante e digitale in confronto con digitale da sola, ha determinato riduzione della frequenza cardiaca simile a quella osservata con i calcioantagonisti, a riposo (9%-25%), da sforzo (13%-31%) e nella media delle 24 ore (1%-22%).

In un confronto intrapaziente,<sup>(474)</sup> sono stati testati fra loro digitale 0.25 mg, diltiazem 240 mg, atenololo 50 mg, l'associazione fra digitale e diltiazem e l'associazione fra digitale e atenololo. La frequenza media delle 24 ore è stata 79±16 con digitale, 80±15 con diltiazem, 76±12 con atenololo, 67±14 con digitale più diltiazem e 65±9 con digitale più atenololo. Il maggiore effetto dell'associazione si è mantenuto durante sforzo a tutti i carichi di lavoro testati.

Questi dati suggeriscono che tali associazioni costituiscono la terapia ottimale per il controllo della frequenza cardiaca. Tuttavia, gli effetti collaterali dei calcioantagonisti e dei betabloccanti rendono necessaria la loro sospensione in un numero considerevole di casi.

### *Quando e come il controllo farmacologico della frequenza*

Una domanda frequente a cui non è possibile dare una risposta basata su solidi dati scientifici è quale sia la frequenza cardiaca ottimale che deve essere ottenuta in un paziente scompensato in fibrillazione atriale.

Studi emodinamici suggeriscono che la frequenza in fibrillazione atriale sia opportunamente un poco superiore a quella in ritmo sinusale, per compensare la perdita del contributo atriale. Come regola generale si può considerare come controllata una frequenza media a riposo compresa fra 60 e 90 bpm ed una frequenza durante sforzo usuale (come salire le scale, camminare velocemente in piano) compresa fra 100 e 140 bpm. La terapia farmacologica dovrebbe essere somministrata in modo tale da mantenere il paziente entro questi limiti: ed entro questi limiti, in genere, la fibrillazione atriale cronica è asintomatica per palpitazioni. Nei rari casi in cui persistano palpitazioni importanti occorrerà ridurre ulteriormente la frequenza ventricolare oppure prendere in considerazione l'opzione non farmacologica.

#### *Punti controversi sul controllo farmacologico della frequenza*

È generalmente accettato che il controllo della frequenza cardiaca a valori <90 bpm rende il paziente più confortevole, ma non vi sono studi controllati al riguardo. Channer et al.<sup>(488)</sup> osservarono che sia alte dosi di digitale sia di verapamil furono in grado di ridurre significativamente le palpitazioni ma furono incapaci di ridurre la dispnea o di aumentare la tolleranza allo sforzo. Lewis et al.<sup>(477)</sup> non riuscirono a dimostrare che l'ulteriore riduzione di frequenza ottenuta con l'associazione di digitale e diltiazem rispetto alla digitale da sola era in grado di aumentare la tolleranza allo sforzo; tali autori conclusero che l'uso di diltiazem non sembra essere di beneficio nel migliorare la qualità di vita nella maggioranza dei pazienti. Inoltre, a parte alcuni case report<sup>(459)</sup> poco vi è in letteratura sul miglioramento della performance cardiaca o della sopravvivenza, in conseguenza del controllo della frequenza. D'altra parte, un aumento della frequenza ventricolare compensa parzialmente la riduzione della gettata sistolica dovuta alla perdita del contributo atriale. Quindi, entro certi limiti, la tachicardia può essere un fenomeno benefico che parzialmente contrasta una più grande riduzione della portata cardiaca. Per questo la frequenza cardiaca ottimale varia da paziente a paziente e probabilmente è un compromesso fra la frequenza minima necessaria a ridurre le palpitazioni e la frequenza in grado di determinare il massimo aumento della portata cardiaca. Questo spiega perché la tolleranza allo sforzo è solo mar-

ginalmente aumentata, se non addirittura compromessa, con la terapia farmacologica. Inoltre, la terapia farmacologica non è in grado di regolarizzare il ritmo cardiaco. È ben noto che l'irregolarità del ritmo compromette grandemente la contrattilità cardiaca e diminuisce la portata cardiaca. In conclusione, sebbene un buon controllo della frequenza cardiaca possa essere ottenuto con la terapia farmacologica nella maggior parte dei casi, il reale beneficio clinico rimane incerto.

## Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante trattamento farmacologico

NB. Terapia antitrombotica quando raccomandata.

- 1° step     Monoterapia con digitale, betabloccanti o verapamil/diltiazem
- 2° step     Associazione digitale con verapamil/diltiazem o betabloccanti
- 3° step     Ablazione giunzione AV e pacemaker

	Raccomand.	Evid.
<i>Pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra</i>		
Calcioantagonisti	I	B
Betabloccanti	I	B
Associazione digitale+ calcioantagonisti o betabloccanti	IIa	B
Digitale	IIb	B
Amiodarone	IIb	B
<i>Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra</i>		
Digitale	I	B
Associazione digitale+ calcioantagonisti o betabloccanti	I	C
Amiodarone	IIa	B
Calcioantagonisti	IIa	C
Betabloccanti	IIa	C

**TABELLA V** Vantaggi e svantaggi dell'ablazione transcateretere della giunzione AV rispetto alla terapia farmacologica per il controllo della frequenza cardiaca

Vantaggi	Svantaggi
Miglior controllo della frequenza Miglior controllo dei sintomi Miglioramento della performance cardiaca Non necessità di farmaci antiaritmici (tossicità e proaritmia dei farmaci) Riduzione dei ricoveri ospedalieri	Necessità di impianto di pacemaker Complicanze legate alla procedura Contrazione cardiaca non fisiologica Risultati a lungo termine non noti

## Controllo della risposta ventricolare: ablazione della giunzione AV ed elettrostimolazione (*Ablate and Pace*)

L'ablazione della giunzione AV con produzione di blocco AV ed impianto di pacemaker (*Ablate and Pace*) è un trattamento ben stabilito per pazienti con fibrillazione atriale non controllata dai farmaci antiaritmici.<sup>(490)</sup> Tuttavia è palliativa perché, a differenza di altre ablazioni considerate curative, come quelle delle tachicardie nodale o atrio-ventricolare, essa agisce solo attraverso il controllo della frequenza cardiaca. I vantaggi e gli svantaggi di tale terapia rispetto ai farmaci sono elencati nella Tabella V.

Per evitare l'elettrostimolazione permanente, si è tentato di controllare la frequenza cardiaca attraverso la modificazione mediante radiofrequenza delle proprietà del nodo senza indurre blocco AV completo (modulazione AV). Nonostante studi iniziali non controllati<sup>(458,491,492)</sup> avessero dato risultati incoraggianti, tuttavia due studi clinici randomizzati e controllati<sup>(493,494)</sup> di confronto degli effetti sulla performance cardiaca di *Ablate and Pace* e della modulazione del nodo AV, in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e fibrillazione atriale non controllata cronica o parossistica, hanno dimostrato che *Ablate and Pace* è più efficace della modulazione del nodo AV per migliorare la performance cardiaca e diminuire la sintomatologia.

Per evitare l'ablazione del giunto AV, sono stati sviluppati pacemaker con speciali algoritmi (VRP, ventricular response pacing) in grado di regolarizzare parzialmente la lunghezza dei cicli cardiaci con l'intento

di ridurre i sintomi legati all'irregolarità e migliorare la performance. In studi controllati,<sup>(301,495,496)</sup> tale modalità è risultata effettivamente in grado di regolarizzare la risposta ventricolare senza aumentare la frequenza cardiaca media, tuttavia non è stata in grado di migliorare la qualità di vita globale né la capacità di eseguire attività fisica routinaria o la capacità funzionale.

Pertanto, sia l'ablazione del giunto AV sia l'impianto di pacemaker sembrano essere necessari per ottenere un beneficio clinico. La terapia di combinazione *Ablate and Pace* si è dimostrata superiore alle singole terapie.

### Risultati e complicanze della procedura ablativa

L'ablazione del giunto AV è facile da realizzare; essa può essere ottenuta con approccio destro o sinistro.<sup>(490)</sup> L'ampia esperienza con l'approccio destro e le prevalenti complicanze legate al cateterismo sinistro, rendono preferibile l'approccio destro. Quando questo fallisce, l'approccio sinistro può essere eseguito durante la stessa procedura e può richiedere minori erogazioni di radiofrequenza ma comporta un cateterismo arterioso

L'efficacia della produzione di un blocco AV completo con approccio sequenziale è >95%, la regressione tardiva del blocco AV si verifica nello 0-7% dei casi. Le complicanze periprocedurali sono <2% e la mortalità correlata alla procedura è 0,1%,<sup>(490)</sup> con coinvolgimento quasi esclusivo di pazienti con grave scompenso cardiaco.

### Efficacia clinica

L'efficacia clinica di *Ablate and Pace* può essere considerata ormai stabilita in conseguenza dei risultati di studi aperti, metanalisi e studi randomizzati e controllati.

*Fibrillazione atriale parossistica:* uno studio non controllato<sup>(497)</sup> e due trial randomizzati e controllati<sup>(498,499)</sup> dimostrarono che, in pazienti con fibrillazione atriale parossistica sintomatica refrattaria, *Ablate and Pace* è superiore alla farmacoterapia nel migliorare la qualità di vita. Dopo l'ablazione, le palpitazioni erano abolite nell'80% dei pazienti; il miglioramento dello score dei sintomi specifici (dispnea da sforzo, intolleranza allo sforzo, facile affaticamento) variava dal 30 all'80% a seconda del parametro.

*Fibrillazione atriale cronica:* studi osservazionali di confronto intrapaziente<sup>(463,500,501)</sup> suggeriscono l'efficacia della procedura riguardo al miglioramento della qualità di vita durante un follow-up a lungo termine. Rispetto alla valutazione basale prima dell'ablazione, la qualità di vita e la capacità da sforzo aumentò in genere del 30%-60% anche se, in uno studio controllato,<sup>(502)</sup> circa il 40% di tale effetto è stato attribuito ad effetto placebo. Tali risultati sono stati confermati parzialmente in due trial randomizzati e controllati,<sup>(503,504)</sup> dove *Ablate and Pace*, confrontato in parallelo col trattamento farmacologico durante un follow-up a lungo termine, risultava superiore nel controllare i sintomi specifici, sebbene l'efficacia fosse inferiore di quella osservata negli studi di confronto intrapaziente. Il miglioramento era maggiore per i sintomi specifici rispetto agli indici di qualità di vita (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, classe NYHA, Activity scale).

In studi non controllati, i diametri del ventricolo sinistro misurati con ecocardiografia si ridussero specialmente in pazienti con funzione depressa, causando pertanto un miglioramento degli indici di funzione sistolica cioè la frazione di eiezione e l'accorciamento frazionale.<sup>(497,500,502,505-507)</sup> Anche la capacità da sforzo migliorò dopo ablazione.<sup>(497,502,507)</sup> In uno studio parallelo randomizzato controllato non si osservarono sostanziali modifiche dei parametri ecocardiografici e di capacità allo sforzo.<sup>(503)</sup>

### Modo di stimolazione

Lo scopo della stimolazione cardiaca permanente è ripristinare il sincronismo AV durante il ritmo sinusale e fornire un adeguato incremento di frequenza nella risposta all'attività fisica durante la fibrillazione atriale. Questi criteri sono soddisfatti dal modo DDDR. Il

modo VVIR, adeguato durante la fibrillazione atriale, è inadeguato durante il ritmo sinusale perché non mantiene il sincronismo AV e può causare sindrome da pacemaker.<sup>(490)</sup> L'ablazione con impianto di PM DDDR con cambio-modo automatico produce un miglioramento sintomatologico maggiore della modalità VVIR.<sup>(499)</sup> Il modo VVIR è preferito in pazienti con fibrillazione atriale cronica o con fibrillazione atriale persistente ad alto rischio di sviluppare fibrillazione atriale cronica dopo ablazione del giunto AV, cioè quelli con età superiore ai 75 anni o precedentemente sottoposti a cardioversione elettrica.<sup>(508,509)</sup> Infine, nei pazienti con scompenso cardiaco e dissincronia di contrazione del ventricolo sinistro, può essere utile associare la stimolazione di resincronizzazione elettrica.

### Follow-up a lungo termine

Alcuni dati sugli effetti a lungo termine suggeriscono un'alta frequenza di progressione verso la fibrillazione atriale cronica a seguito di *Ablate and Pace* di forme inizialmente parossistiche o persistenti (circa 20% per anno).<sup>(510)</sup> A tutt'oggi non sembra che *Ablate and Pace* incrementi il rischio tromboembolico in pazienti con fibrillazione atriale.<sup>(511)</sup> Pertanto, la terapia anticoagulante deve essere prescritta in accordo con le attuali Linee Guida. Infine, i risultati degli studi randomizzati e controllati<sup>(498-500)</sup> non mostrano un aumentato rischio di morte. Una meta-analisi realizzata su 1073 pazienti<sup>(83)</sup> da 16 studi "peer-reviewed" mostrava una mortalità totale ad un anno del 6,3% (95% CI, 5,5% - 7,2%) ed una mortalità per morte improvvisa ad un anno del 2% (95% CI, 1,5% - 2,01%). Questo era molto simile al 6,7% di mortalità totale ed al 2,4% di morte improvvisa, osservati nei 1330 pazienti con fibrillazione atriale seguiti per 1,3 anni nello Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trial.<sup>(214)</sup> Quindi, è più probabile che il decorso tardivo sia da attribuire al decorso naturale della malattia sottostante piuttosto che ad un effetto avverso di *Ablate and Pace*. In un recente studio, Ozcan et al.,<sup>(512)</sup> hanno concluso che:

1. in assenza di cardiopatia, la sopravvivenza tra i pazienti con fibrillazione atriale dopo *Ablate and Pace* è simile a quella della popolazione generale;
2. la sopravvivenza a lungo termine è simile per i pazienti sottoposti ad ablazione sia per quelli in terapia farmacologica;

3. *Ablate and Pace* non interferisce sulla mortalità a lungo termine.

Contrariamente agli usuali buoni risultati, *Ablate and Pace* è inefficace in una minoranza di pazienti. Per la fibrillazione atriale parossistica, questo si verificava nel 14% dei pazienti nello studio di Rosenqvist<sup>(500)</sup> e nel 7% dei casi in quello di Kamalvand.<sup>(513)</sup> Ci sono diverse possibili spiegazioni. Un'analisi attenta del follow-up dei pazienti ha suggerito che le recidive di fibrillazione atriale erano solo parzialmente responsabili della sintomatologia. È possibile che i sintomi fossero correlati al pacing DDDR o ad inappropriata programmazione o all'effetto emodinamico sfavorevole dell'elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro. Inoltre, Weber et al.<sup>(514)</sup> hanno osservato come una malattia psichiatrica spieghi l'eziologia delle palpitazioni in quasi un terzo di tutti i pazienti. In casi d'insufficienza cardiaca congestizia, un deterioramento emodinamico precoce era osservato in alcuni pazienti di Vanderheiden<sup>(515)</sup> e di Twidale.<sup>(516)</sup> La presenza di rigurgito mitralico significativo prima dell'ablazione ed un valore molto basso di frazione d'eiezione, erano fattori predittivi di questo evento avverso. Anche se questo risultato non è stato confermato in uno studio randomizzato,<sup>(503)</sup> è accettato che il pacing dall'apice del ventricolo destro non è ottimale perché determina una contrazione asincrona non fisiologica.<sup>(517)</sup> Questo indica che il miglioramento emodinamico della regolarizzazione del ritmo cardiaco è ostacolato dall'effetto sfavorevole di un pacing non fisiologico.

#### *Ablazione del giunto AV e stimolazione di resincronizzazione cardiaca*

In uno studio in acuto in pazienti con fibrillazione atriale,<sup>(508)</sup> la regolarizzazione del ritmo ottenuta con l'ablazione del giunto AV ha migliorato la frazione di eiezione dell'11% con il pacing dall'apice del ventricolo destro e del 17% con il pacing ventricolare sinistro; inoltre con il pacing ventricolare sinistro, ma non quello destro, ha determinato una riduzione del 17% dell'entità dell'insufficienza mitralica. Questo effetto sembra essere di simile entità sia nei pazienti con blocco di branca sinistro sia in quelli con blocco di branca destro.

Pertanto, la combinazione di due terapie, cioè l'ablazione del giunto AV ed il pacing del ventricolo sinistro (o biventricolare) sembrano avere effetti potenzia-

li benefici additivi nei pazienti con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco.

Due studi randomizzati con controllo intrapaziente ed uno parallelo, hanno valutato il risultato clinico della terapia di resincronizzazione nei pazienti con fibrillazione atriale. Nel braccio fibrillazione atriale dello studio MUSTIC<sup>(518)</sup> eseguito in 39 pazienti, l'analisi intention-to-treat non evidenziò nessuna differenza statisticamente significativa degli end-point primari e secondari e l'analisi on-treatment evidenziò solo modeste differenze nella tolleranza allo sforzo. Nello studio OPSITE,<sup>(501)</sup> sebbene vi fosse un modesto miglioramento significativo in alcune misure di qualità di vita, tuttavia esso fu ai limiti dell'importanza clinica. Nello studio PAVE<sup>(519)</sup> si osservò un modesto seppure significativo miglioramento di 22 metri (+ 7%) della capacità di camminare per 6 minuti (end-point primario dello studio) nei pazienti sottoposti a stimolazione biventricolare rispetto a quelli sottoposti a stimolazione convenzionale in apice del ventricolo destro. Di converso, il miglioramento per effetto della sola regolarizzazione del ritmo ottenuto con l'ablazione del giunto AV e stimolazione del ventricolo destro fu di 61 metri (+ 23%). Comunque, allo stato attuale delle conoscenze, la regolarizzazione del ritmo ottenuta con l'ablazione del giunto AV e l'impianto di pacemaker convenzionale dall'apice del ventricolo destro, deve essere considerata una terapia molto efficace per i pazienti con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco. La terapia di resincronizzazione non può essere raccomandata come trattamento di scelta per tutti i pazienti e dovrà probabilmente essere riservata a quei pazienti che non hanno beneficio o hanno deterioramento dalla stimolazione di destra (up-grading biventricolare) oppure a quelli che hanno un'evidenza di desincronizzazione di contrazione ventricolare sinistra. In effetti, quando la terapia di resincronizzazione è stata eseguita in pazienti che avevano avuto un grave deterioramento emodinamico a distanza dalla ablazione del giunto AV, l'up-grading a stimolazione di resincronizzazione determinò un importante e duraturo miglioramento clinico ed emodinamico.<sup>(520)</sup>

#### *Confronto con altre terapie non farmacologiche*

Recentemente, Hsu et al.<sup>(401)</sup> hanno riportato i risultati della terapia ablativa curativa dell'atrio sinistro ese-

guita in 56 pazienti con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco. Le caratteristiche cliniche erano molto simili a quelle dei 58 pazienti dello studio OPSITE<sup>(501)</sup> eccetto un'età più elevata in quest'ultimo (56±10 vs 70±8). È così possibile eseguire un confronto fra la terapia di ripristino del ritmo sinusale ottenuto con l'ablazione in atrio sinistro e la terapia di controllo della frequenza cardiaca ottenuta con l'ablazione del giunto AV e la stimolazione elettrica di resincronizzazione cardiaca. Entrambe le strategie terapeutiche furono estremamente efficaci nel migliorare la qualità di vita e la capacità fisica durante un follow-up di un anno. L'entità del miglioramento, rispetto alle condizioni basali all'arruolamento, fu di simile entità nei due studi. La funzione cardiaca migliorò di più con la terapia di ripristino del ritmo sinusale (ad esempio la frazione di eiezione aumentò del 60% rispetto ad un aumento del 10% con la terapia di controllo della frequenza), ma la procedura di ablazione ed impianto di pacemaker ebbe successo in più pazienti (successo in 98% vs 78%) e fu più facile da eseguire (una seconda procedura fu necessaria per il successo in 11% vs 50% dei casi).

In conclusione, entrambe le strategie non-farmacologiche sembrano molto efficaci nel migliorare la qualità di vita e la capacità fisica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e scompenso cardiaco refrattario alla terapia farmacologica.

## Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante *Ablate and Pace*

### Classe I

1. Pazienti anziani con fibrillazione atriale parossistica/persistente o fibrillazione atriale cronica refrattaria alla terapia farmacologica, responsabile di sintomi severi (dispnea, palpitazioni, angina, sincope) (livello di evidenza A).
2. Pazienti anziani affetti da malattia del nodo del seno tipo bradi-tachi, già portatori di pacemaker con episodi sintomatici frequenti di fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico (livello di evidenza C).

### Classe IIa

1. Pazienti anziani con fibrillazione atriale parossistica/persistente o fibrillazione atriale cronica con cardiomiopatia tachiaritmica (livello di evidenza B).

### Classe IIb

1. Pazienti anziani affetti da malattia del nodo del seno tipo bradi-tachi con indicazione all'impianto di pacemaker ed episodi sintomatici frequenti di fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare, non sensibile al trattamento farmacologico (livello di evidenza C).

## Controllo del ritmo vs controllo della frequenza

Dalla fine degli anni '80 si è sviluppato un vivace dibattito sul fatto che i pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente dovessero essere semplicemente trattati con farmaci come la digitale, calcioantagonisti e/o betabloccanti per controllare la rapida risposta ventricolare responsabile della maggior parte della sintomatologia o se, invece, si dovessero fare tutti gli sforzi possibili per ripristinare e mantenere il ritmo sinusale attraverso ripetute cardioversioni elettriche e l'uso di farmaci antiaritmici. Queste due strategie terapeutiche hanno oggi preso il nome di controllo del ritmo e controllo della frequenza e sono state oggetto di confronto in cinque studi randomizzati.

Da un punto di vista intuitivo, è evidente che il ripristino e mantenimento del ritmo sinusale rappresenti l'approccio ideale sia per la prevenzione degli eventi cerebrovascolari sia per la riduzione dei sintomi. Tuttavia, è altrettanto evidente che il mantenimento a lungo termine del ritmo sinusale sia un obiettivo di difficile realizzazione nella grande maggioranza di pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente.

La strategia di controllo del ritmo richiede, inoltre, notevoli energie e modalità organizzative, e ha un alto costo sia per l'uso prolungato di farmaci antiaritmici sia per le frequenti ospedalizzazioni legate alle inevitabili recidive aritmiche. Va inoltre ricordato che l'uso prolungato di farmaci antiaritmici è associato ad una elevata incidenza di eventi avversi che includono sia imprevedibili effetti proaritmici sia manifestazioni cliniche legate alla tossicità d'organo. Dall'altro lato, una

strategia basata sul controllo della risposta ventricolare media è considerata relativamente sicura e di minor costo anche se può non rappresentare la scelta ottimale in pazienti altamente sintomatici o con grave compromissione della funzione ventricolare sinistra.

#### *Quando affrontare la scelta*

La decisione di lasciare la strategia di controllo del ritmo per passare a quella del controllo della risposta ventricolare media è una scelta difficile e basata su criteri assolutamente arbitrari. Si prenda ad esempio il numero di episodi di fibrillazione atriale. In passato, prima del diffuso utilizzo di strumenti in grado di monitorare sul lungo periodo l'elettrocardiogramma di questi pazienti, il numero di episodi aritmici in un periodo di tempo definito (ad es. un anno) rappresentava un criterio di insuccesso della strategia del controllo del ritmo e una delle motivazioni principali al passaggio alla strategia del controllo della frequenza. In realtà, la storia clinica dei pazienti con fibrillazione atriale è molto più complessa di quanto si possa prevedere in base, ad esempio, alla sintomatologia riferita dai pazienti. Per questo il numero di episodi di fibrillazione atriale percepiti è assai minore del numero di episodi realmente avvenuti e quindi il criterio del numero di episodi non può essere l'unico criterio a guidare le nostre scelte.

Dati controversi riguardano anche la durata dell'aritmia e le dimensioni atriali anche se è ben noto che una durata superiore l'anno e una dilatazione atriale sinistra rendono assai poco probabile un mantenimento del ritmo sinusale dopo una cardioversione elettrica soprattutto in assenza di terapia antiaritmica.

La presenza-assenza di cardiopatia organica rappresenta un altro fattore di grande importanza. Se da un lato, infatti, i vantaggi emodinamici del ritmo sinusale sono ancora più evidenti in pazienti con cardiopatia organica, dall'altro le probabilità di una efficace cardioversione e del conseguente mantenimento del ritmo sinusale sono più elevati in pazienti senza o con segni iniziali di cardiopatia (ad es. cardiopatia ipertensiva). Un altro aspetto rilevante è quello legato all'età: l'invecchiamento determina di per se stesso un aumento del numero di eventi cerebrovascolari. La presenza di fibrillazione atriale nell'anziano aumenta di circa 5 volte tale rischio e imporrebbe quindi la scelta di una strategia atta a mantenere il più a lungo possibile un ritmo sinu-

sale. Dall'altro lato tale strategia è vanificata nell'anziano dalla pressoché inevitabile presenza di una cardiopatia organica e dalla minor tolleranza ai farmaci antiaritmici e cioè due fattori che riducono drasticamente la possibilità di preservare un ritmo sinusale.

#### *Che cosa ci hanno insegnato gli studi clinici?*

Cinque recenti studi randomizzati e controllati hanno confrontato le due modalità di terapia.<sup>(462-466)</sup>

I principali risultati di questi studi verranno brevemente discussi.

PIAF:<sup>(462)</sup> questo studio, pubblicato nel 2000, è stato il primo studio aperto randomizzato che aveva come obiettivo il confronto tra una strategia di controllo del ritmo rispetto ad una strategia di controllo della frequenza. La popolazione dello studio era costituita da 225 pazienti con fibrillazione atriale persistente di durata compresa tra 7 e 360 giorni. La durata del follow-up era di un anno. Obiettivo primario dello studio era il miglioramento dei sintomi legati alla fibrillazione atriale che venivano valutati sotto tre principali aspetti: senso di palpitazione, dispnea e vertigine. I risultati di questo studio non hanno messo in evidenza alcuna differenza significativa tra le due strategie anche se era possibile notare un miglioramento della capacità d'esercizio nel gruppo controllo del ritmo. Va tuttavia segnalato che solo il 23% dei pazienti in terapia con amiodarone erano in ritmo sinusale alla fine del follow-up e che solo il 56% dei pazienti sottoposti a cardioversione elettrica avevano mantenuto il ritmo sinusale.

STAF:<sup>(466)</sup> questo studio, pubblicato nel 2003, includeva 200 pazienti con età superiore a 60 anni in cui venivano confrontate la strategia del controllo del ritmo rispetto alla strategia del controllo della frequenza. Obiettivi primari dello studio erano la combinazione di morte, resuscitazione cardiopolmonare, eventi cerebrovascolari ed embolia sistemica. Dopo circa 19 mesi di follow-up non è stato possibile osservare alcuna differenza significativa tra i due gruppi. Anzi, si notava un aumento delle ospedalizzazioni prevalentemente legato alle procedure di cardioversione e alle fasi iniziali di somministrazione di farmaci antiaritmici nel gruppo controllo del ritmo. La mortalità totale, infine, risultava lievemente più elevata nel gruppo controllo della frequenza

rispetto al gruppo controllo del ritmo (4.9 verso 2.5%). È interessante notare che la percentuale di pazienti del gruppo di controllo del ritmo che erano in ritmo sinusale alla fine dello studio anche dopo ripetute cardioversioni elettriche non superava il 40%.

RACE:<sup>(465)</sup> questo studio pubblicato nel 2002 includeva 522 pazienti con recidiva di fibrillazione atriale persistente dopo una prima cardioversione elettrica. L'obiettivo primario era una combinazione di morte cardiaca, insufficienza cardiaca, complicanze tromboemboliche, emorragie, impianto di pacemaker e importanti reazioni avverse da farmaco. Dopo un follow-up medio di circa due anni non è stato possibile osservare alcuna differenza significativa nell'occorrenza dell'endpoint primario, ma semplicemente una tendenza verso una minor incidenza di eventi nel gruppo controllo della frequenza (17.2 verso 22.6%). Solo il 39% dei pazienti del gruppo di controllo del ritmo erano effettivamente in ritmo sinusale alla fine dello studio. Sempre nel gruppo controllo del ritmo era possibile notare una maggior incidenza di eventi tromboembolici.

AFFIRM:<sup>(464)</sup> questo studio, pubblicato nel 2002, è il più grande studio che ha confrontato la strategia di controllo del ritmo verso quella del controllo della risposta ventricolare media. Sono stati arruolati 4060 pazienti di età superiore a 65 anni o che presentavano altri fattori rischio per eventi cerebrovascolari e morte cardiaca (ad esempio ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca). Lo studio includeva sia pazienti con episodi di fibrillazione atriale di breve durata e terminazione spontanea sia pazienti con fibrillazione atriale persistente sottoposti a cardioversione. La durata media del follow-up è risultata di 3.5 anni con un periodo massimo di osservazione di 6 anni. Non vi era alcun limite al numero di cardioversioni.

Al follow-up di 5 anni, il 63% dei pazienti del gruppo controllo del ritmo era effettivamente in ritmo sinusale, mentre la percentuale scendeva al 34.6% nel gruppo controllo della frequenza.

I risultati di questo studio hanno sostanzialmente confermato quanto osservato negli studi sopra riportati e cioè che non vi era alcuna differenza significativa per quanto riguardava la mortalità tra le due strategie ed in particolare non c'era alcuna evidenza di superiorità

della strategia controllo del ritmo. Si sono osservate, infatti, 356 morti (23.8%) nel gruppo controllo del ritmo e 310 morti (21.3%) nel gruppo controllo della frequenza. È importante tenere presente che nel gruppo controllo del ritmo il numero di morti non cardiache dovuta prevalentemente a patologie neoplastiche era maggiore (47,5%) di quanto osservato nel gruppo controllo della frequenza (36,5%). Va inoltre notato che le curve di sopravvivenza iniziavano a separarsi solo dopo il secondo anno di follow-up ad indicare un possibile effetto negativo di un uso prolungato della terapia antiaritmica. In una successiva analisi retrospettiva, è stato possibile rilevare che la presenza di ritmo sinusale era associata ad una significativa riduzione del rischio di mortalità, mentre l'uso di antiaritmici aveva un effetto opposto.<sup>(521)</sup> Anche nello studio AFFIRM, come negli studi precedenti, il numero di ospedalizzazioni era superiore nel gruppo controllo del ritmo.

Infine, l'incidenza di eventi cerebrovascolari era di circa 1% in entrambi i gruppi e la maggioranza di tali eventi colpiva pazienti che avevano sospeso o che non assumevano una adeguata terapia anticoagulante.

*Quali conclusioni si possono trarre?*

Tutti questi studi dimostrano chiaramente che molti pazienti con fibrillazione atriale persistente possono essere trattati in maniera adeguata con una strategia di controllo della risposta ventricolare media senza che tale scelta determini un significativo aumento di mortalità o di incidenza di eventi tromboembolici.<sup>(522)</sup> Emerge inoltre la necessità di una adeguata terapia anticoagulante nella grande maggioranza di questi pazienti indipendentemente dalla strategia terapeutica prescelta.

Questi studi confermano anche che il numero di pazienti che mantengono il ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica è relativamente modesto e potrebbe essere addirittura inferiore se si tenesse conto anche delle recidive asintomatiche.

Questi studi ci ricordano inoltre il potenziale rischio proaritmico e l'elevata incidenza di effetti collaterali a cui vanno incontro i pazienti soprattutto se di età superiore a 65 anni ed esposti per lungo periodo ad una terapia antiaritmica. In questi pazienti, l'amiodarone sembra essere più efficace nel mantenere il ritmo sinusale sia del sotalolo sia, quando ne è possibile l'utilizzo, del propafenone e della flecainide. Sarebbe tuttavia impro-



prio trasformare le conclusioni dei risultati di questi studi in una indicazione assoluta per proporre la strategia di controllo della frequenza alla maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale persistente o per passare a questa strategia dopo una prima recidiva aritmica.

Infatti i vantaggi emodinamici e la riduzione del rischio di eventi tromboembolici del ritmo sinusale non sono stati messi in discussione dai risultati di questi studi che invece sottolineano la necessità di una adeguata terapia anticoagulante e di un uso più oculato dei farmaci antiaritmici. Non esistono inoltre dati consistenti relativi a pazienti con età inferiore a 65 anni o con gravi sintomi indotti dall'aritmia e marcata compromissione della funzione di pompa.

Occorre inoltre ricordare che anche i farmaci utilizzati per controllare la risposta ventricolare media con un meccanismo d'azione di interferenza con la conduzione atrio-ventricolare possono avere effetti indesiderati come una marcata bradicardia o il blocco atrio-ventricolare avanzato che, soprattutto nell'anziano, possono causare problemi rilevanti.

Infine, la strategia controllo della frequenza può dimostrarsi inadeguata per controllare la sintomatologia cardiaca in pazienti altamente sintomatici.

### Sintesi pratica

La fibrillazione atriale è un'aritmia complessa che può terminare spontaneamente o diventare persistente o cronica. La scelta terapeutica deve essere quindi individualizzata in base alle caratteristiche del paziente tenendo presente che la prevenzione del rischio tromboembolico è verosimilmente l'aspetto più importante di ogni strategia terapeutica. Quest'ultima deve inoltre tenere presente la frequenza e durata degli episodi aritmici, la facilità di ripristino del ritmo sinusale e delle recidive aritmiche, la severità dei sintomi, e la presenza/assenza di una cardiomiopatia sottostante. I dati a nostra disposizione indicano che in pazienti con età superiore a 65 anni e sintomatologia lieve moderata, la strategia di controllo della frequenza non è inferiore a quella del controllo del ritmo. Non è possibile estendere questi risultati a pazienti con fibrillazione atriale persistente di età inferiore o con maggior compromissione della funzione ventricolare sinistra. I frequenti e spesso imprevedibili effetti avversi determinati da un uso prolungato dei farmaci antiaritmici devono essere sempre presi in

considerazione prima di effettuare una scelta di una strategia terapeutica.

## La profilassi del rischio tromboembolico

La fibrillazione atriale si associa ad un aumento del rischio di morte di 1.5-1.9 volte, anche nei soggetti senza malattie cardiovascolari evidenti.<sup>(523)</sup> Una delle cause principali di questa mortalità, e di un'ancor più elevata morbilità, è rappresentata dallo stroke ischemico.<sup>(524)</sup> Pertanto, è facile comprendere l'importanza di una corretta valutazione del profilo di rischio tromboembolico dei pazienti con fibrillazione atriale e del trattamento più opportuno per la prevenzione di queste complicanze.

### Stratificazione del rischio tromboembolico

Il rapporto tra eventi tromboembolici e fibrillazione atriale è noto da tempo ed è legato al distacco di emboli a partenza da formazioni trombotiche atriali o dall'auricola sinistra.<sup>(524)</sup> Nel 70% dei casi questi emboli colpiscono il cervello. Gli studi epidemiologici segnalano che circa il 20% di tutti gli stroke sono cardioembolici e che la fibrillazione atriale è causa di circa il 50% di questi stroke.<sup>(524)</sup> Nello studio Framingham la percentuale di stroke secondari alla fibrillazione atriale è stata infatti del 14.7%, aumentando con l'età dal 6.7%, tra i 50-59 anni, al 36.2% dopo gli 80 anni.<sup>(525)</sup> È peculiare che qualora la fibrillazione atriale causi uno stroke, l'area ischemica sia di solito estesa, la mortalità sia elevata e forte sia il rischio di invalidità permanente.<sup>(524)</sup> Uno studio multicentrico europeo coinvolgente 4462 pazienti ricoverati per stroke ischemico, ha dimostrato una mortalità a 28 giorni del 19.1% nei pazienti con fibrillazione atriale rispetto al 12% per i pazienti senza fibrillazione atriale ( $p < 0.001$ ). La presenza di fibrillazione atriale aumentava del 50% la probabilità di invalidità permanente dopo lo stroke.<sup>(74)</sup> Senza un qualsiasi trattamento antitrombotico il rischio annuale di stroke per i pazienti con fibrillazione atriale è del 4.5%, ma sale all'8% per anno nei soggetti di età  $> 75$  anni.<sup>(524)</sup> Aggiungendo al rischio di stroke anche quello di TIA e di infarti cerebrali silenti, il rischio embolico cerebrale supera il 7% per anno per un ampio spettro di pazienti.<sup>(71,524,526)</sup> Il rischio di stroke non è tuttavia uniforme, variando ampiamente dallo 0.4% al 12% per anno, a

Spettro del rischio di stroke nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

TABELLA VI

Categoria di pazienti	Incidenza di stroke (% /anno)
FA isolata	0,4
"Basso rischio" senza storia di ipertensione	1,1
"Basso rischio" con storia di ipertensione	3,6
FA non valvolare in generale	4,5
"Alto rischio"	7,9
Pregresso stroke	12,1

seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente (Tab. VI). A questo proposito l'analisi del profilo di rischio dei pazienti arruolati nei più importanti studi sul trattamento antitrombotico nella fibrillazione atriale non valvolare, ha consentito di identificare una serie di fattori indicativi di un maggior rischio tromboembolico.<sup>(524,526,527)</sup> I fattori di rischio tromboembolico maggiori riconosciuti nella settima ACCP Conference comprendono: età >75 anni, pregresso stroke/TIA o tromboembolia sistemica, ipertensione arteriosa, diabete, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica e protesi valvolari.<sup>(524)</sup> Fattori di rischio tromboembolico minori comprendono: età 65-75 anni e malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata.<sup>(524)</sup>

La stratificazione di rischio clinica può essere integrata anche con l'applicazione di alcuni semplici punteggi di rischio come l'AFI, lo SPAF, il CHADS2 ed il Framingham, elaborati sull'esperienza dei grandi trial e di ampi registri.<sup>(524,528,529)</sup>

L'ecocardiografia transtoracica, ma in particolare quella transesofagea (eco-TE), sono in grado di fornire ulteriori marker di rischio tromboembolici nella fibrillazione atriale.<sup>(524,530,531)</sup> In particolare, il riscontro di disfunzione ventricolare sinistra, di trombi atriali, eco-contrasto spontaneo, disfunzione auricolare sinistra o placche aortiche ecc., possono incrementare sostanzialmente il rischio tromboembolico.<sup>(531)</sup> Il valore predittivo di questi marker è stato validato in due ampi

studi, lo SPAF III<sup>(77)</sup> ed il FASTER.<sup>(532)</sup> Nello studio SPAF III le variabili ecocardiografiche indipendenti predittive di un maggior rischio tromboembolico erano: trombosi auricolare sinistra, ecocontrasto spontaneo, bassa velocità di svuotamento dell'auricola atriale sinistra ( $\leq 20$  cm/sec) e placche aortiche complicate. Nello studio FASTER<sup>(532)</sup> l'eco-TE ha consentito l'identificazione di pazienti con fibrillazione atriale a rischio molto basso di eventi (stroke e morte) durante il trattamento con antiaggreganti piastrinici (aspirina o indobufene). In particolare l'assenza di trombosi o di dilatazione dell'appendice auricolare sinistra, di aneurisma del setto interatriale insieme ad una velocità di flusso transauricolare >25 cm/sec, era in grado di identificare pazienti a bassissimo rischio di eventi.

Storicamente, la fibrillazione atriale parossistica è stata ritenuta a minor rischio tromboembolico della fibrillazione atriale cronica.<sup>(524)</sup> Analisi più recenti<sup>(79)</sup> indicano invece un'incidenza annuale di stroke del tutto simile nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica (3.2%) o cronica (3.3%). Vanno tuttavia valutate le differenti presentazioni cliniche della fibrillazione atriale parossistica (episodio isolato, episodi frequenti).

Sintesi pratica

In tutti i pazienti con fibrillazione atriale deve essere effettuata una corretta stratificazione del rischio tromboembolico basata su semplici parametri clinici.

Indicatori di alto rischio sono: età >75 anni, pregresso stroke/TIA o tromboembolia sistemica, ipertensione arteriosa, diabete, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica e protesi valvolari.

Fattori di rischio tromboembolico minori comprendono: età 65-75 anni e malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata.

La stratificazione del rischio tromboembolico può essere migliorata con l'applicazione di punteggi di rischio o con l'uso dell'ecocardiografia transtoracica o transesofagea.

Strategie antitrombotiche disponibili

Negli ultimi decenni diversi regimi di profilassi antitrombotica sono stati testati in un ampio numero di trial clinici randomizzati nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.<sup>(72)</sup>

### Terapia anticoagulante orale dose-adjusted

L'efficacia della terapia anticoagulante orale (TAO) nella prevenzione dello stroke e delle tromboembolie sistemiche è stata chiaramente dimostrata da un ampio numero di trial clinici randomizzati. La metanalisi dei trial randomizzati (5 di prevenzione primaria: AFA-SAK,<sup>(533)</sup> BAATAF,<sup>(534)</sup> CAFA,<sup>(535)</sup> SPAF I,<sup>(536)</sup> SPINAF;<sup>(537)</sup> 1 di prevenzione secondaria: EAFT<sup>(538)</sup>) ha incluso complessivamente 2900 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Essa ha documentato che il warfarin a dosi adeguate (range INR 2.0-3.0) riduce il rischio di stroke del 62% (95% CI, 48%-72%). La riduzione assoluta del rischio è stata del 2.7% per anno per la prevenzione primaria (numero di pazienti da trattare -NNT- per un anno per prevenire uno stroke = 37) e 8.4% per anno (NNT=12) per la prevenzione secondaria.

Il rischio emorragico nei pazienti trattati con warfarin in questi studi è risultato complessivamente basso. L'incidenza annuale di emorragie maggiori è stata 1.3% nei pazienti trattati con warfarin (vs 1.0% nei pazienti del gruppo placebo o controllo e 1.0% nei pazienti trattati con aspirina). È molto probabile che questo rischio emorragico sia maggiore nei pazienti trattati nel mondo reale. I pazienti inclusi nei trial clinici sono stati infatti accuratamente selezionati (costituiscono solo il 7%-39% dei pazienti inizialmente considerati per l'arruo-

lamento) e seguiti in modo molto ravvicinato. Questo tipo di selezione può spiegare la bassa incidenza di emorragie in corso di TAO riportata nei trial clinici.<sup>(539)</sup> Il rischio di sviluppare complicanze emorragiche durante la TAO è influenzato sia da fattori intrinseci del paziente sia dal trattamento stesso. I primi comprendono l'età avanzata, la scarsa compliance del paziente al trattamento, la presenza di malattie concomitanti come l'ipertensione arteriosa, specie se non controllata dalla terapia medica, precedenti stroke o TIA, neoplasie, cadute ricorrenti, sanguinamenti gastrointestinali ed insufficienza renale.<sup>(539)</sup> Tra i fattori relativi al trattamento troviamo l'intensità, la variabilità dell'anticoagulazione, così come l'adeguatezza del follow-up e il tipo di monitoraggio della terapia.<sup>(539)</sup> Grande importanza ha anche l'interferenza farmacologica con altre terapie concomitanti.<sup>(539)</sup> (vedi Tab. VII).

Esiste, inoltre una forte relazione fra gli eventi emorragici e l'inizio della TAO. Infatti le emorragie sono più frequenti nei primi 90 giorni dall'inizio della TAO, con una frequenza doppia rispetto a quella registrata successivamente. Dopo questo periodo l'incidenza di sanguinamenti si stabilizza.<sup>(539)</sup> Questo problema è particolarmente significativo negli anziani dove la TAO può slatentizzare lesioni ad alto rischio emorragico misconosciute od occulte e dove il controllo della TAO all'inizio del trattamento può essere scarso. Per superare questi problemi nella pratica quotidiana possono essere applicati alcuni interessanti punteggi di rischio emorragico per meglio selezionare i pazienti candidati alla TAO.<sup>(528,529)</sup>

### Principali farmaci che interagiscono con il warfarin e ne incrementano l'effetto

#### TABELLA VII

Amiodarone  
Androgeni  
Cimetidina  
Clofibrato  
Disulfiram  
Eritromicina  
Fluconazolo  
Fluoxetina  
Glucagone  
Metronidazolo  
Ossifenbutazone  
Fenilbutazone  
Salicilati (alte dosi)  
Trimetoprim-sulfametoxazolo  
Sulfipirazone  
Tamoxifene  
Ormone tiroideo

### Terapia anticoagulante orale a bassa dose

Nonostante il razionale convincente ed i naturali vantaggi logistici di un regime antitrombotico a bassa intensità nella fibrillazione atriale, 3 studi (SPAF III,<sup>(540)</sup> MIWAF<sup>(541)</sup> e AFASAK II<sup>(542)</sup>) hanno chiaramente dimostrato l'inefficacia di questa strategia antitrombotica.

Lo SPAF III<sup>(540)</sup> ha confrontato il warfarin a basse dosi, fisse (INR 1.2-1.5) e l'aspirina (325 mg/die) con il warfarin *dose-adjusted*. Lo studio è stato interrotto dopo un anno di follow-up poiché l'incidenza annuale di stroke ed embolie sistemiche è risultata molto più bassa (1.9% per anno) con il warfarin a dosi adeguate (INR 2.0-3.0) rispetto alla terapia di associazione (7.9% per anno). Lo studio AFASAK II<sup>(539)</sup> ha confrontato warfarin a mini-

dosi fisse (1.25 mg), warfarin a mini-dosi fisse (1.25 mg) + aspirina 300 mg, aspirina 300 mg e warfarin a dosi adeguate (INR 2.0-3.0) in 677 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. L'incidenza cumulativa di eventi primari dopo un anno è stata 5.8% nei pazienti trattati con warfarin a mini-dosi fisse, 7.2% nel gruppo warfarin + aspirina, 3.6% nel gruppo aspirina e 2.8% nel gruppo warfarin a dosi adeguate, suggerendo un trend di superiorità del warfarin a dosi adeguate rispetto alle altre strategie terapeutiche. Le indicazioni provenienti da questi trial sono state confermate dallo studio PATAF<sup>(543)</sup> che ha dimostrato l'inefficacia del warfarin a basse dosi (INR 1.1-1.6) nel sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale e controindicazioni alla TAO a dosi piene.

### Terapia antiaggregante piastrinica

Il temuto rischio emorragico della TAO a dosi piene, soprattutto nei pazienti più anziani, e la sostanziale inefficacia del warfarin a basse dosi, hanno giustificato l'interesse degli studi sui farmaci antiaggreganti.

#### A) Aspirina confrontata con placebo.

L'efficacia dell'aspirina nella prevenzione dello stroke nei pazienti con fibrillazione atriale risulta complessivamente modesta ed in qualche modo controversa. Sei trial (AFASAK,<sup>(533)</sup> SPAF I,<sup>(536)</sup> EAFT,<sup>(538)</sup> ESPS II,<sup>(544)</sup> LASAF<sup>(545)</sup> e UK TIA<sup>(546)</sup>) hanno confrontato l'aspirina con il placebo; due di questi studi (ESPS II e UK TIA) includevano pazienti con fibrillazione atriale nell'ambito di trial più ampi di prevenzione secondaria dello stroke. Questi trial hanno incluso complessivamente 3119 pazienti. In 5 trial i trattamenti sono stati condotti in doppio cieco. Il dosaggio dell'aspirina variava da 50 a 1300 mg/die. La durata media del follow-up era compresa tra 1.2 a 4 anni (media 1.5 anni). La metanalisi dei sei trial ha dimostrato che l'aspirina riduce l'incidenza di stroke del 22% (95% CI, 2%-38%). Sulla base di questi 6 trial la riduzione assoluta del rischio risulta 1.5% per anno (NNT=67) per la prevenzione primaria e 2.5% per anno (NNT= 40) per la prevenzione secondaria. Sebbene tutti i trial abbiano evidenziato una tendenza ad una riduzione del rischio di stroke con l'aspirina, questo effetto è risultato significativo solo nello studio SPAF I.<sup>(536)</sup> Se si considerano soltanto gli stroke invalidanti, attraverso l'analisi dei tre studi più ampi

che hanno analizzato la severità dello stroke, la riduzione relativa del rischio di stroke ottenuto con l'aspirina è solo 13% (95% CI -19%-36%).<sup>(547)</sup> Un'analisi eseguita nell'ambito dello studio SPAF I ha inoltre dimostrato che l'efficacia preventiva dell'aspirina è diversa a seconda del tipo di stroke.<sup>(524)</sup> In questo studio l'aspirina ha determinato una significativa riduzione del rischio di stroke non cardioembolico, a fronte di una riduzione modesta e non significativa degli stroke cardioembolici. L'effetto diverso della terapia antitrombotica a seconda del differente meccanismo fisiopatologico dello stroke può in parte spiegare i risultati disomogenei ottenuti nei trial clinici ed è importante per guidare la scelta della miglior profilassi antitrombotica nel singolo paziente.

#### B) Aspirina confrontata con la terapia anticoagulante orale.

Un confronto diretto tra TAO a dosi adeguate e aspirina è stato condotto in 5 trial randomizzati (AFASAK,<sup>(533)</sup> EAFT,<sup>(538)</sup> AFASAK II,<sup>(542)</sup> PATAF,<sup>(543)</sup> SPAF II<sup>(548)</sup>) condotti in aperto, che hanno incluso 2837 pazienti, per un totale di 205 stroke, durante un follow-up medio di 2.2 anni. Considerando soltanto gli stroke ischemici, il warfarin a dosi adeguate ha ridotto il rischio relativo di stroke del 46% (95% CI, 27%-60%) rispetto all'aspirina. Il confronto diretto conferma la netta superiorità della TAO rispetto all'aspirina per la profilassi dello stroke nella fibrillazione atriale.

#### C) Altri antiaggreganti piastrinici.

Lo studio SIFA<sup>(549)</sup> ha randomizzato 916 pazienti con stroke recente ( $\leq 14$  giorni) o AIT e fibrillazione atriale non valvolare alla terapia con indobufene (100-200 mg ogni 12 ore) o warfarin *dose-adjusted* (INR 2.0-3.0) per 1 anno.

Non ci sono state significative differenze nell'incidenza dell'end-point primario (stroke, infarto miocardico, embolia polmonare o decessi per cause vascolari) tra i due gruppi di trattamento. La frequenza di emorragie maggiori è stata dello 0.9% nel gruppo warfarin e dello 0% nel gruppo indobufene.

### Sintesi pratica

Allo stato attuale il trattamento antitrombotico più efficace per la prevenzione delle tromboembolie nella

## Criteria per la scelta della profilassi antitrombotica nella fibrillazione atriale

### TABELLA VIII

- |   |
|---|
| 1. Stratificazione del rischio tromboembolico   |
| 2. Qualità della TAO attuabile  |
| 3. Valutazione del rischio emorragico connesso alla TAO nel singolo paziente                              |
| 4. Preferenze del paziente adeguatamente informato sul rapporto rischio/beneficio dei diversi trattamenti |

fibrillazione atriale è rappresentato dalla terapia anti-coagulante orale *dose-adjusted* (range INR terapeutico: 2-3). Questo trattamento è indicato nei pazienti ad alto rischio. La terapia antiaggregante con aspirina può essere considerata nei soggetti con un basso profilo di rischio.

#### Scelta del trattamento antitrombotico

Dal momento che la TAO è più efficace della terapia antiaggregante piastrinica, ma si associa ad un maggior rischio emorragico ed a numerose difficoltà logistiche, la scelta del trattamento antitrombotico più opportuno deve essere basata su alcuni elementi quali:

- la stratificazione del rischio tromboembolico;
- la qualità della TAO attuabile;
- il rischio emorragico del singolo paziente.<sup>(524,527)</sup>

Oltre a queste valutazioni cliniche, sarebbe opportuna anche la condivisione con il paziente delle diverse scelte terapeutiche e dei loro rischi-benefici (Tab. VIII). Quest'ultimo punto potrebbe essere importante nei casi con indicazioni poco chiare o nei pazienti anziani dove la scarsa compliance alla terapia può spesso condizionare la scelta.<sup>(550)</sup>

La stratificazione del rischio tromboembolico costituisce l'elemento principale per la scelta tra la TAO e la terapia antiaggregante piastrinica. L'anamnesi e la valutazione clinica, eventualmente integrate dall'ecocardiografia transtoracica, sono sufficienti per stratificare il rischio tromboembolico nella maggioranza dei pazienti con fibrillazione atriale.<sup>(524)</sup> L'efficacia di questa semplice stratificazione di rischio clinica è stata ampiamente documentata.<sup>(524,527)</sup>

La disponibilità di un monitoraggio di elevata qua-

lità della TAO rappresenta l'elemento fondamentale per ridurre al minimo il rischio emorragico ed ottenere il massimo dei risultati.<sup>(524)</sup> Un approccio a tutto campo della gestione della TAO, come quello attuato nei Centri di Anticoagulazione, è sicuramente in grado di migliorare la sicurezza e l'efficacia della terapia riducendone le complicazioni. Questa strategia prevede il coinvolgimento di personale sanitario dedicato (cardiologi e medici del laboratorio, infermieri e tecnici), l'utilizzo di programmi informatizzati per adeguare la posologia della TAO automaticamente e per la gestione delle dosi in caso di complicazioni o procedure. Questa modalità di gestione organizzata (*coordinated medical care*) si contrappone a quella fornita abitualmente dal medico curante o dallo specialista cardiologo del singolo paziente (*routine medical care*) ed offre risultati significativamente superiori.<sup>(551-555)</sup>

Il rischio emorragico connesso alla TAO nel singolo paziente è il terzo elemento da considerare nella scelta. Le emorragie maggiori o minori sono la complicanza più importante della TAO ed in particolare il rischio di emorragia cerebrale risulta aumentato di 7-10 volte. Pertanto, questo timore dell'emorragia cerebrale può costituire la remora principale all'impiego della TAO, specie nei pazienti anziani.

In definitiva, la scelta della terapia antitrombotica dovrebbe essere fatta sulla base delle semplici valutazioni sopra discusse. Le raccomandazioni sul tipo di terapia consigliata sono basate sulla stratificazione del rischio tromboembolico.<sup>(524)</sup> Queste indicazioni sono state riconfermate nella settima Consensus Conference on Antithrombotic Therapy dell'American College of Chest Physicians<sup>(524)</sup> e nelle Linee Guida congiunte ACC/AHA/ESC.<sup>(556)</sup>

In definitiva nei *pazienti ad alto rischio* è sempre indicata la TAO. Nei *pazienti a rischio intermedio* la scelta tra la TAO e l'aspirina è discrezionale. La scelta della terapia potrà essere attuata in base a considerazioni sulla fattibilità di un monitoraggio sicuro della TAO e del rischio emorragico individuale. Nei *pazienti a rischio basso* non vi sono indicazioni alla TAO e l'aspirina costituisce una terapia sufficiente.

#### Sintesi pratica

Nei pazienti con fibrillazione atriale cronica o parossistica ad alto rischio per stroke (cioè con una qualsiasi

si delle seguenti caratteristiche: pregresso stroke/TIA od embolia sistemica, età >75 anni, disfunzione ventricolare sinistra di grado medio-severo o scompenso cardiaco, storia di ipertensione o diabete) è consigliabile un trattamento anticoagulante orale con warfarin (target INR 2,5; INR range 2,0-3,0).

Nei pazienti con fibrillazione atriale cronica o parossistica di età compresa tra 65 e 75 anni, ma privi di altri fattori di rischio deve essere somministrata una terapia antitrombotica. In questi casi sia la terapia anticoagulante orale (target INR 2,5; INR range 2,0-3,0) sia l'aspirina (325 mg/die) sono valide alternative. Nei pazienti con fibrillazione atriale cronica o parossistica di età inferiore a 65 anni e privi di altri fattori di rischio è indicata la terapia con aspirina (325 mg/die), o nulla.

### Anticoagulazione per la cardioversione elettrica

L'embolia sistemica è la complicazione più seria della cardioversione elettrica (CVE), farmacologica o spontanea della fibrillazione atriale.<sup>(524)</sup> Già studi osservazionali effettuati nei primi anni Sessanta hanno dimostrato un'incidenza del 5.3% di embolia sistemica quando la cardioversione elettrica era effettuata senza TAO, rispetto allo 0.8% dei soggetti che hanno effettuato la cardioversione con la TAO.<sup>(524,557)</sup> Questi stessi studi hanno raccomandato l'uso della TAO *dose-adjusted* prima della cardioversione elettrica ed hanno dimostrato come la maggior parte delle embolie sistemiche che compaiono nelle prime 72 ore dalla CVE sono secondarie alla mobilitazione di emboli, durante la procedura, da trombi atriali. Questi concetti sono poi stati integrati dall'applicazione dell'eco-TE la quale ha dimostrato come la somministrazione della TAO per almeno un mese prima della CVE possa facilitare la risoluzione del trombo endocavitario o ne possa favorire l'adesione-organizzazione sulle pareti atriali.<sup>(524)</sup> Allo stesso modo, questi studi hanno dimostrato che anche il periodo immediatamente successivo alla CVE è a rischio per la formazione di nuove trombosi atriali, legate alla disfunzione contrattile atriale. Sempre quando la fibrillazione atriale data da più di 48 ore, una strategia alternativa alla precedente è rappresentata dall'esecuzione di un eco-TE preliminare (allo scopo di escludere formazioni trombotiche endocavitarie) e, nel caso sia negativo, dall'esecuzione della CVE durante l'infusione di eparina non frazionata con un target PTT di 60 (range 50-70). Lo studio randomiz-

zato ACUTE ha confrontato la strategia abituale di CVE dopo un mese di TAO ottimale rispetto ad una CVE precoce guidata dall'eco-TE.<sup>(558)</sup> Lo studio non ha rilevato alcuna differenza tra queste strategie.

Quando invece la fibrillazione atriale è insorta da meno di 48 ore, l'atteggiamento abituale è rappresentato dall'immediata CVE senza effettuare un eco-TE od un periodo prolungato di TAO periprocedurale.<sup>(524)</sup> Tuttavia, dal momento che alcuni studi segnalano la presenza di trombi atriali nel 13% di soggetti con fibrillazione atriale <48 ore e che sia durante la CVE che nel periodo immediatamente successivo si possono formare altri trombi atriali, di solito la CVE viene effettuata con l'infusione di eparina non frazionata (target PTT di 60, range 50-70) o di eparina a basso peso molecolare a dosi piene.<sup>(524,559)</sup> L'eco-TE viene riservato soltanto ai pazienti ad elevato rischio di trombosi atriale (ad esempio anziani, donne, precedenti episodi di fibrillazione atriale). Purtroppo, al momento non esistono studi inerenti l'applicazione di queste strategie. Per la cardioversione del flutter atriale valgono sostanzialmente le stesse regole della fibrillazione atriale.

### Sintesi pratica

Nei pazienti con fibrillazione atriale ≥48 ore o la cui insorgenza non è databile, nei quali è prevista una cardioversione elettrica o farmacologia dell'aritmia, si raccomanda la somministrazione di un trattamento anticoagulante orale (valore target di INR 2,5, range 2,0-3,0) per almeno 3 settimane prima della cardioversione. Questo trattamento deve essere mantenuto per almeno un mese dopo la cardioversione. Questa raccomandazione è valida indipendentemente dal profilo di rischio tromboembolico del singolo paziente. La prosecuzione del trattamento anticoagulante orale nel singolo paziente è dettata dal numero di precedenti episodi di fibrillazione atriale o dal profilo di rischio tromboembolico.

Nei pazienti con fibrillazione atriale ≥48 ore o la cui insorgenza non è databile nei quali è prevista una cardioversione elettrica o farmacologia dell'aritmia una strategia alternativa può essere quella di somministrare eparina non frazionata con un target PTT di 60 (range 50-70) o di somministrare la terapia anticoagulante orale per almeno 5 giorni (target INR 2,5 al momento della cardioversione) associando a questo trattamento un'e-

co-TE. Nel caso non vi sia alcun trombo e la cardioversione risulti efficace è indicato proseguire la terapia anticoagulante orale per un mese. Nel caso sia visualizzato un trombo all'eco-TE, la cardioversione deve essere rimandata e la terapia anticoagulante orale continuata a tempo indeterminato. Deve comunque essere eseguito un secondo eco-TE prima di effettuarla.

Nei pazienti con fibrillazione atriale <48 ore la cardioversione può essere eseguita senza anticoagulazione. Tuttavia, quando non vi siano controindicazioni è ragionevole somministrare eparina non frazionata per via endovenosa (PTT target 60 sec, range 50-70) od eparina a basso peso molecolare a dosi piene.

Nei pazienti con fattori di rischio per stroke, occor-

re verificare attentamente che la fibrillazione atriale sia insorta da <48 ore. Nei pazienti con rischio tromboembolico particolarmente elevato, anche in presenza di una fibrillazione atriale sicuramente insorta da <48 ore, può essere consigliabile una strategia guidata dall'eco-TE.

Nel caso la cardioversione della fibrillazione atriale debba essere eseguita in emergenza, è ragionevole somministrare comunque eparina non frazionata (PTT target 60 sec, range 50-70) o eparina a basso peso molecolare, appena possibile, proseguendo poi con 4 settimane di terapia anticoagulante orale.

Per la cardioversione del flutter atriale valgono le stesse regole della fibrillazione atriale.

## Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale

### Terapia antitrombotica continuativa

Quadro clinico	Terapia antitrombotica	Classe e livelli di evidenza
Fibrillazione atriale cronica o parossistica ad alto rischio per stroke*	Anticoagulanti orali (INR 2-3)	Classe I Livello di evidenza A
Fibrillazione atriale cronica o parossistica a rischio intermedio per stroke•	Anticoagulanti orali (INR 2-3) o aspirina 325 mg	Classe I Livello di evidenza A
Fibrillazione atriale cronica o parossistica a basso rischio per stroke#	Aspirina 325 mg o nulla	Classe I Livello di evidenza B
Fibrillazione atriale cronica o parossistica e stenosi mitralica	Anticoagulanti orali (INR 2-3)	Classe I Livello di evidenza C
Fibrillazione atriale cronica o parossistica e protesi valvolare	Anticoagulanti orali (INR 2,5 - 3,5)	Classe I Livello di evidenza C

\*Alto rischio: età >75 anni, o pregresso stroke, o TIA o embolia sistemica, o storia di ipertensione o diabete, o scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra

•Rischio intermedio: età 65-75 anni, o malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata, in assenza di altri fattori di rischio

# Basso rischio: età <65 anni in assenza di altri fattori di rischio

**Terapia antitrombotica nei pazienti candidati a cardioversione elettrica o farmacologica**

Quadro clinico	Terapia antitrombotica	Livelli di evidenza
Fibrillazione atriale insorta $\geq 48$ ore o durata sconosciuta	Anticoagulanti orali (INR 2-3) per 3 settimane pre-cardioversione e per 4 settimane dopo la cardioversione	Classe I Livello di evidenza B
Fibrillazione atriale insorta $\geq 48$ ore o durata sconosciuta (strategia alternativa)	Anticoagulanti orali (INR 2-3) o eparina e.v. o a basso peso molecolare pre-cardioversione ed Ecocardiogramma transesofageo per la ricerca di trombo. In assenza di trombo e dopo cardioversione efficace, anticoagulante orale per 4 settimane	Classe I Livello di evidenza B
Fibrillazione atriale insorta $< 48$ ore	Cardioversione senza anticoagulazione	Classe IIa Livello di evidenza C
Fibrillazione atriale insorta $< 48$ ore (strategia alternativa)	In assenza di controindicazioni ad anticoagulazione, eparina endovenosa o a basso peso molecolare pre-cardioversione	Classe IIa Livello di evidenza C



# Bibliografia

- 1) Gallagher MM, Camm J: Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18N-28N.
- 2) Task Force Area Aritmie ANMCO - AIAC. Alboni P, Brignole M, Disertori M, et al.: Le aritmie cardiache: aggiornamento terminologico. *G Ital Cardiol* 1999;29:805-809.
- 3) Lewis T, Feil HS, Stroud WD: Observations upon flutter and fibrillation. Part III. Some effects of rhythmic stimulation of the auricles. *Heart* 1920;7:247-56.
- 4) Moore EN, Spear JF: Natural occurrence and experimental initiation of atrial fibrillation in different animal species. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schleppe M, (eds): Atrial fibrillation. Mondal, Sweden, 1982, A.B. Hassel, p. 33
- 5) Sherf D: Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med* 1947;64:233-240.
- 6) Prinzmetal M, Corday E, Brill JC, et al.: Mechanism of the auricular arrhythmias. *Circulation* 1950;1:241-250.
- 7) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA: A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-210.
- 8) Kirchhof JH, Smeets JR, Wellens HJ, et al.: High-density mappings of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89:1665-1680.
- 9) Allessie MA, Konings K, Kirchhof C, Wijffels M: Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;77:10A-23A
- 10) Spach MS, Dolber PC, Heidlag JF: Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle: a model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 1988;62:811-32.
- 11) Jalife J: Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:776-80.
- 12) Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, et al.: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395-410.
- 13) Morillo CA, Klein CJ, Jones DL, et al.: Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
- 14) Elvan A, Wylie K, Zipes DP: Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodelling. *Circulation* 1996;94:2953-60.
- 15) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ: Electrical remodelling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
- 16) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- 17) Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al.: Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.
- 18) Michelucci A, Padeletti L, Molino Lova R, et al.: La refrattarietà atriale e la sua dispersione in differenti condizioni fisiopatologiche. *G Ital Cardiol* 1982;12:555-562.
- 19) Cosio GC, Palacios J, Vidal JM, et al.: Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulse: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122-130.
- 20) Ramdat Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, et al.: Increased dispersion of retractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531-5.
- 21) Daud EG, Bogun F, Goyal R, et al.: Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.
- 22) Delise P, Bonso A, Allibardi PL, et al.: Valore clinico e prognostico della valutazione della vulnerabilità atriale con lo stu-

- dio elettrofisiologico endocavitario e transesofageo. *G Ital Cardiol* 1990;20:533-542.
- 23) Ravelli F, Faes L, Sandrini L, et al.: Wave-similarity mapping shows the spatiotemporal distribution of fibrillatory wave complexity in the human right atrium during paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1071-1076.
  - 24) Capucci A, Biffi M, Boriani G, et al.: Dynamic electrophysiological behaviour of human atria during paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1193-202.
  - 25) Gaita F, Calò L, Ricciardi R, et al.: Different patterns of atrial activation in idiopathic atrial fibrillation: simultaneous multi-site atrial mapping in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:534-41.
  - 26) Pandozi C, Bianconi L, Villani M et al.: Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:2860-5.
  - 27) Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
  - 28) Roark S, McCarthy E, Lee KL, Pritchett ELC: Observations on the occurrence of atrial fibrillation in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1986;57:571-5.
  - 29) Delise P, Gianfranchi L, Paparella N, et al.: Clinical usefulness of slow pathway ablation in patients with both paroxysmal AV nodal reentrant tachycardia and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:1421-3.
  - 30) Sung RJ, Castellanos A, Mallon SM, et al.: Mechanisms of spontaneous alternation between reciprocating tachycardia and atrial flutter-fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1977;56:409-16.
  - 31) Delise P, D'Este D, Bonso A, et al.: Diverso rischio di fibrillazione atriale ad alta frequenza nel WPW sintomatico e asintomatico. Valutazione elettrofisiologica. *G Ital Cardiol* 1987;17:127-35.
  - 32) Haissaguerre M, Fischer B, Labbe T, et al.: Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. *Am J Cardiol* 1992;69:493-7.
  - 33) Pristowsky EN: Tachycardia-induced tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: Di Marco JP, Pristowsky EN (eds): Atrial arrhythmias: State of the art. Armonk, NY, Futura Publishing Company, Inc. 1995. pp. 81-95.
  - 34) Ravelli F, Allessie MA: Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686-1695.
  - 35) Palma EC, Ferrick KJ, Gross J, et al.: Transition from atrioventricular node reentry tachycardia to atrial fibrillation begins in the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:397.
  - 36) Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al.: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
  - 37) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al.: Electrophysiological breakthrough from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-65.
  - 38) Lin W, Tai C, Hsieh M, et al.: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-83.
  - 39) Kim DT, Lai AC, Hwang C, et al.: The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1324-7.
  - 40) Coumel P: Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:338-55.
  - 41) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.: Pulmonary vein denervation benefits paroxysmal atrial fibrillation patients after circumferential ablation. *Heart Rhythm* 2004;1:S2-38.
  - 42) Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH: Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965;31:888-98.
  - 43) Vaidya PN, Bhosley PN, Rao DB, Luisada AA: Tachyarrhythmias in old age. *J Am Geriatr Soc* 1976;24:412-4.
  - 44) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.
  - 45) Flegel KM, Shipley MJ, Rose G: Risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-9.
  - 46) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al.: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
  - 47) Stewart S, Murphy N, Walker A, et al.: Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
  - 48) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22:983-8.
  - 49) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al.: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
  - 50) Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al.: Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1996;131:790-5.
  - 51) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
  - 52) Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham heart study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
  - 53) Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al.: Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
  - 54) Roy D, Talajic M, Dorian P, et al.: Amiodarone to prevent recurrences of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
  - 55) Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study. *J Am Med Assoc* 1985;254:3449-53.
  - 56) Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al.: The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
  - 57) Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, et al.: Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999;137:686-91.
  - 58) Fuster V, Rydén E, Asinger RW, et al.: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-923.
  - 59) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al.: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
  - 60) Levy S, Maarek M, Coumel P, et al.: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation* 1999;99:3028-3035.
  - 61) 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;107:2920-5.
  - 62) Kerr C, Boone J, Connolly S, et al.: Follow-up of atrial fibril-

- lation: the initial experience of the canadian registry of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17(suppl C):48-51.
- 63) Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al.: Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-94.
  - 64) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al.: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224-7.
  - 65) Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, et al.: Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003;107:1141-5.
  - 66) Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, et al.: Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
  - 67) Dorian P, Jung W, Newman D, et al.: The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
  - 68) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al.: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
  - 69) The AFFIRM Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
  - 70) Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P: Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris prospective study I. *Eur Heart J* 1999;20:896-9.
  - 71) Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
  - 72) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
  - 73) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
  - 74) Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al.: Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
  - 75) The SPAF Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
  - 76) The SPAF Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12.
  - 77) Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al.: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6.
  - 78) Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al.: Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999;159:1118-22.
  - 79) Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al.: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
  - 80) Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL: Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-3.
  - 81) Kiény JR, Sacrez A, Facello A, et al.: Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992;13:1290-5.
  - 82) Shinbane JS, Wood MA, Jensen N, et al.: Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
  - 83) Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay N, Ellenbogen KA: Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation. A meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-44.
  - 84) Le Heuzey JV, Paziand O, Piot O, et al.: Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.
  - 85) Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, et al.: Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004;94:500-4.
  - 86) Geraets DR, Kienzle MG: Atrial fibrillation and atrial flutter. *Clin Pharm* 1993;12:721-35.
  - 87) Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al.: Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-34.
  - 88) Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB: Creasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999. Implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-6.
  - 89) Studio EARISA. *G Ital Cardiol* 1997;27 Suppl 2:1-54.
  - 90) Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al.: Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004;5:205-13.
  - 91) Garrigue S, Clementy J, Maglio C, et al.: *Arch Mal Coeur* 1998;91(Special III):69.
  - 92) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al.: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: 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 and Policy Conference (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2001;104:2118-50.
  - 93) Uhley H: Determination of risk for atrial fibrillation utilizing precise P wave duration-measuring methodology. *Prev Cardiol* 2001;4:81-3.
  - 94) Gibbons RJ, Smith AC, Antman E: American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Practice Guidelines: Part II. *Circulation* 2003;107:3101-7.
  - 95) Darbar D, Jahangir A, Hammill SC, Gersh BJ: P wave signal-averaged electrocardiography to identify risk for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1447-53.
  - 96) Jasper SE, Lieber EA, Murray RD, et al.: Impact of cardioversion strategy on functional capacity in patients with atrial fibrillation: the assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography (ACUTE) study. *Am Heart J* 2005;149: 309-15.
  - 97) Parvathani L, Mahenthiran J, Jacob S, et al.: Comparison of tissue Doppler dynamics to Doppler flow in evaluating left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005;95:1011-4.
  - 98) Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingel C, et al.: Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1807-12.

- 99) Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al.: Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill in the pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-91.
- 100) Bertini G, Conti A, Fradella G, et al.: Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. *J Emerg Med* 1990;3:15-20.
- 101) Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al.: Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomised, controlled study. *Chest* 2000;117:1538-45.
- 102) Galve E, Rius T, Ballester R, et al.: Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079-82.
- 103) Chapman MJ, Moran JL, O'Fathartaigh MS, et al.: Management of atrial tachyarrhythmias in the critically ill: a comparison of intravenous procainamide and amiodarone. *Intensive Care Med* 1993;19:48-52.
- 104) Hou Z-Y, Chang M-S, Cheng C-Y, et al.: Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone: A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521-528
- 105) Tieleman RG, Gosselink AT, Crijs HJ, et al.: Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997;79:53-7.
- 106) Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, et al.: Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337-40.
- 107) Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al.: Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462-5.
- 108) Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al.: Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986;58:496-8.
- 109) Capucci A, Boriani G, Rubino I, et al.: A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;43:305-13.
- 110) Di Benedetto S: Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997;80:518-9.
- 111) Kerin NZ, Faitel K, Naini M: The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156:49-53.
- 112) Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al.: Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: Results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054-1059.
- 113) Hohnloser S, van de Loo A, Baedeker F: Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:852-858.
- 114) Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, et al.: Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine trial). *Am J Cardiol* 1995;76:495-498.
- 115) Negrini M, Gibelli G, De Ponti C: Confronto tra amiodarone e chinidina nella fibrillazione atriale di recente insorgenza. *G Ital Cardiol* 1990;20:207-213.
- 116) Roden DM, Woosley RL, Primm RK: Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implication for patients care. *Am Heart J* 1986;111:1088-1093.
- 117) Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al.: Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503-6.
- 118) The digitalis in acute atrial fibrillation (DAAF) Trial Group: Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;18:649-654.
- 119) Jordaens L, Trouenbach J, Calle P, et al.: Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643-648.
- 120) Madrid AH, Moro C, Marin Herta E, et al.: Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993;14:1127-1131.
- 121) Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, et al.: Reversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous flecainide. *Am J Cardiol* 1991;67:137-141.
- 122) Donovan HD, Power BM, Hockings BE, et al.: Intravenous flecainide versus amiodarone for recent onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:693-697.
- 123) Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al.: Conversion of recent onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone and flecainide. *Am J Cardiol* 1994;74:503-505.
- 124) Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al.: Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6.
- 125) Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA et al.: Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide repeat dose study investigation. *Circulation* 1996;94:613-1621.
- 126) Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA: Comparative efficacy of intravenous Ibutilide versus Procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. *Am J Cardiol* 1996;77:960-966.
- 127) Murray KT: Ibutilide. *Circulation* 1998;97:493-497.
- 128) Guo GB, Ellenbogen KA, Wood MA, Stambler BS: Conversion of atrial flutter by ibutilide is associated with increased atrial cycle length variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1083-9.
- 129) Kowey PR, Vander Lugt JT, Luderer JR: Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996;78:46-52.
- 130) Kingma JH, Suttrop MJ: Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992;72:56A-61A.
- 131) Bellandi F, Cantini F, Pedone T, et al.: Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent onset atrial fibrillation: A placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1995; 18:631-634.
- 132) Fresco C, Proclemer A, Pavan A, et al.: Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Clin Cardiol* 1996;19:409-412.
- 133) Negrini M, Gibelli G, De Ponti C: A comparison of propafenone and amiodarone in reversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Current Therapeutic Research* 1994;55:1345-1354.
- 134) Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al.: Propafenone for conversion of recent onset atrial fibrillation: A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995;108:355-358.
- 135) Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts RN: Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:418-423.
- 136) Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al.: The value of Class

- IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am Coll Cardiol* 1990;16:1722-7.
- 137) Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al.: Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649-54.
- 138) Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al.: Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;58:55-61.
- 139) Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al.: Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1995;129: 739-748.
- 140) Lown B, Amarasinghem R, Neuman J: New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548-555.
- 141) Lown B, Perlroth MG, Bey SK, Abe T: Cardioversion of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 59 patients. *N Engl J Med* 1963;269:325-331.
- 142) Hou CJ, Chang-Sing P, Flynn E, et al.: Determination of ventricular vulnerable period and ventricular fibrillation threshold by use of T-wave shocks in patients undergoing implantation of cardioverter/defibrillators. *Circulation* 1995;92:2558-2564.
- 143) Lown B: Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967;29:469-489.
- 144) De Silva RA, Graboyes TB, Podrid PJ, Lown B: Cardioversion and defibrillation. *Am Heart J* 1980;100:881-895.
- 145) Kerber RE: Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: Standard techniques and new advances. *Am J Cardiol* 1996;78(suppl 8A):22-26.
- 146) Ewy GA: Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1645-1647.
- 147) Kerber RE: Energy requirements for defibrillation. *Circulation* 1986;74:117-119.
- 148) Bjerregard P, El-Shafei A, Janosik DL, et al.: Double external DC-shock for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;83:972-974.
- 149) Saliba W, Juratli N, Chung MK, et al.: Higher energy synchronized external direct current cardioversion for refractory atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2031-2034.
- 150) Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al.: Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-1287.
- 151) Ricard P, Levy S, Boccara G, et al.: External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 2001;3:96-99.
- 152) Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. (BiCard Investigators): Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international, randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956-1963.
- 153) Ermis C, Zhu AX, Sinha S, et al.: Efficacy of biphasic waveform cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter compared with conventional monophasic waveforms. *Am J Cardiol* 2002;90:891-892.
- 154) Khaykin Y, Newman D, Kowalewsky M, et al.: Biphasic versus monophasic cardioversion in shock resistant atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:868-872.
- 155) Connel PN, Ewy GA, Dahl CF, Ewy MD: Transthoracic impedance to defibrillator discharge: Effect of electrode size, and chest wall interface. *J Electrocardiogr* 1973;6:313-M.
- 156) Thomas ED, Ewy GA, Dahl CF, Ewy MD: Effectiveness of direct current defibrillation: Role of paddle electrode size. *Am Heart J* 1977;93:463-467.
- 157) Kerber RE, Grayzel J, Kennedy J, Jensen SR: Electrical cardioversion: influence of paddle electrode location and size on success rates and energy requirements. *N Engl J Med* 1981;305:658-662.
- 158) Kerber RE, Martins JB, Kelly KJ, et al.: Self-adhesive preapplied electrode pads for defibrillation and cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:815-820.
- 159) Botto GL, Politi A, Bonini W, et al.: External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999;82:726-730.
- 160) Kirchof P, Eckhardt L, Loh P, et al.: Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet* 2002;360:1275-1279.
- 161) Alp NJ, Rahaman S, Bell JA, et al.: Randomised comparison of antero-lateral versus anterior-posterior paddle positions for Dc cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75:211-216.
- 162) Ewy GA, Taren D: Comparison of paddle electrode pastes used for defibrillation. *Heart Lung* 1977;6:847-850.
- 163) Kerber RE, Martins JB, Kienzle MG, Constatntin L, et al.: Energy, current and success in defibrillation and cardioversion: clinical studies using an automated impedance-based method of energy adjustment. *Circulation* 1988;77:1038-1046.
- 164) Ricard P, Lévy S, Trigano J, Paganelli F, et al.: Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815-816.
- 165) Vikenes K, Omvik P, Farstad M, Nordrehaug JE: Cardiac biochemical markers, after cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am Heart J* 2000;140:690-696.
- 166) Ditchey RV, LeWinter MM: Effects of direct current electrical shocks on systolic and diastolic left ventricular function in dogs. *Am Heart J* 1983;105:727-731.
- 167) Reisinger J, Winter T, Zenidhofer E, et al.: Energy requirements for transthoracic electrical cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shock. (abstract) *Eur Heart J* 2003;24:366.
- 168) Lesser MF: Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;66:1267-1268.
- 169) Van Gelder IC, Crijns HJM, Van Gilst WH, et al.: Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from Direct-Current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-46.
- 170) Van Gelder IC, Crijns HJ: Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *PACE* 1997;20:2675-2683.
- 171) Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al.: Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-279.
- 172) Lerman BB, Deale OC: Relation between transcardiac and transthoracic current during defibrillation in humans. *Circ Res* 1990;67:1420-1426.
- 173) Lévy S, Lauribe P, Dolla E, et al.: A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1415-1420.
- 174) Murgatroyd FD, Slade AKB, Sopher M, et al.: Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1347-1353.

- 175) Schmitt C, Alt E, Plewan A, et al.: Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:994-999.
- 176) Santini M, Pandozi C, Colivicchi F, et al.: Transoesophageal low-energy cardioversion of atrial fibrillation. Results with the oesophageal-right atrial lead configuration. *Eur Heart J* 2000;21:848-855.
- 177) Lundstrom T, Ryden L: Chronic atrial fibrillation. Long term results of direct current cardioversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53-59.
- 178) Neal S, Ngarmukos T, Lessar D, Rosenthal L: Comparison of the efficacy and safety of two biphasic defibrillators wave forms for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003;92:810-814.
- 179) Rossi M, Lown B: The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;19:234-238.
- 180) Rasmussen K, Wang H, Fausa D: Comparative efficiency of quinidine and verapamil in the maintenance of sinus rhythm after Dc conversion of atrial fibrillation. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1981;645:23-28.
- 181) Jacobs LO, Andrews TC, Pederson DN, Donovan DJ: Effect of intravenous procainamide on direct-current cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:241-242.
- 182) Van Gelder IC, Crijns HJGM, Van Gilst VH, et al.: Effect of flecainide on atrial fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;63:112-114.
- 183) Bianconi L, Mennuni, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700-706.
- 184) Lau CP, Lok NS: A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. *PACE* 1997;20(part II):2442-2452.
- 185) Lai LP, Lin JL, Lien WP, et al.: Intravenous sotalol decreases transthoracic cardioversion energy requirement for chronic atrial fibrillation in humans: assessment of the electrophysiological effects by biatrial basket electrodes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1434-1441.
- 186) Tse HF, Lau CP, Ayers GM: Incidence and mode of onset of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion, and its prevention by intravenous sotalol. *Heart* 1999;82:319-324.
- 187) Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al.: Oral amiodarone increase efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66-73.
- 188) Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J: Electrical cardioversion after amiodarone administration. *Am Heart J* 1992;123:1536-1542.
- 189) Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al.: Strickberger fibrillazione atriale, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-1854.
- 190) Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJGM, et al.: Early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: A result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167-173.
- 191) De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al.: Pre-treatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:810-814.
- 192) Villani GQ, Piepoli MF, Terraciano C, Capucci A: Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000;140:437-443.
- 193) Bertaglia E, D'Este D, Zanicco A, et al.: Effects of pretreatment with verapamil on early recurrences after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: a randomised study. *Heart* 2001;85:578-580.
- 194) Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, et al.: VERDICT: the verapamil versus digoxin cardioversion trial: a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:766-769.
- 195) Botto GL, Luzi M, Sagone A: Atrial Fibrillation: the remodeling phenomenon. *Eur Heart J* 2003;5(suppl H):H1-H7.
- 196) De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al.: Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003;24:1425-1429.
- 197) Daoud EG, Hummel JD, Augostini R, et al.: Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1231-1237.
- 198) Rabbino MD, Lokoff W, Deifus LS: Complications and limitations of direct current countershock. *JAMA* 1964;190:417-420.
- 199) Lown B, Kleiger R, Williams J: Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals. *Circulation* 1965;17:519-531.
- 200) Aberg H, Cullhed I: Direct current countershock complications. *Acta Med Scand* 1968;183:415-421.
- 201) Van Gelder IC, Crijns HJ, Van der Laarse A, et al.: Incidence and clinical significance of ST segment elevation after electrical cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 1991;121:51-56.
- 202) Marinsek M, Larkin GL, Zohar P, et al.: Efficacy and impact of monophasic versus biphasic countershock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:988-991.
- 203) Vitolo E, Tronci M, Larovere MT, et al.: Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1981;36:431-44.
- 204) Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT: Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-798.
- 205) Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, et al.: Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;84:251-257.
- 206) The AFFIRM Substudy of the First Antiarrhythmic Drug. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. An AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-29.
- 207) Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al.: Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139-146.
- 208) Steeds RP, Birchall AS, Smith M, Channer KS: An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:170-175.
- 209) Copen SE, Antman EM, Berlin JA, et al.: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trial. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
- 210) Van Wijk LM, den Heijer P, Crijns HJ, et al.: Flecainide versus quinidine in the prevention of paroxysms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:32-36.

- 211) Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N: Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;82:1932-1939.
- 212) Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P: Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. *Am J Coll Cardiol* 1996;77:53A-59A.
- 213) Lee SH, Chen SA, Tai CT, et al.: Comparisons of oral propafenone and sotalol as an initial treatment in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:905-908.
- 214) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R et al.: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:327-332.
- 215) Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al.: Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-1394.
- 216) Karlson BW, Torstensson I, Abjom C, et al. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled one year follow-up study. *Eur Heart J* 1988;9:284-290.
- 217) Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI: Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized double-blind study. PRODIS Study Group *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:145-52.
- 218) Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al.: Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrototoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:327-33.
- 219) Alboni P, Paparella N, Cappato R, Candini GC: Direct and autonomically mediated effects of oral flecainide. *Am J Cardiol* 1988;61:759-63.
- 220) Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL et al.: Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: a multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group *Circulation* 1989;80:1557-1570.
- 221) Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al.: Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;64:1317-1321.
- 222) Pietersen AH, Helleman H: Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1991;67:713-717.
- 223) CAST Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.
- 224) Wehling M: Meta-analysis of flecainide safety in patients with supraventricular arrhythmias. *Arzneim Forsch Drug Res* 2002;52:507-514.
- 225) Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, et al.: Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1005-1011.
- 226) Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM: Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558-563.
- 227) UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550-2557.
- 228) Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, et al.: Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (ERAFT Study). *Am J Cardiol* 2002;90:1300-1306.
- 229) Wanless RS, Anderson K, Joy M, Josep SP: Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997;133:441-446.
- 230) Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al.: Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group *Am J Cardiol* 1999;84:270-277.
- 231) Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al.: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
- 232) Alboni P, Razzolini R, Scarfò S, et al.: Hemodynamic effects of oral sotalol during both sinus rhythm and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1373-1377.
- 233) Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, et al.: Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2765-2770.
- 234) Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al.: Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in the Framingham offspring study. *Circulation* 2004;109:1267-1271.
- 235) Schwartz J: Adverse effects of antiarrhythmic drugs. *Drugs* 1981;21:23-37.
- 236) Alboni P, Paparella N, Pirani R, et al.: Different electrophysiological modes of action of oral quinidine in man. *Eur Heart J* 1985;6:946-953.
- 237) Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, et al.: Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281-284.
- 238) Kaufman ES, Zimmermann PA, Wang T, et al.: Risk of proarrhythmic events in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. A multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1276-1282.
- 239) Simons GR, Eisenstein EL, Shaw LJ, et al.: Cost effectiveness of inpatient initiation of antiarrhythmic therapy for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1997;80:1551-1557.
- 240) Omnen SR, Odell JA, Stanton MS: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-34.
- 241) Dixon FE, Genton E, Vacek JL, et al.: Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986;58:476-478.
- 242) Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ: The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-342.
- 243) Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, et al.: Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur Heart J* 1991;12:1107-1111.
- 244) Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al.: Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-397.
- 245) Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al.: Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm. Incidence, outcome and determinants. *Circulation* 2004;110:2320-2325.
- 246) McAlister HF, Luke RA, Whitlock RM, Smith WM: Intravenous amiodarone bolus versus oral quinidine for atrial flutter and fibrillation after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:911-918.

- 247) VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, et al.: Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:369-375.
- 248) Beggs VL, Birkemeyer NJ, Nugent WC, et al.: Factors related to rehospitalization within thirty days of discharge after coronary artery bypass grafting. *Best Pract Benchmarking Healthc* 1996;1:180-186.
- 249) Cioffi G, Cemin C, Russo TE, et al.: Post-discharge recurrences of new-onset atrial fibrillation following cardiac surgery: impact of low-dose amiodarone and beta-blocker prophylaxis. *Ital Heart J* 2000;1:691-697.
- 250) Cioffi G, Mureddu G, Cemin C, et al.: Characterization of post-discharge atrial fibrillation following open-heart surgery in uncomplicated patients referred to an early rehabilitation program. *Ital Heart J* 2001;2:519-528.
- 251) Antonelli D, Peres P, Freedberg NA, et al.: Incidence of post-discharge symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients who underwent coronary artery bypass graft: log-term, follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:365-367.
- 252) Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H: Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1992;13:45-50.
- 253) Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al.: Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 1998;97:965-970.
- 254) Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al.: Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406-413.
- 255) Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al.: New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000;140:878-885.
- 256) Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al.: Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2000;86:527-532.
- 257) Al-Khotib SM, Pieper KS, Lee KL, et al.: Atrial fibrillation and mortality among patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: results from the PURSUIT trial. *Am J Cardiol* 2001;88:76-79.
- 258) Kinjo K, Sato H, Sato H, et al.: Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1150-1154.
- 259) Forfar JC, Miller HC, Toft AD: Occul thyrotoxicosis: a correctable cause of 'idiopathic' atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;44:9-12.
- 260) Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA: Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:641-51.
- 261) Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS, Bhatia RK: Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1989;63:384-6.
- 262) Bhandari AK, Isher N: Cardiac arrhythmias and pregnancy. In: Gleiche N (ed): Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy, 3rd edn. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998;975-87.
- 263) Page RL: Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871-6.
- 264) Chow T, Galvin J, McGovern B: Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998;82:581-621.
- 265) Cox JL, Gardner MJ: Cardiovascular drugs in pregnancy and lactation. In: Gleicher N, Gall SA, Sibai BM et al., (eds): Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998;911-26.
- 266) Lownes HE, Ives TJ: Mexiletine use in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:446-7.
- 267) Foster CJ, Love HG: Amiodarone in pregnancy: case report and review of the literature. *Int J Cardiol* 1988;20:307-316.
- 268) Wagner X, Jouglard J, Moulin M, et al.: Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. *Am Heart J* 1990;119:700-702.
- 269) Ovadia M, Brito M, Hoyer GL, Marcus FI: Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994;73:316-317.
- 270) Magee LA, Downar E, Sermer M, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307-1311.
- 271) Leung CY, Brodsky MA: Cardiac arrhythmias and pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease. In: Elkayam U, Gleicher N, eds. Cardiac Problems in Pregnancy, 3rd edn. New York: Wiley-Liss, 1998:155-175.
- 272) Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation* 1999;99:3024-3027.
- 273) Nattel S, Li D: Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000;87:440-447.
- 274) Allesie M, Ausma J, Schotten U: Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-246.
- 275) Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S: Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;54:456-461.
- 276) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al.: Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-2204.
- 277) Li D, Shinagawa K, Pang L, et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-2614.
- 278) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al.: Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-2617.
- 279) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-380.
- 280) Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI et al.: Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Suppl A):14A-19A.
- 281) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al.: Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719.
- 282) Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al.: 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;149:548-557.
- 283) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al.: Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-336.
- 284) Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al.: Use of enalapril to facilitate



- sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090-2098.
- 285) Disertori M, Latini R, Maggioni AP, et al.: Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: Randomized, prospective, multicenter study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of Atrial Fibrillation recurrence. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2006;7:29-38.
- 286) Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ: Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem* 2000;206:33-41.
- 287) Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al.: Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-373.
- 288) Biscione F, Totteri A, De Vita A, et al.: Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:53-59.
- 289) 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;45:1723-1728.
- 290) Young-Xu Y, Jabbour S, Golberg R, et al.: Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-1383.
- 291) Siu CW, Lau CP, Tse HF: Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-1345.
- 292) Tveit A, Grundtvig M, Vanberg P, et al.: Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004;93:780-782.
- 293) Gregoratos G, Abrams J, Epstein A, et al.: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 Pacemakers Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-2161.
- 294) Lamas G, Lee K, Sweeney M, et al.: Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;24:1854-1862.
- 295) Lamas G, Ellenbogen K: Evidence base for pacemaker mode selection. From physiology to randomized trials. Review: Clinical Cardiology: New Frontiers. *Circulation* 2004;109:443-451.
- 296) Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, et al.: Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:167-172.
- 297) Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al.: Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke. Report of the atrial diagnostics ancillary study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-1619.
- 298) Funck RC, Adamec R, Lurje L, et al.: Atrial overdriving is beneficial in patients with atrial arrhythmias: first results of the PROVE Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1891-1893.
- 299) Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, et al.: Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:424-429.
- 300) Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al.: The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926-1932.
- 301) Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al.: A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627-633.
- 302) Ricci R, Pignalberi C, Santini M, et al.: Fibrillazione e flutter atriale: terapia elettrica. *Ital Heart J* 2002;3(Suppl 3):88S-93S.
- 303) Ricci R, Santini M, Padeletti L, et al.: Atrial tachyarrhythmia recurrence temporal patterns in bradycardia patients implanted with antitachycardia pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 Jan;15:44-51.
- 304) Levy T, Walker S, Rex S, Paul V: Does atrial overdrive pacing prevent paroxysmal atrial fibrillation in paced patients? *Int J Cardiol* 2000;75:91-97.
- 305) Ricci R, Santini M, Puglisi A, et al.: Impact of Consistent Atrial Pacing algorithm on premature atrial complex number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomised prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001;5:35-46.
- 306) Savelieva I, Camm J: The results of pacing trials for the prevention and termination of atrial tachyarrhythmias: is there any evidence of therapeutic breakthrough? *J Interv Cardiac Electrophysiol* 2003;8:103-115.
- 307) Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, et al.: Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001;142:1047-1055.
- 308) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.: for the Mode S Trial (MOST) Investigators: Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
- 309) Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al.: For the AHA Writing Group: Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation. Science Advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:240-243.
- 310) Kirchhof C, Chorro F, Schleffer GJ, et al.: Regional entrainment of atrial fibrillation by high-resolution mapping in open-chest dogs. *Circulation* 1993;88:736-749.
- 311) Israel CW, Hugl B, Unterberg C, et al.: AT500 Verification Study Investigators. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1121-8.
- 312) Jung J, Hohenberg G, Heisel A, et al.: Discrimination of sinus rhythm, atrial flutter and atrial fibrillation using bipolar endocardial signals. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:689-695.
- 313) Roithinger FX, Groenewegen A, Karch MR, et al.: Organized activation during atrial fibrillation in man: endocardial and electrocardiographic manifestations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:451-461.
- 314) Leier CV, Schall SF: Biatial electrograms during coarse atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 1980;99:331-341.
- 315) Israel CW, Ehrlich JR, Gronefeld G, et al.: Prevalence, characteristics and clinical implications of regular atrial tachyarrhythmias in patients with atrial fibrillation. Insights from a study using a new implantable device. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:355-263.
- 316) Tunik PA, Mcelhaney L, Mitchell T, et al.: The alternation between atrial flutter and atrial fibrillation. *Chest* 1992;101:34-36.
- 317) Ortiz J, Niwano S, Abe H, et al.: Mapping the conversion of

- atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms. *Circ Res* 1994;74:882-894.
- 318) Lesh MD, Roithinger FX, Karch MR, et al.: What is the relationship between atrial fibrillation and flutter in man? In: *Cardiac Arrhythmias 1997* (A. Raviele Ed), Springer 1997, 144-151.
- 319) Philippon F, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *Circulation* 1995;92:430-435.
- 320) Israel CW, Barold S: Pacemakers systems as implantable cardiac rhythm monitors. *Am J Cardiol* 2001;88:442-445.
- 321) Israel CW, Barold S: Can implantable devices detect and pace-terminate atrial fibrillation? *PACE* 2003;26:1923-1925.
- 322) Disertori M, Padeletti L, Santini M, et al.: Antitachycardia pacing therapies to terminate atrial tachyarrhythmias: the AT500 Italian Registry. *Eur Heart J* 2001;3(P):16-24.
- 323) Boodhoo LE, Mitchell AR, Arvanitakis S: Atrial Antitachycardia pacing is most effective at night. (Abstract) *Heart Rhythm* 2005;2(S1):17.
- 324) Scheinman MM, Morady F: Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:2120-2125.
- 325) Attuel P, Pellerin O, Mugica J, Coumel P: DDD pacing: an effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. *PACE* 1988;11:1647-1654.
- 326) Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al.: Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;343(19):1418.
- 327) Stabile G, Senatore G, De Simone A, et al.: Determinants of efficacy of atrial pacing in preventing atrial fibrillation recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999 Jan;10(1):2-9.
- 328) Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, et al.: Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate responsive in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence. A prospective, multicenter study. *Europace* 1999;1:220-225.
- 329) Ricci R, Azzolini P, Puglisi A, et al.: Intermittent or continuous overdrive atrial pacing significantly reduces paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20:218.
- 330) Boriani G, Biffi M, Padeletti L, et al.: Consistent atrial pacing (CAP) and atrial rate stabilisation (ARS): new algorithms to suppress recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 1999;29(5):88-90.
- 331) Daubert C, Gras D, Leclercq C, et al.: Biatial synchronous pacing: a new therapeutic approach to prevent refractory atrial tachyarrhythmias. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1995;25:230A.
- 332) Daubert C, Leclercq C, Gras D, et al.: Permanent left atrial pacing with a specifically designed coronary sinus lead. *PACE* 1997;20:2755-2764.
- 333) Mabo P, Paul V, Jung W, et al.: Biatial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: The SIMBYAPACE Study. (Abstract) *Eur Heart J* 1999;20(Suppl):4.
- 334) Saksena S, Prakash A, Hill M, et al.: Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dualsite right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:687-694.
- 335) Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al.: Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:384-389.
- 336) Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, et al.: Interatrial septum pacing: A new approach to prevent recurrent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:35-43.
- 337) Padeletti L, Pierangoli P, Ciapetti C, et al.: Prevention of paroxysmal atrial fibrillation by permanent septal atrial pacing: long-term follow-up. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl P):P2-P6.
- 338) Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW, et al.: Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1189-1195.
- 339) Bachmann G: The inter-auricular time interval. *Am J Physiol* 1916;4:1309-1320.
- 340) Bailin SJ, Adler S, Giudici M: Prevention of Chronic Atrial Fibrillation by Pacing in the Region of Bachmann's Bundle: Results of a Multicenter Randomized Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:912-917.
- 341) Duytschaever M, Firsovaite V, Colpaert R, et al.: Limited benefit of septal pre-excitation in pace-prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:269-277.
- 342) Spitzer SG, Gazarek S, Wacker P, et al.: Pacing of the atria in sick sinus syndrome trial: preventive strategies for atrial fibrillation. *PACE* 2003;26:268-271.
- 343) Seidl K, Cazeau S, Gaita F, et al.: Dual-site pacing vs monosite pacing in prevention of atrial fibrillation (Abstract) *PACE* 2002;24:568.
- 344) 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):1221-1230.
- 345) Becker R, Klinkott R, Bauer A, et al.: Multisite pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: potential mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1939-1946.
- 346) Blanc JJ, DeRoy L, Mansourati J, et al.: for the PIPAF Investigators. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;6:371-379.
- 347) Linee Guida ANMCO-SIC-AIAC sull'uso appropriato delle metodiche di elettrostimolazione cardiaca definitiva. *Ital Heart J Suppl* 2000;1(4):551-568.
- 348) Timmermans C, Levy S, Tavernier R al.: Ambulatory use of the Metrix automatic implantable atrial defibrillator to treat episodes of atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21:811-818.
- 349) Stanton MS, Hammil SC, Gillberg JM, et al.: Clinical testing of a dual chamber combined atrial and ventricular defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1996;29(Suppl A):473A.
- 350) Levy S, Ricard P, Lau CP: Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750-755.
- 351) Levy S, Ricard P, Gueunoum M, et al.: Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:253-259.
- 352) ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation* 2002;106:2145-2161.
- 353) Barold H, Wharton M: Ventricular fibrillation resulting from synchronized internal atrial defibrillation in a patient with ventricular preexcitation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:436-440.
- 354) Santini M, Pandozi C, Toscano S, et al.: Intracardiac cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Eur JCPE* 1996; 6 (Suppl 5):58.
- 355) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
- 356) Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al.: Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled non-randomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185-197.
- 357) Wazni OM, Marrouche N, Martin DO, et al.: Radiofrequency

- ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:2634-2640.
- 358) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al.: Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216-221.
- 359) Oral H, Pappone C, Chugh A, et al.: Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
- 360) Mikielaitis BJ, Malchano ZJ, Neuzil P, et al.: Integration of 3-dimensional cardiac computed tomography images with real-time electroanatomic mapping to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:e35-e36.
- 361) Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al.: Worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-1105.
- 362) Becker R, Schoels W. Ablation of atrial fibrillation: energy, sources and navigation tools: a review. *J of Electrocardiology* 2004;37:55-62.
- 363) Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al.: Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005;111(2):136-142.
- 364) Macle L, Jais P, Weerasooriya R, et al.: Irrigated tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1067.
- 365) Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al.: Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:576-581.
- 366) Mangrum JM, Mounsey JP, Kok LC, et al.: Intracardiac echocardiography-guided, anatomically based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1964-1972.
- 367) Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al.: Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complication. *Circulation* 2003; 107:2710-2716.
- 368) Scharf C, Veerareddy S, Ozaydin M, et al.: Clinical significance of inducible atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2057-2062.
- 369) Oral H, Scharf C, Chugh A, et al.: Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-2360.
- 370) Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al.: Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins. New insights from the double Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2090-2096.
- 371) Karsch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al.: Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation. A randomised comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;111:2875-2880.
- 372) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101:1409-1417.
- 373) Hocini M., Sanders P, Jais P, et al.: Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1467-1471.
- 374) Della Bella P, Riva S, Fassini G, et al.: Long-term follow up after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: role of acute procedure outcome and of the clinical presentation. *Europace* 2005;7:95-103.
- 375) Hsu LF, Jais P, Keane D, et al.: Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-832.
- 376) Yamane T, Miyanaga S, Inada K, et al.: A focal source of atrial fibrillation in the superior vena cava: isolation and elimination by radiofrequency ablation with the guide of basket catheter mapping. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11:131-134.
- 377) Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al.: Techniques and result of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110(19):2996-3002.
- 378) Fassini G, Riva S, Chiodelli R, et al.: Left mitral isthmus ablation associated with PV isolation: long term result of a prospective randomized study. *J Card Electrophysiol* 2005;16:1150-1156.
- 379) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al.: Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:2619-2628.
- 380) Ernst S, Schluter M, Ouyang F, et al.: Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999;100:2085-2092.
- 381) Takahashi Y, Rotter M, Sanders P, et al.: Left atrial linear ablation to modify the substrate of atrial fibrillation using a new nonfluoroscopic imaging system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;2(1):S90-S93.
- 382) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.: Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-334.
- 383) Verma A, Natale A: Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? *Circulation* 2005;112:1214-1231.
- 384) Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A. Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;116:298-301.
- 385) Ernst S, Ouyang F, Lober F, et al.: Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1271-1282.
- 386) Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al.: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-2053.
- 387) Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al.: Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation. Impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:464-474.
- 388) Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R: Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1774-1779.
- 389) Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al.: Atrial remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation. Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2539-2544.
- 390) Oral H, Knight BP, Tada H, et al.: Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105:1077-1081.
- 391) Deisenhofer I, Schneider MAE, Böhlen-Knauf M, et al.: Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins

- in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;91:159-163.
- 392) Stabile G, Turco P, La Rocca V, et al.: Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 2003;108:657-660.
- 393) Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al.: Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:1599-1604.
- 394) Arentz T, von Rosenthal J, Blum T, et al.: Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:2484-2490.
- 395) Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al.: Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1004-1009.
- 396) Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, et al.: Resumption of electrical conduction in previously isolated veins. Rationale for a different strategy? *Circulation* 2004;109:1226-1229.
- 397) Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al.: Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 2004;109:3007-3013.
- 398) Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, et al.: Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions. Trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:869-877.
- 399) Gesternfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al.: Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004;110:1351-1357.
- 400) Oral H, Chugh A, Lemola K, et al.: Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. A randomized study. *Circulation* 2004;110:2797-2801.
- 401) Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, et al.: Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;35:2373-2383.
- 402) Callans DJ, Gesternfeld EP, Dixit S, et al.: Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1050-1055.
- 403) Arentz T, Macle L, Kalushe D, et al.: "Dormant" pulmonary vein conduction revealed by adenosine after ostial radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1401-1407.
- 404) Arentz T, Von Rosenthal, Weber R, et al.: Effect of circumferential ostial radiofrequency lesions on pulmonary vein activation recorder with a multipolar basket catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:302-308.
- 405) Vasamreddy CR., Dalal D, Eldadah Z., et al.: Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:42-48.
- 406) Bourke JP, Dunuwille A, O'Donnell D, et al.: Pulmonary vein ablation for idiopathic atrial fibrillation: six month outcome of first procedure in 100 consecutive patients. *Heart* 2005;91:51-57.
- 407) Pontoppidan J, Nielsen JC, Poulsen SH, et al.: Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: effectiveness and safety in 102 consecutive patients. *Heart* 2005;91:1611-1612.
- 408) Essebag V, Baldessin F, Reynolds MR, et al.: Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2550-2555.
- 409) Haïssaguerre M, Hocini M, Prashanthan S, et al.: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1138-1147.
- 410) Mantovan R, Verlato R, Calzolari V, et al.: Comparison between anatomical and integrated approaches to atrial fibrillation ablation: adjunctive role of electrical pulmonary vein disconnection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1293-1297.
- 411) Lemola K, Oral H, Chugh A, et al.: Pulmonary vein isolation as an end point for left atrial circumferential ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1060-1066.
- 412) Oral H, Chugh A, Good E, et al.: Randomized comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:1165-1172.
- 413) Hocini M, Jais P, Sanders P, et al.: Technique, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3688-3696.
- 414) Verma A, Kilikaslan F, Pisano E, et al.: Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;112:627-635.
- 415) Oral H, Knight BP, Oxaydin M, et al.: Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100-104.
- 416) Bertaglia E, Stabile G, Senatore, et al.: Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:366-371.
- 417) Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al.: Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724-2726.
- 418) Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, Sosa E: Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc electrophysiol* 2004;15:960-962.
- 419) Pai RK, Boyle NG, Child JS, Shivukmar K: Transient left recurrent laryngeal nerve palsy following catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:182-184.
- 420) Mansour M, Mela T, Ruskin J, Keane D: Successful release of entrapped circumferential mapping catheters in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2004;1:558-561.
- 421) Tada H, Naito S, Oshima S, Taniguchi K: Vasospastic angina shortly after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:867-870.
- 422) Takahashi Y, Jaïs P, Hocini M, et al.: Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1104-1107.
- 423) Park H, Cho S, Kim K, Cho J: Disseminated intravascular coagulation as a complication of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1011-1013.
- 424) Nilsson B, Chen X, Pehrson S, et al.: Increased resting heart rate following radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2005;7:415-420.
- 425) Lickfett L, Mahesh M, Vasamreddy C, et al.: Radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:3003-3010.
- 426) Villacastín J, Pérez-Castellano N, Moreno J, González R: Left atrial flutter after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:417-421.
- 427) Mesas CE, Pappone C, Lang CCE, et al.: Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. Electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1071-1079.
- 428) Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al.: Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation. A

- prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;110:3036-3042.
- 429) Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al.: Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins. Lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;136:144.
- 430) Cummings JE, Marrouche NF, Schweikert R, et al.: Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesion or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:293-297.
- 431) Chugh A, Oral H, Lemola K, et al.: Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:464-471.
- 432) Hocini M, Sanders P, Jaïs P, et al.: Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical ablation for atrial fibrillation: consequences of wide atrial encircling of the pulmonary vein. *Eur Heart J* 2005;26:696-704.
- 433) Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al.: Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-313.
- 434) Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al.: Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-876.
- 435) Oral H, Veerareddy S, Good E, et al.: Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:920-924.
- 436) Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al.: Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation. Functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003;108:3102-3107.
- 437) Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP: The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000;12:2-14.
- 438) Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al.: Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(1):15-19.
- 439) Ad N, Cox JL: The Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation: a minimally invasive approach. *J Card Surg* 2004;19(3):196-200.
- 440) McCarthy P, Gillinov M, Chung M, et al.: The Cox-Maze procedure: the Cleveland clinic experience. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000;12:25-27.
- 441) Arcidi JM, Doty DB, Millar RC: The Maze III procedure: LDS Hospital experience. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000;12:38-43.
- 442) Jessurun ER, Hemel van NM, Defauw JAMT, et al.: A randomized study of combining Maze surgery for atrial fibrillation with mitral valve surg. *J Cardiovasc Surg* 2003;44:9-18.
- 443) Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, et al.: Cox maze procedure for atrial fibrillation. The Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000;12:30-37.
- 444) Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke t: Surgical treatment of atrial fibrillation; a systemic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258-265.
- 445) Benussi S, Nascimbene S, Agricola E, et al.: Surgical ablation of atrial fibrillation using epicardial radiofrequency approach: mid-term results and risk analysis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1050-1057.
- 446) Fayad G, Le Tourneau T, Modine T, et al.: Endocardial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: effect on cardiac rhythm, atrial size and function. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1505-1511.
- 447) Chen MC, Chang JP, Chang HW: Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients under, going concomitant valvular surgery. *Chest* 2004;125:2129-2134.
- 448) Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, et al.: Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;120(1):104-111.
- 449) Prasad SM, Cox JL, et al.: The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy undergoing lone versus concomitant procedure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1822-1828.
- 450) Doll N, Kiaii BB, Fabricus AM, et al.: Intraoperative left atrial ablation for atrial fibrillation using a new argon cryocatheter; early clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1711-1715.
- 451) Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, et al.: Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1939-43.
- 452) Ad N, Cox JL: Stroke Prevention as an indication for the Maze procedure in the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(1):56-62.
- 453) Jatene MB, Marcial M, Tarasoutchi F, et al.: Influence of the maze procedure on the treatment of rheumatic atrial fibrillation- evaluation of rhythm control and clinical outcome in a comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(2):117-124.
- 454) Damiano RJJR, Gaynor SL, Bailey M, et al.: The long term outcome of patients with coronary artery disease and atrial fibrillation undergoing the Cox Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126 (6):2016-2021.
- 455) Crijns H, Van Gelder I, Van Gilst W, et al.: Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-341.
- 456) Tuinburg AE, Van Gelder IC, Van Den Berg MP, et al.: Lack of prevention of heart failure by serial electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:486-493.
- 457) Crijns HJ, 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;21:1238-1245.
- 458) Brignole M, Menozzi C: Control of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation: drugs or ablation? *PACE* 1996;19:348-356.
- 459) Phillips E, Levine SA: Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: a cause of reversible heart failure. *Am J Med* 1949;7:479-489.
- 460) Lemery R, Brugada P, Cheriex E, et al.: Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:1406-1408.
- 461) Peters KG, Kienzle MG: Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med* 1988;85:242-244.
- 462) Hohnloser S, Kuck KH: Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF). *Lancet* 2000;356:1789-1794.
- 463) Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, et al.: PAF 2 Study Investigators. An evaluation of the strategy of maintenance of

- sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:892-900.
- 464) Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al.: 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;347:1825-1833.
- 465) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group (RACE). A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
- 466) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.: The Strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696
- 467) Wong C, Lau C, Leung W, et al.: Usefulness of labetalol in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;66:1212-1215.
- 468) Beasley R, Smith D, McHaffe D: Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 1985;290:9-11.
- 469) Lang R, Klein H, Weiss E, et al.: Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983;83:491-499.
- 470) Rawles J, Metcalfe M, Jennings K: Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: The effect of digoxin. *Br Heart J* 1990;63:225-227.
- 471) Galun E, Flugelman M, Glikson M, et al.: Failure of long-term digitalization to prevent rapid ventricular response in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1991;99:1038-1040.
- 472) Zarowitz B, Gheorghiane M: Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: Are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J* 1992;123:1401-1403.
- 473) Zoble R, Brewington J, Olukotun A, et al.: Comparative effects of nadolol-digoxin combination therapy and digoxin monotherapy for chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:39D-45D.
- 474) Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al.: Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-310.
- 475) Roth A, Harrison E, Mitani G, et al.: Efficacy and safety of medium and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;73:316-324.
- 476) Lewis R, Lakhani M, Moreland A, et al.: A comparison of verapamil and digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987;8:148-153.
- 477) Lewis R, Laing E, Moreland T, et al.: A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988; 9:279-283.
- 478) Lang R, Klein H, Di Segni E, et al.: Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: Double-blind crossover study. *Am Heart J* 1983;105:820-824.
- 479) Di Bianco R, Monganroth J, Freitag J, et al.: Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin. *Am Heart J* 1984;108:1121-1127.
- 480) Atwood E, Sullivan M, Forbes S, et al.: Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:314-320.
- 481) Brodsky M, Saini R, Bellinger R, et al.: Comparative effects of the combination of digoxin and dl-sotalol therapy versus digoxin monotherapy for control of ventricular response in chronic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1994;127:572-577.
- 482) Panidis I, Monganroth J, Baessler C: Effectiveness and safety of oral verapamil to control exercise-induced tachycardia in patients with atrial fibrillation receiving digitalis. *Am J Cardiol* 1983;52:1197-1201.
- 483) Schwartz J, Keefe D, Kates D, et al.: Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation* 1982;65:1163-1170.
- 484) Steinberg J, Katz R, Bren G, et al.: Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:405-411.
- 485) Maragno E, Santostasi G, Gaion R, et al.: Low and medium-dose diltiazem in chronic atrial fibrillation: Comparison with digoxin and correlation with drug plasma levels. *Am Heart J* 1988;116:385-392.
- 486) Lundstrom T, Ryden L: Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: Effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:86-90.
- 487) Atwood E, Myers J, Sullivan M, et al.: Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1988;92:20-25.
- 488) Channer K, Papouchado M, James M, et al.: Towards improved control of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987;8:141-147.
- 489) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al.: Tachycardia-induced cardiomyopathy: A reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563-570.
- 490) Brignole M, Gammage M, Jordaens L, et al.: Report of a study group on ablate and pace therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 1999;1:8-13.
- 491) Williamson BD, Strickberger SA, Hummel JD, et al.: Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1994;331:910-917.
- 492) Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, et al.: Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the AV node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;90:2299-2307.
- 493) Twidale N, McDonald T, Nave K, et al.: Comparison of the effects of AV nodal ablation versus AV nodal modification in patients with congestive heart failure and uncontrolled atrial fibrillation. *PACE* 1998;21:641-651.
- 494) Lee SH, Chen SA, Tai CT, et al.: Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:637-644.
- 495) Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, et al.: Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (Atrial fibrillation symptoms mediated by pacing to mean rates [AF SYMPTOMS study]). *Am J Cardiol* 2004;94:938-941.
- 496) Lau CP, Jiang ZY, Tang MO: Efficacy of ventricular rate stabilization by right ventricular pacing during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:542-548.
- 497) Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, et al.: Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;62:741-744.
- 498) Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al.: An assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with

- severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. A randomized controlled study. *Circulation* 1997;96:2617-2624.
- 499) Marshall H, Harris Z, Griffith M et al: Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation. Effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;99:1587-1592.
- 500) Rosenqvist M, Lee M, Mouliner L, et al.: Long-term follow-up of patients after transcatheter direct current ablation of the atrioventricular junction. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1467-1474.
- 501) Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al.: Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712-722.
- 502) Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al.: Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994;74:242-246.
- 503) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al.: Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. A randomized controlled study. *Circulation* 1998;98:953-960.
- 504) Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al.: The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697-1702.
- 505) Heinz G, Siostrzonek P, Kreiner G, et al.: Improvement in left ventricular systolic function after successful radiofrequency His bundle ablation for drug refractory, chronic atrial fibrillation and recurrent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992;69:489-492.
- 506) Rodriguez LM, Smeets J, Xie B, et al.: Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;72:1137-1141.
- 507) Twidale N, Sutton K, Bartlett L, et al.: Effects on cardiac performance of atrioventricular node catheter ablation using radiofrequency current for drug-refractory atrial arrhythmias. *PACE* 1993;16:1275-1284.
- 508) Puggioni E, Brignole M, Gammage M, et al.: Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:234-238.
- 509) Gianfranchi L, Brignole M, Menozzi C, et al.: Progression of permanent atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation and dual-chamber pacemaker implantation in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:351-354.
- 510) Olgin J, Scheinman M: Comparison of high energy direct current and radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:557-564.
- 511) Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al.: Thromboembolism after atrioventricular node ablation and pacing: long term follow-up. *Heart* 1999;82:494-498.
- 512) Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al.: Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-1051.
- 513) Kamalvand K, Tan K, Kotsakis A, et al.: Is mode switching beneficial? A randomized study in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):496-504.
- 514) Weber BE, Kapoor WN: Evaluation and outcome of patients with palpitations. *Am J Med* 1996;100:138-148.
- 515) Vanderheiden M, Goethals M, Anguera I, et al.: Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *PACE* 1997;20:2422-2438.
- 516) Twidale N, Manda V, Nave K, et al.: Predictors of outcome after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node for atrial fibrillation and congestive heart failure. *Am Heart J* 1998;136:647-657.
- 517) Ausubel K, Furman S: The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:420-429.
- 518) Leclercq C, Walker S, Linde C, et al.: Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
- 519) Doshi R, Daoud E, Yellow C, et al.: Left ventricular-based cardiac stimulation postAV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.
- 520) Leon A, Greenberg J, Kanaru N, et al.: Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263.
- 521) The Affirm Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;30:1509-1513.
- 522) Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Russo A, Bellocchi F, et al.: Rate-control vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005;26:2000-2006.
- 523) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al.: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
- 524) Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429S-456S.
- 525) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: a major contribution to stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564.
- 526) Di Pasquale G: Fibrillazione atriale e stroke. *G Ital Aritmol Cardiosim* 2001;4:149-161.
- 527) Emmerich J, Le Heuzey JY, Bath PHW, Connolly SJ: Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. *Eur Heart J* 2005;7(suppl. C):C28-C33.
- 528) Gage BF, Watermann AD, Shannon W, et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
- 529) Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al.: A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049-1056.
- 530) Hart RG, Pearce LA, Mc Bride R, et al.: Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223-1229.
- 531) Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G: New echocardiographic markers of embolic risk in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:315-322.
- 532) The Investigators of FASTER Study: Fibrillazione Atriale Studio Transesofageo Emiliano-Romagnolo, Italy. Transesophageal echocardiographic correlates of prior thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation: a multicentre study. (Abstract). *Eur Heart J* 1996;17 (Suppl):442
- 533) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al.: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-179.
- 534) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke

- in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;325:1505-1511.
- 535) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al.: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
- 536) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trial: final results. *Circulation* 1991; 84:527-539.
- 537) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al.: for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327: 1406-1412.
- 538) European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
- 539) Schulman S, Beyth RJ: Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl. C):C34-C40.
- 540) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638.
- 541) Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al.: Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-437.
- 542) Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al.: Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-1521.
- 543) Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J et al.: Primary prevention of arterial thromboembolism in nonrheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised control trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Br Med J* 1999;319:958-964.
- 544) Diener HC, Lowenthal A: Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 1997; 153:112
- 545) Posada IS, Barriales V: Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138:137-143.
- 546) Benavente O, Hart RG, Koudstal P, et al.: Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. In: Warlow C, Van Gijn J, Sandercock P (Eds). Stroke Module of the Cochrane Database of systematic reviews. Oxford: The Cochrane Collaboration. 1999 BMJ Publishing Group. London, UK.
- 547) The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-1240.
- 548) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;346:687-691.
- 549) Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al.: Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation: SIFA Investigators. *Stroke* 1997; 28:1015-1021.
- 550) Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al.: Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *Br Med J* 2001;323:1-6.
- 551) Di Pasquale G, Lombardi A, Cerè E, et al.: Fibrillazione atriale cronica nel paziente anziano: rischi e benefici della terapia anticoagulante orale. In Rovelli F, Pezzano A, Moreo A (Eds) "Cardiologia 1999", Milano 2000;444-456.
- 552) Manotti C, Moia M, Palareti G, et al.: Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated Program for Oral Anticoagulated Treatment). *Haematologica* 2001;86:1060-70.
- 553) Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al.: Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119(Suppl):22S-38S.
- 554) Chiquette E, Amato MG, Bussey HI: Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158:1641-1647.
- 555) Pengo V, Prisco D, Illiceto S: Gestione attuale della terapia anticoagulante orale. *Ital Heart J Supplement* 2002;3:502-517.
- 556) Fuster V, Ryden L, Asinger RW, et al.: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Am J Cardiol* 2001;38:1231-1266.
- 557) Bjerkelund CJ, Orning OM: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208-216.
- 558) Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al.: Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-1420.
- 559) Mitchell MA, Hughes GS, Ellenbogen KA, et al.: Cardioversion-related stroke rates in atrial fibrillation and atrial flutter (abstract). *Circulation* 1997;96:1-453.



*La realizzazione di queste Linee Guida è stata resa possibile  
dal supporto economico delle seguenti aziende:*

Johnson & Johnson Medical SpA  
Medtronic Italia SpA  
St. Jude Medical Italia SpA