- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



REVIEW

# La fibrillazione atriale e il controllo della frequenza ventricolare: approccio terapeutico e valutazione dell'efficacia del trattamento

Giuseppe Boriani, Igor Diemberger, Mauro Biffi, Cristian Martignani, Cinzia Valzania, Angelo Branzi

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;1:6-21

Istituto di Cardiologia, Università di Bologna, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi, Bologna

## Riassunto

La rilevanza clinica e i costi della fibrillazione atriale (FA) hanno incrementato l'interesse per il controllo della frequenza ventricolare come strategia per il trattamento della FA a lungo termine, presentando un favorevole rapporto costo-efficacia. Studi prospettici (PIAF, AFFIRM, RACE) hanno evidenziato che il controllo della frequenza, associato a profilassi della tromboembolia, è una terapia valida in tutte le forme di FA. Il razionale per tale approccio si fonda sulla relazione tra le alterazioni associate a FA (frequenza ventricolare inappropriatamente elevata, perdita del contributo atriale, irregolarità della frequenza ventricolare) e le alterazioni emodinamiche che si riscontrano nei pazienti. La presenza di frequenza ventricolare persistentemente elevata può causare gradi variabili di disfunzione contrattile, fino a sfociare nello scompenso cardiaco da tachicardiomiopatia. Una corretta identificazione di tale processo può consentire una reversibilità del quadro mediante adeguato controllo della frequenza e/o del ritmo. Sebbene il controllo della frequenza in acuto (ore) sia classicamente basato sull'uso della digitale, i calcio antagonisti e i β-bloccanti, in pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra, si sono dimostrati più efficaci. Nella FA cronica il controllo della frequenza a lungo termine (mirato alla riduzione di morbilità/mortalità e a incrementare la qualità di vita) deve essere adattato allo specifico paziente, anche in considerazione delle attività quotidiane e dello sforzo. Ciò nonostante non vi è attualmente alcuna definita indicazione sull'uso della prova da sforzo e del monitoraggio Holter per valutare l'adeguatezza di questa strategia in tale ottica. La scelta del farmaco e/o della terapia non farmacologica per il controllo della frequenza ventricolare deve, attualmente, basarsi sulla valutazione clinica, e in particolare sull'eventuale cardiopatia e/o disfunzione emodinamica. In particolare, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra la terapia farmacologica attualmente da preferire è costituita dai β-bloccanti, tranne nelle forme non stabilizzate. In alcuni casi anche le opzioni non farmacologiche, in primis l'ablazione del nodo atrioventricolare con pacing permanente, possono costituire un'efficace strategia.

## Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente, con una prevalenza in continuo aumento.[1] I costi derivanti dal trattamento della FA sono impressionanti:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



**TABELLA I** Strategie di trattamento della FA in differenti tipi di FA

| | FA parossistica | FA persistente | FA permanente |
|---|---|---|---|
| **Caratteristiche dell'aritmia** | Cessazione spontanea | Non termina spontaneamente ma può essere convertita a RS | Non termina spontaneamente e non può essere convertita a RS |
| **Obiettivi a breve termine** | Controllo della frequenza | Cardioversione a RS<br>Controllo della frequenza | Controllo della frequenza |
| **Obiettivi a lungo termine** | Profilassi delle recidive di FA | Profilassi delle recidive di FA<br>Controllo della frequenza | Controllo della frequenza |
| **Trattamenti disponibili** | Profilassi con farmaci antiaritmici<br>Pacing preventivo<br>Ablazione<br>Defibrillatore atriale | Cardioversione con farmaci antiaritmici<br>CV esterna<br>CV interna<br>Defibrillatore atriale<br>Controllo della frequenza con farmaci antiaritmici<br>Profilassi con farmaci antiaritmici<br>Pacing preventivo<br>Pacing per interrompere la FA | Controllo della frequenza con farmaci antiaritmici<br>Modificazione del nodo AV<br>Ablazione del nodo AV + pacing<br>Ablazione del substrato |

AV, atrioventricolare; CV, cardioversione; FA, fibrillazione atriale; RS, ritmo sinusale. Modificata da Waktare e Camm.[3]

negli Stati Uniti la FA è causa di ospedalizzazione più di qualsiasi altra aritmia, causando circa 1.000.000 giorni-paziente di ricovero per anno.[2] L'elevato impatto sociale e la rilevanza clinica della FA hanno promosso la ricerca nel campo del controllo della frequenza di risposta ventricolare (o controllo della frequenza) quale alternativa al ripristino e mantenimento del ritmo sinusale (o controllo del ritmo). Data l'attuale assenza di algoritmi per un approccio mirato nel singolo paziente, la terapia è tuttora guidata dalla presentazione clinica dell'aritmia (Tab. I).[3] La classificazione della FA attualmente impiegata dalla comunità medico-scientifica è quella proposta da Gallagher e Camm,[4] che identifica due forme principali, acuta e cronica, distinguendo a sua volta nella seconda forma tre sottocategorie: la FA parossistica, la FA persistente e la FA permanente (tale divisione si basa sulle caratteristiche di presentazione/risoluzione dell'aritmia). Il controllo della frequenza rappresenta un'opzione percorribile in tutte queste forme.

## 1. Premesse al controllo della frequenza

La FA si associa frequentemente a elevata frequenza cardiaca. In letteratura sono riportati valori medi di 120 bpm (range 95-170 bpm) nella FA di recente insorgenza (acuta);[5] 123 o 134 bpm nella forma parossistica[6,7] e 108 bpm (range 82-170 bpm) nella forma cronica persistente/permanente.[8] Tali elevati valori di frequenza cardiaca hanno importanti effetti emodinamici. Una valutazione su modello animale degli effetti della FA a elevata frequenza di risposta ventricolare[9] ha evidenziato che le alterazioni della gittata cardiaca sono da imputare a 2 fattori: 1) la perdita di contributo atriale al riempimento (determinante una riduzione del 15% circa) e 2) l'irregolarità del ritmo ventricolare (che causa un ulteriore calo del 15%). Inoltre, il protrarsi della tachicardia può causare, a lungo termine, l'insorgenza d'insufficienza ventricolare di vario grado, fino all'eventuale sviluppo dello scompenso cardiaco congestizio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



**TABELLA II** Farmaci per il controllo acuto della frequenza ventricolare durante FA

| Farmaco | Tempo per il controllo della frequenza | Effetto sulla frequenza ventricolare | Dose di carico (ev) | Dose di mantenimento (ev) | Limiti | Tipologia di pazienti | Dosaggio di mantenimento orale per il controllo a lungo termine |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Digitale | Ore | ↓ | 0,25 mg ogni 2 ore fino a 1,5 mg | 0,125-0,25 mg giornaliera | Stato iperadrenergico | Anziani/SCC | 0,125-0,375 mg |
| Diltiazem | Minuti | ↓↓ | 0,25-0,35 mg/kg ogni 2 min | 5-15 mg/ora | | Potenzialmente tutti i pazienti, anche SCC (con cautela) | 120-360 mg |
| Verapamil | Minuti | ↓↓ | 0,075-0,15 mg/kg ogni 2 min | N/D | Effetto inotropo negativo | | 120-360 mg |
| Esmololo | Minuti | ↓↓ | 0,5 mg/kg ogni 1 min | 0,05-0,2 mg/kg/min | Effetto inotropo negativo | | N/D |
| Metoprololo | Minuti | ↓↓ | 5 mg ogni 5 min fino a 15 mg | N/D | Effetto inotropo negativo | | 50-200 mg |
| Propranololo | Minuti | ↓↓ | 0,15 mg/kg | N/D | Effetto inotropo negativo | | 80-240 mg |

ev, endovenoso; N/D, non disponibile; SCC, scompenso cardiaco congestizio. Modificata da Fuster et al.[10]

La gravità della disfunzione contrattile sarà inoltre determinata dall'eventuale presenza (e dal tipo) di cardiopatia sottostante. La perdita del contributo atriale può ridurre significativamente il riempimento ventricolare sinistro (riducendo a sua volta la gittata cardiaca secondo la legge di Frank-Starling), soprattutto nei pazienti che presentano una disfunzione diastolica (ad es., in corso di cardiopatia ipertensiva o cardiomiopatia ipertrofica).

Il controllo della frequenza di risposta ventricolare durante FA comprende vari obiettivi. In particolare è volto a un miglioramento della qualità di vita, mediante riduzione dei sintomi e/o complicanze correlate alla FA, associato a riduzione della morbilità e, quando possibile, della mortalità. Al fine di realizzare i suddetti obiettivi, è necessario identificare adeguati end-point clinico-strumentali, definendone il range ottimale. Di seguito è presentata una serie di end-point potenziali del controllo della frequenza in acuto (sulla base dei dati disponibili in letteratura):

- frequenza ventricolare a riposo;
- frequenza ventricolare durante registrazione dinamica secondo Holter (frequenza cardiaca media);
- frequenza ventricolare durante FA parossistica;
- andamento della frequenza ventricolare durante esercizio fisico;
- tolleranza allo sforzo e durata dello sforzo massimale;
- riduzione/prevenzione dei sintomi da elevata frequenza ventricolare;
- riduzione/prevenzione della disfunzione ventricolare sinistra o di un'eventuale tachicardiomiopatia da FA;
- riduzione/prevenzione del rimodellamento strutturale cardiaco;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



- prevenzione della morbilità correlata alla FA;
- prevenzione della mortalità correlata alla FA.

## 2. Controllo della frequenza in acuto

A differenza degli obiettivi del controllo della frequenza a medio/lungo termine (come sopra accennato), lo scopo di tale approccio in acuto è la rapida stabilizzazione emodinamica del paziente tramite la riduzione della frequenza di risposta ventricolare entro alcuni minuti-ore di terapia. La Tabella II riassume i farmaci impiegati nel controllo della frequenza in acuto (con le relative dosi per somministrazione endovenosa) a seconda dell'eventuale cardiopatia sottostante.[10]

A lungo il controllo della frequenza ventricolare è stato ottenuto, sia in ambito cardiologico sia nei reparti di medicina interna, mediante la somministrazione di digitale.[5] Ciò nonostante, gli studi disponibili evidenziano una modesta efficacia di tale farmaco, in pazienti con fibrillazione sia atriale stabile sia parossistica,[7] associata a una certa latenza d'azione.[11] Nonostante tali limiti, la digitale è tuttora ampiamente impiegata nel controllo della frequenza.[12] Un'analisi di registro degli ospedali canadesi condotta nel 1994, che ha esaminato 2490[13] pazienti ricoverati, ha evidenziato che la digitale era stata impiegata nel 67-84% dei casi di FA cronica o parossistica. In tali pazienti il rapporto costo-beneficio appariva sfavorevole, associandosi a una maggiore durata dell'ospedalizzazione.[11] Tali evidenze sottolineano la presenza di un grosso limite della digitale nel controllo della frequenza in acuto, mentre tale farmaco presenta ancora spazio nella terapia dei pazienti con fibrillazione atriale associata a disfunzione ventricolare sinistra.[12]

La Tabella II, oltre a riportare i farmaci attualmente disponibili per il controllo acuto della frequenza ventricolare, descrive le principali caratteristiche inerenti il loro impiego. In particolare, si deve ricordare la presenza di una controindicazione riguardante l'uso di β-bloccanti e verapamil in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, mentre Sarter et al. hanno dimostrato che un cauto uso di diltiazem può essere utile in tali pazienti,[14] rispetto al placebo. È da ricordare, inoltre, che la maggior parte dei farmaci elencati deve essere somministrata per via endovenosa mediante pompa peristaltica, sotto monitoraggio mediante telemetria o preferibilmente in un ambiente di terapia intensiva. Dopo aver ottenuto un'adeguata stabilizzazione della frequenza ventricolare la terapia può in seguito essere proseguita per via orale. L'amiodarone, nonostante una certa latenza nell'inizio dell'azione farmacologica, è stato impiegato nel controllo della frequenza in acuto. In particolare, Clemo et al.[15] hanno riportato una significativa riduzione della frequenza ventricolare entro 30-60 min dalla somministrazione ev, in assenza di disturbi emodinamici. Ciò nonostante l'uso di amiodarone non è raccomandato in caso di FA stabile della durata superiore a 24-48 ore, data la possibilità di indurre una cardioversione farmacologica con rischio di tromboembolie arteriose legate al fenomeno dello stunning atriale[16] (tranne nei pazienti già in terapia ipocoagulante con INR in range da 3-4 settimane o con esclusione di trombosi atriale mediante ecocardiogramma transesofageo).

## 3. Controllo della frequenza a lungo termine

Il controllo della frequenza a lungo termine differisce da quello in acuto sia per le modalità sia per gli obiettivi, in particolare si ha uno shift dalla stabilizzazione del paziente alla ricerca di interrompere la serie di alterazioni secondarie alla FA cronica. Tale approccio necessita di un'adeguata personalizzazione, focalizzata sulle specifiche attività quotidiane, sport incluso, e deve senza dubbio garantire un'adeguata qualità di vita.

### 3.1 Controllo della frequenza a lungo termine da sforzo e a riposo

Un efficace controllo della frequenza cardiaca in condizioni di base non garantisce, in assoluto, un equivalente adeguato controllo durante sforzo. Tale fenomeno è noto fin dal 1924 in corso di terapia con digitale.[5] La Tabella III riassume i risultati di una recente revisione di 55 studi randomizzati sul controllo della frequenza pubblicati tra il 1982 e il 1997.[17] In molti studi è stato approfondito l'effetto dei vari farmaci sulla tolleranza e la fre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



**TABELLA III** Analisi degli studi di controllo farmacologico della frequenza ventricolare

| Farmaco | N. studi | N. pazienti (complessivo) | FC a riposo | FC durante esercizio | Tolleranza allo sforzo |
|---|---|---|---|---|---|
| Digitale | 8 | 389 | ↓ in 7/8 studi | non ↓ in 4/4 studi | in 2/4 studi |
| Verapamil | 5 | 88 | ↓ | ↓ | ↑ in 6/7 studi |
| Diltiazem | 5 | 219 | ↓ | ↓ | ↑ in 6/7 studi |
| β-bloccanti | 12 | 197 | ↓ in 7/12 studi | ↓ | ↓ in 3/9 studi |

FC, frequenza cardiaca.
Modificata da Segal et al.[17]

quenza cardiaca da sforzo. In particolare, mentre per la digitale e in minor misura per i β-bloccanti vi sono evidenze discordanti, l'utilità dei calcio antagonisti (verapamil, diltiazem) in questo setting è stata sottolineata da recenti evidenze.[17,18] In particolare, uno studio condotto con test cardiopolmonare[18] ha evidenziato un miglioramento dei principali parametri analizzati, benché ciò non riflettesse un miglior punteggio alla scala di Borg.

Nella valutazione durante sforzo del paziente con FA, è da ricordare, infine, che la risposta cronotropa è variabile da soggetto a soggetto e può comprendere: bradicardia inappropriata, tachicardia inappropriata oppure iniziale bradicardia seguita da tachicardia inappropriata, come evidenziato da Corbelli et al.[19]

### 3.2 Controllo della frequenza a lungo termine durante monitoraggio dinamico secondo Holter

Il sistema nervoso autonomo influenza percentualmente la frequenza cardiaca diurna sia nei pazienti in fibrillazione atriale sia nei soggetti sani;[20] sebbene, in assenza di terapia, i valori assoluti siano maggiori nei primi, fenomeno evidenziato dalla registrazione Holter delle 24 ore.

Da tale rilievo sono nate alcune valutazioni sull'effetto di diversi farmaci per il controllo della frequenza durante monitoraggio Holter. Nel 1985, Theisen et al.[21] hanno valutato gli effetti del diltiazem in 10 pazienti in FA stabile: mentre in circa la metà dei pazienti si è assistito a un proporzionale incremento dei valori di RR massimo e minimo, nei restanti si osservava uno sproporzionato incremento del massimo intervallo RR, verosimilmente secondario a un prolungamento del periodo refrattario del nodo atrioventricolare solo in tali soggetti (al contrario dell'effetto sul ciclo della fibrillazione atriale, presente in entrambi). Successivamente Channer et al.[22] hanno evidenziato che l'uso di digitale a dosaggi di mantenimento raddoppiati era in grado di ridurre la frequenza sia minima sia massima, senza però incidere sulla heart rate variability complessiva (fenomeno dovuto alla presenza di profonda bradicardia notturna) e a spese di un significativo incremento di durata delle pause diurne. Ciò era ovviabile con l'aggiunta di verapamil a un dosaggio standard di digitale, che garantiva simili effetti sulla frequenza cardiaca massimale, senza però ridurre drasticamente la frequenza minima, quindi con una complessiva riduzione della heart rate variability. Farshi et al.[23] hanno confrontato, nel 1999, 5 diversi regimi terapeutici per il controllo della frequenza: digitale, diltiazem, atenololo, digitale più diltiazem e digitale più atenololo. L'atenololo in monoterapia si è dimostrato più efficace degli altri due principi, mentre le due terapie di associazione hanno ottenuto la maggior riduzione della frequenza cardiaca media. L'effetto sul pattern circadiano di variabilità della frequenza ventricolare era sostanzialmente invariato con diltiazem e digitale, mentre il β-bloccante induceva un calo prevalente del periodo diurno. Il regime che garantiva il miglior controllo della frequenza cardiaca nelle 24 ore era l'associazione di atenololo e digitale,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



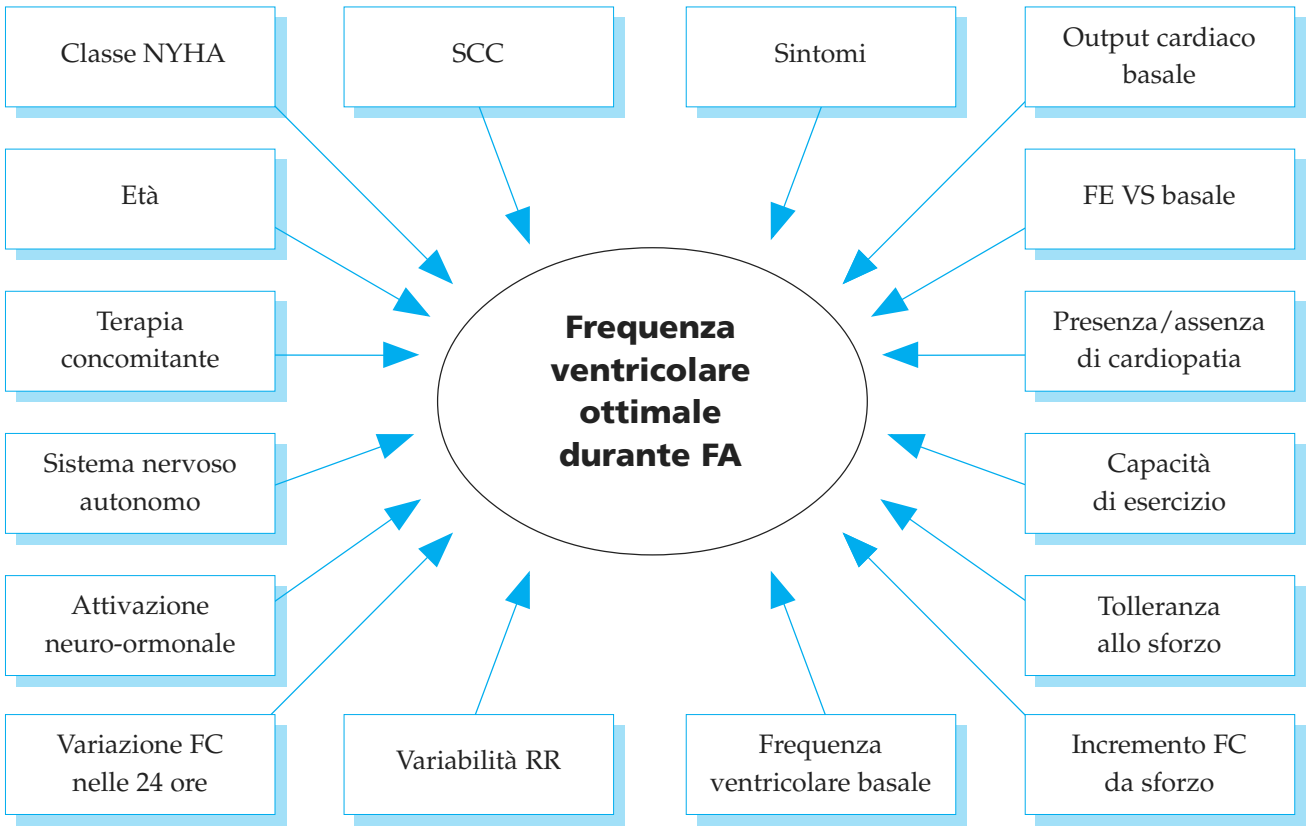


**FIGURA 1** Fattori che condizionano una frequenza ventricolare ottimale durante FA. FA, fibrillazione atriale; FE, frazione d'eiezione; FC, frequenza cardiaca; SCC, scompenso cardiaco congestizio; VS, ventricolo sinistro.

verosimilmente per un effetto sinergico sulla riduzione dell'attività adrenergica associata a incremento del tono vagale.

L'amiodarone in cronico è in grado di ridurre significativamente sia la frequenza ventricolare massima sia quella media, come evidenziato nei pazienti arruolati nel CHF-STAT trial[24] e sottoposti a monitoraggio Holter. Ciò nonostante, in considerazione dei significativi effetti collaterali,[25] riteniamo necessario un cauto impiego del farmaco in corso di controllo della frequenza.[26,27]

I pazienti con scompenso cardiaco congestizio presentano particolari modificazioni del pattern circadiano di variabilità della frequenza cardiaca; in particolare, Hayano et al.[28] hanno evidenziato una riduzione della variabilità rilevata nelle 24 ore.

Il monitoraggio dinamico secondo Holter delle 24 ore è l'unico metodo di valutazione della frequenza ventricolare diurna, notturna, basale e in corso di terapia farmacologica. Considerando inoltre la possibilità di rilevare la presenza di ulteriori alterazioni del ritmo (ad es., pause significative, tachiaritmie ventricolari), iatrogene o primitive, tale metodica rappresenta nel complesso un fondamentale strumento per la valutazione e la personalizzazione della terapia di controllo della risposta ventricolare.

Il rilevo con tale approccio di grave bradicardia e/o pause >3,0 sec in corso di controllo della frequenza può giustificare la necessità d'impianto di pacemaker VVI o VVI-R, sebbene siano da definire chiaramente i criteri di tale scelta.

### 3.3 Quale frequenza cardiaca è ottimale durante FA?

Definire una frequenza cardiaca ottimale, in grado di consentire la migliore emodinamica, durante FA è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



**TABELLA IV** Obiettivi clinici per il controllo della frequenza

| | Frequenza di risposta ventricolare | | | |
|---|---|---|---|---|
| | A riposo | Durante esercizio | | All'Holter 24 h |
| Autore (anno) | | Moderato | Massimale | |
| Crijns (1998)[31] | <90 bpm | <110 bpm | | |
| Falk (1997)[5] | <90 bpm | | | |
| AFFIRM (1997)[32] | ≤80 bpm | ≤110 bpm | | ≤100 bpm |
| Levy (1998)[33] | 60-80 bpm | 90-115 bpm | | |
| Naccarelli (2000)[34] | ≤80 bpm | | <80% max FC | ≤90 bpm |

bpm, battiti al minuto; FC, frequenza cardiaca.

estremamente difficile, data anche la presenza di numerosi fattori che la influenzano (Fig. 1). Ciò nonostante è necessaria l'identificazione di range di frequenza cardiaca cui mirare durante controllo della frequenza. Un interessante rilievo è rappresentato dalla relazione inversa, presente nei mammiferi, tra frequenza cardiaca a riposo e aspettativa di vita.[29]

La significatività di tale fenomeno è tuttora da valutare nell'uomo, sebbene alcune evidenze supportino l'esistenza di qualche relazione (ad es. l'effetto sulla sopravvivenza della terapia dello scompenso cardiaco appare correlato alle modificazioni di frequenza cardiaca).[30]

Nella Tabella IV sono rappresentate le attuali raccomandazioni per il controllo della frequenza in condizioni di riposo, da sforzo e durante monitoraggio Holter.[5,31-34] È da sottolineare l'attuale assenza di un consenso generale su come monitorare questo approccio terapeutico, mentre è evidente che l'impiego sistematico di Holter e prova da sforzo a tale scopo, nonostante le notevoli informazioni che possano garantire, implicherebbe un sensibile incremento dei costi.

Un'interessante soluzione è stata proposta da Wasmer et al.,[35] che in uno studio su 39 pazienti con FA persistente sono stati in grado di stimare la frequenza cardiaca media, minima e massima delle 24 ore mediante alcune formule applicate alla frequenza cardiaca dopo 5 minuti di riposo, dopo aver camminato 10 yarde (circa 10 metri) e dopo 1 minuto di esercizio agli scalini.

### 3.4 Controllo della frequenza e disfunzione ventricolare sinistra

#### *3.4.1 Tachicardiomiopatia e turbe emodinamiche da elevata frequenza cardiaca*

Una frequenza cardiaca elevata, che persiste per settimane/mesi, secondaria a FA o di altra origine, può indurre una serie di alterazioni emodinamiche e strutturali, che possono essere così riassunte:[9]

- riduzione della frazione d'eiezione;
- disfunzione diastolica;
- incremento della pressione di riempimento;
- incremento della pressione telesistolica;
- incremento del volume telediastolico;
- riduzione della gittata cardiaca;
- incremento della pressione arteriosa polmonare;
- incremento delle resistenze vascolari sistemiche;
- riduzione della riserva contrattile;
- incremento dei valori plasmatici di peptide natriuretico atriale, epinefrina, norepinefrina e aldosterone;
- perdita di miociti con ipertrofia reattiva;
- accumulo di glicogeno nei cardiomiociti;
- fibrosi interstiziale;
- alterazioni dell'organizzazione spaziale dei cardiomiociti.

L'insorgenza di FA causa inizialmente delle alterazioni emodinamiche per l'elevata frequenza cardiaca e per la perdita del contributo atriale al riempimento diastolico. Successivamente, la persistenza di frequenze

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



**TABELLA V** Dati dalla letteratura sulla tachicardiomiopatia e/o disfunzione ventricolare sinistra associate a FA e trattate con ablazione del nodo atrioventricolare

| Autore (anno) | N. pazienti | Disfunzione sistolica | FEVsn | | Pazienti (%) con tachi-CMP |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Basale | Follow-up | |
| Rodriguez (1993)[38] | 12 | ≤50% | 43 ± 8 | 54 ± 7 | 25% |
| Edner (1995)[39] | 14 | <50% | 32 ± 11 | 45 ± 11 | 21% |
| Geelen (1997)[46] | 7 | ≤50% | N/D | N/D | 42% |
| Brown (1997)[47] | 12 | <50% | 29 ± 9 | N/D | 25% |
| Dupuis (1997)[48] | 8 | <50% | 31 ± 11 | 48 ± 12 | 63% |
| Twidale (1998)[49] | 22 | <45% | 32 ± 9 | 42 ± 15 | 18% |
| Redfield (2000)[50] | 63 | ≤45% | 31 ± 9 | 41 ± 17 | 25% |

FEVsn, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; N/D, non disponibile; tachi-CMP, tachicardiomiopatia.

ventricolari persistentemente maggiori di 120 bpm causano modificazioni anche micro/macrostrutturali, come evidenziato da un recente modello sperimentale.[9] Dopo adeguato controllo del ritmo e della frequenza cardiaca si ha un ripristino delle funzioni cardiache (gittata cardiaca, frazione d'eiezione, pressioni di riempimento, volumi telediastolico e telesistolico). Tale disfunzione contrattile secondaria a elevate frequenze cardiache (>120 bpm), reversibile con adeguato controllo del ritmo/della frequenza cardiaca, prende il nome di tachicardiomiopatia.[36-40]

Nonostante questa chiara definizione, l'identificazione nella pratica clinica di tale fenomeno è un compito alquanto complesso: è infatti estremamente difficile stimare in quale percentuale la disfunzione contrattile presente in un paziente con FA a frequenza ventricolare medio-alta sia da imputare all'aritmia e quanto a una causa primitiva. Questa situazione ricorda il dilemma dell'uovo e della gallina.[40] Così se possono bastare fasi di tachicardia che coprono il 10-15% circa delle 24 ore per indurre disfunzione ventricolare,[41] talora anche frequenze non straordinariamente elevate (ma comunque inappropriate alle circostanze) possono esitare nello stesso effetto. Ciò è stato dimostrato da uno studio di Chew et al. che impiegava un pacing notturno a 80 bpm.[42] Esistono inoltre forme "mascherate" dovute a inadeguato controllo della frequenza ventricolare da sforzo (più spesso una tachicardia inappropriata)[19] o nelle attività quotidiane. Queste alterazioni possono infatti non essere rilevate in corso di indagini più semplificate, come ipotizzato da Van den Berg et al.[43]

Va inoltre evidenziata una possibile componente secondaria all'irregolarità della frequenza cardiaca, anche se "adeguatamente controllata", come sottolineato in uno studio osservazionale da migliori indici clinico-strumentali in pazienti sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare e impianto di pacemaker rispetto a terapia medica di controllo della risposta ventricolare,[44] sebbene dalla letteratura concernente questa opzione non farmacologica giungano valori divergenti riguardo alla prevalenza della tachicardiomiopatia (18-63%) (Tab. V).[38,39,45-50]

Un punto chiave, ancora non chiarito, riguarda la possibilità di predire l'efficacia o meno del controllo della frequenza ventricolare, o del ritmo, nel ridurre la disfunzione contrattile. In tal senso l'eco-dobutamina può probabilmente rappresentare una risorsa, come indagato da Paelinck et al.[51]

Infine, la relazione tra disfunzione ventricolare sinistra e FA è rappresentata da un continuum di possibilità (come illustrato nella Fig. 2) e nella pratica clinica la presenza di una componente più o meno importante di tachicardiomiopatia deve essere sospettata sempre, tranne in caso di disfunzioni chiaramente preesistenti all'insorgenza di FA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



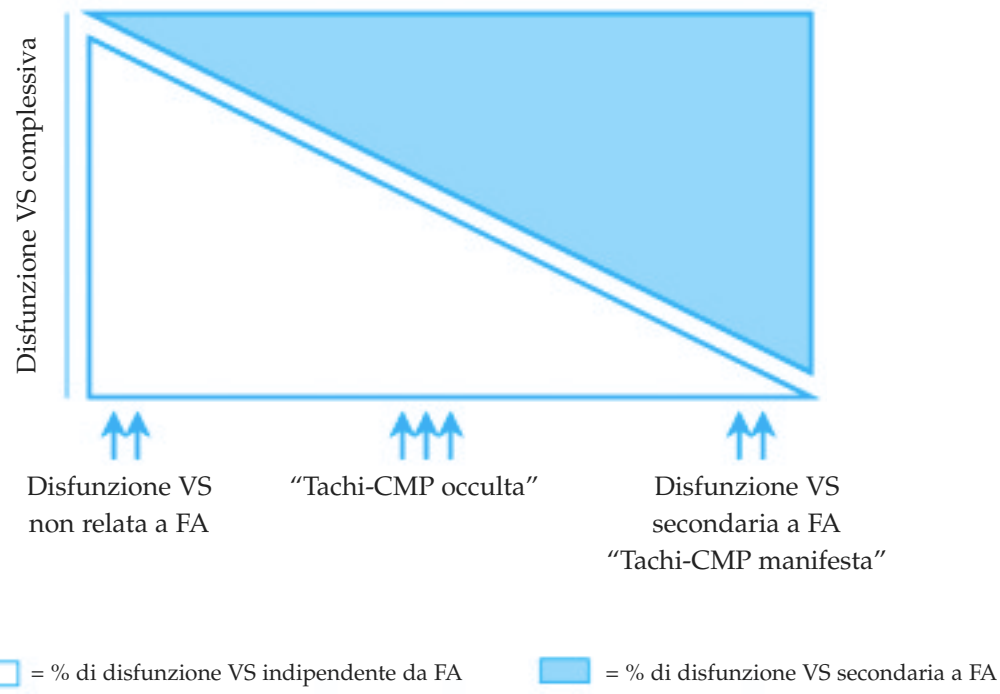


**FIGURA 2** Spettro delle possibili relazioni tra FA e disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti affetti da FA cronica persistente associata a disfunzione ventricolare sinistra. Come evidenziato schematicamente, tale rapporto presenta un continuum che, tranne in casi estremi, presenta una disfunzione ventricolare in parte dipendente dalla FA e in parte indipendente. FA, fibrillazione atriale; Tachi-CMP, tachicardiomiopatia; VS, ventricolo sinistro.

*3.4.2. Controllo della frequenza in pazienti con scompenso cardiaco*

La presenza di scompenso cardiaco rappresenta un dato fondamentale nel considerare la possibilità e le modalità di un'eventuale terapia di controllo della frequenza ventricolare.

Sebbene la digitale sia il farmaco tradizionalmente impiegato in questo caso, presenta forti limiti in merito al controllo durante sforzo e nelle attività quotidiane, pur mantenendo un ruolo importante in caso di scompenso cardiaco non stabilizzato.

I β-bloccanti rappresentano una valida alternativa in questi pazienti, presentando effetti favorevoli tanto in caso di scompenso cardiaco, quanto per il controllo della frequenza ventricolare durante FA, sia durante sforzo sia nelle attività quotidiane.[52,53] In particolare, l'evidenza dell'efficacia dei β-bloccanti (metoprololo e bisoprololo) nel migliorare la prognosi dello scompenso cardiaco si basa su oltre 20 trial controllati, che hanno arruolato oltre 10.000 pazienti. I β-bloccanti sono infatti sempre indicati in questi pazienti, tranne in caso di chiare controindicazioni (indicazione di classe I, livello di evidenza: A).[54] Nessuno studio ha direttamente confrontato il carvedilolo e la digitale nei pazienti con FA e scompenso cardiaco, ma due analisi hanno evidenziato una superiorità del β-bloccante.[53,55] Entrambi gli studi hanno evidenziato una significativa superiorità del β-bloccante nel migliorare gli indici strumentali di controllo della frequenza cardiaca, di tolleranza allo sforzo e di funzionalità contrattile, sebbene a ciò non sia corrisposto un eguale miglioramento della prognosi; ciò è verosimilmente imputabile al sottodimensionamento del campione dell'analisi post-hoc dell'US Carvedilol Heart Failure Trials Program.[55] Riguardo al bisoprololo, l'analisi dei sottogruppi (con i limiti di tale metodica) non ha evidenziato una significativa riduzione di mortalità, mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione nei pazienti in FA. In conclusione, sono necessari ulteriori

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



approfondimenti sull'effetto prognostico dei β-bloccanti nello scompenso cardiaco associato a FA. Ciò nonostante, in considerazione dell'evidenza attualmente disponibile l'uso di questa terapia, e in particolare del carvedilolo, appare opportuna in tali pazienti.

Una menzione particolare si deve fare riguardo all'impianto di pacemaker – associato o meno ad ablazione del nodo atrioventricolare – in pazienti con FA e disfunzione ventricolare sinistra. Il confronto tra controllo farmacologico della frequenza ventricolare e controllo della frequenza mediante ablazione del nodo atrioventricolare, associato a impianto di pacemaker definitivo, è stato valutato in 54 pazienti, non evidenziando miglioramenti dei parametri ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra, ma solo una riduzione del grado di cardiopalmo dopo 10 mesi di follow-up.[56] L'Ablate and Pace Trial[50] ha invece evidenziato un miglioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro in circa il 25% dei pazienti (con FA e FE del ventricolo sinistro pari a: 32 ± 8%), dopo ablazione del nodo atrioventricolare associato a impianto di pacemaker definitivo (in cui era verosimilmente presente una significativa componente di tachicardiomiopatia). Infine, riguardo la modalità di stimolazione ventricolare, mentre classicamente si sono sempre usati pacemaker VVIR nei pazienti con FA e disfunzione ventricolare sinistra (indipendentemente dall'ablazione del nodo atrioventricolare), recentemente è stato proposto l'impianto di pacemaker biventricolare.[57-59] Sebbene due studi iniziali[60,61] abbiano evidenziato una superiorità clinica di tale modalità di stimolazione, rispetto a quella convenzionale, una recente valutazione[62] randomizzata non ha evidenziato vantaggi nell'analisi *intention-to-treat*. Anche in questo caso sono necessari ulteriori studi per definire le indicazioni all'uso della stimolazione biventricolare in tale sottogruppo di pazienti.

### 3.5 Trattamento della FA: controllo del ritmo vs. controllo della risposta ventricolare

Due strategie sono possibili nell'affrontare la fibrillazione atriale: il controllo del ritmo (volto al ripristino e al mantenimento del ritmo sinusale) e il controllo della frequenza di risposta ventricolare. È necessario ricordare che la prima strategia si associa a maggiori spese e a un maggior numero di ospedalizzazioni.[63] Entrambi gli approcci, i cui vantaggi e svantaggi sono rappresentati nella Tabella VI, sono stati analizzati in numerosi trial randomizzati che ne hanno comparato rischi e benefici. Nello studio PIAF,[63] il controllo del ritmo con amiodarone ha ottenuto un miglioramento dei sintomi e della tolleranza allo sforzo superiore rispetto al controllo della risposta ventricolare mediante diltiazem. Ciò però non si è traslato in un miglioramento della qualità di vita, mentre si è associato a una maggior incidenza di ospedalizzazioni e interruzione della terapia farmacologica per effetti avversi.

Lo studio STAF-PILOT[64] ha prodotto risultati a lungo termine (20 mesi) sostanzialmente in linea col PIAF. Tre fenomeni sono di rilievo: una scarsa efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale nel gruppo randomizzato al controllo del ritmo (circa 40% a 1 anno in terapia con antiaritmici di classe IA o amiodarone), una minore incidenza degli stroke in tale gruppo e infine un miglioramento della qualità di vita in entrambi i gruppi, indipendentemente dal mantenimento del ritmo sinusale. Quest'ultimo risultato è verosimilmente imputabile a un più intenso monitoraggio medico nella popolazione in studio rispetto alla comune pratica clinica.[65]

Un ulteriore studio del gruppo della Mayo Clinic[66] non ha evidenziato una minor mortalità in pazienti trattati con ablazione del nodo atrioventricolare associata a impianto di pacemaker definitivo rispetto alla terapia medica, in pazienti con FA (cronica nel 50%), indipendentemente dall'eventuale presenza di scompenso cardiaco e/o cardiopatia ischemica.

Lo studio AFFIRM[67,68] ha arruolato 4060 pazienti (età media: 69,7 anni) al fine di definire l'approccio ottimale alla FA, sia in termini di mortalità sia in termini di morbilità. Durante un follow-up di 5 anni si è assistito a una progressiva riduzione della prevalenza di ritmo sinusale (rispettivamente a circa il 40% per i pazienti in controllo della frequenza ventricolare e a circa il 60% nei pazienti in terapia per il controllo del ritmo). La mortalità totale non differiva fra i due gruppi al termine del follow-up (in media 3,5 anni), nonostante un trend di una maggiore incidenza dell'endpoint primario nel gruppo in controllo del ritmo. Un ulteriore trend non significativo a favore del controllo della frequenza ventricolare è stato evidenziato in merito all'incidenza di stroke ischemico disabilitante (verosimilmente im-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



**TABELLA VI** Strategie terapeutiche alternative nel trattamento della FA

| Cardioversione | Controllo della frequenza |
|---|---|
| **Benefici possibili** | |
| • Incremento dell'efficienza cardiaca complessiva<br>• Riduzione del rischio tromboembolico<br>• Riduce la necessità di terapia ipocoagulante | • Evita l'uso di farmaci antiaritmici<br>• Benefici della prosecuzione di terapia ipocoagulante |
| **Potenziali rischi** | |
| • Rischio proaritmico dei farmaci antiaritmici<br>• Rischio di eventi avversi da farmaci antiaritmici<br>• Rischio di ridurre inadeguatamente l'uso degli ipocoagulanti dopo ripristino del RS<br>• Eventuali recidive di FA possono aggravare un eventuale scompenso cardiaco | • Rischio della terapia ipocoagulante a lungo termine<br>• Rischio di tachicardiomiopatia, in caso di inadeguato controllo della frequenza |
| **Risultati effettivi** | |
| • Riduzione dell'uso di anticoagulanti<br>• Elevato rischio di recidive di FA<br>• Necessità di procedure multiple<br>• Aumentato rischio di ictus<br>• Aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco | • Trend verso una inferiore mortalità<br>• Costi inferiori<br>• Maggiori sintomi correlati all'aritmia |

Modificata da Coletta et al.[45]

putabile all'interruzione del warfarin nell'altro gruppo), ospedalizzazioni e nuove aritmie. Lo studio quindi conclude che il controllo della frequenza ventricolare è una strategia percorribile come prima scelta, in pazienti con caratteristiche equivalenti alla popolazione arruolata. Risultati simili sono stati raggiunti nello studio RACE,[69] che ha arruolato 522 pazienti con FA o flutter persistente sottoposti a uno o più precedenti cardioversioni elettriche.

### 3.6 Opzioni per il controllo della frequenza

L'approccio più adeguato in termini di mortalità e morbilità per il controllo della risposta ventricolare nei vari sottogruppi di pazienti non è stato ancora individuato. Oltre ai trattamenti convenzionali sono state proposte anche terapie sperimentali,[70-72] includendo anche la terapia genetica[73] (Fig. 3).

Allo stato attuale, il controllo della frequenza ventricolare deve essere basato sul quadro clinico e sui dati strumentali relativi a emodinamica e funzione ventricolare sinistra. In tale ottica la Tabella VII presenta una serie di suggerimenti mirati sulla base dei trattamenti attualmente disponibili.[74] In alcuni specifici sottogruppi di pazienti può essere estremamente difficile questo approccio terapeutico e in particolare nella sindrome bradi-tachiaritmica (in cui può essere necessario unire l'impianto di pacemaker alla terapia medica per ottenere un controllo adeguato della frequenza) e nella tireotossicosi (dove la funzione tiroidea deve essere normalizzata per ottenere risultati adeguati). L'alternativa non farmacologica di ablazione del nodo atrioventricolare associata a impianto di pacemaker definitivo è da riservarsi, attualmente, in quel ristretto gruppo di pazienti in cui nessun regime farmacologico (anche di combinazione) abbia consentito un adeguato controllo della frequenza.[10] I dubbi relativi a questa strategia sorgono dalla sua irreversibilità che al tempo stesso vin-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



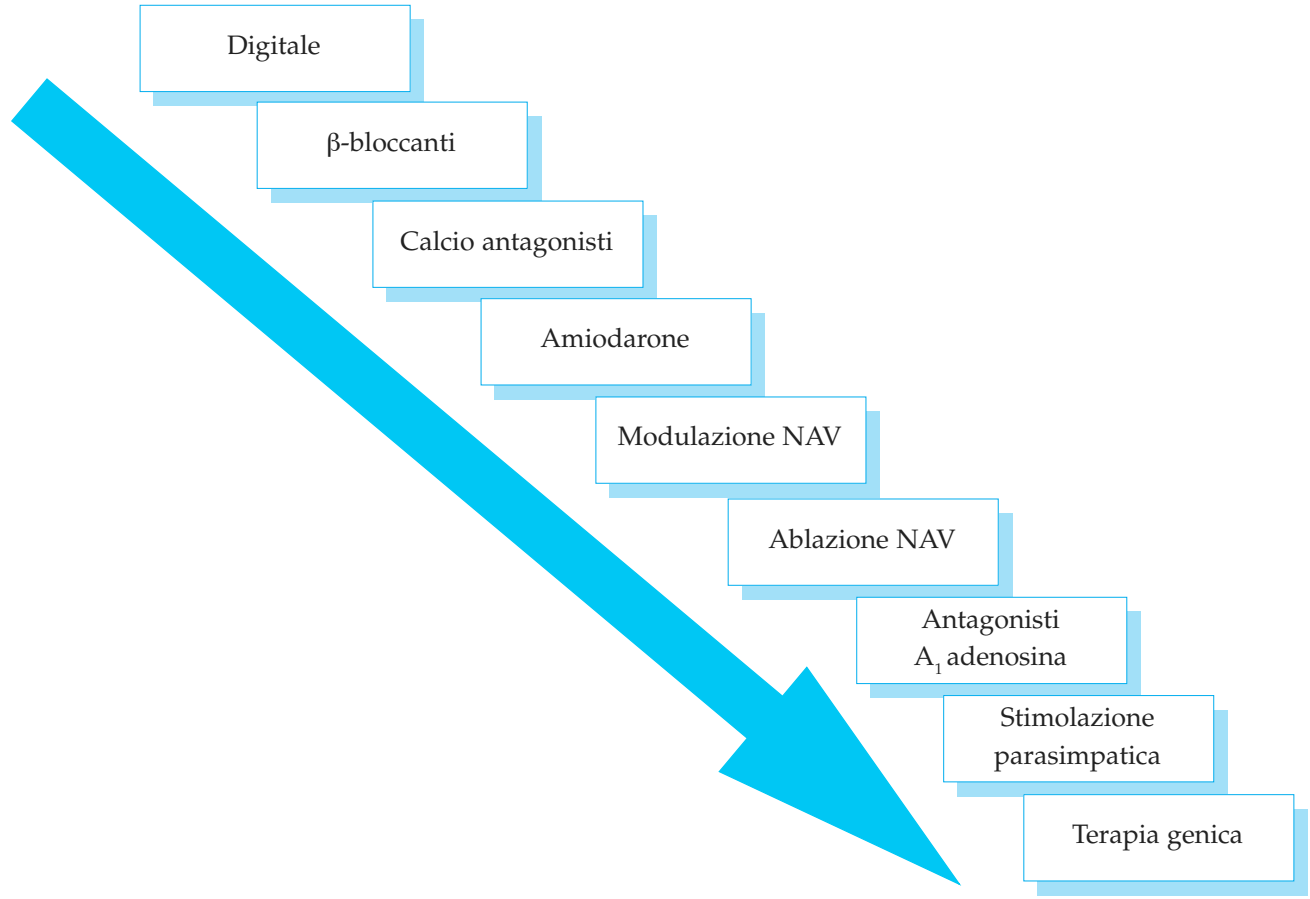


**FIGURA 3** Evoluzione temporale delle strategie di trattamento di controllo e della frequenza ventricolare: approcci consolidati, nuovi e in corso di valutazione. NAV, nodo atrioventricolare.

**TABELLA VII** Opzioni per il controllo della frequenza

| | Non cardiopatia | Ipertensione | Cardiopatia ischemica | SCC | BPCO |
|---|---|---|---|---|---|
| *Prima scelta* | Calcio antagonisti | Calcio antagonisti/ β-bloccanti | β-bloccanti | Digitale | Calcio antagonisti |
| *Seconda scelta* | β-bloccanti | β-bloccanti/ calcio antagonisti | Calcio antagonisti/ digitale | β-bloccanti | |
| *Minore efficacia/ preferenza* | Digitale | Digitale | Abl & Pace | Amiodarone Abl & Pace | Digitale |

Abl & Pace, ablazione del nodo atrioventricolare e impianto di pacemaker definitivo; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; SCC, scompenso cardiaco congestizio. Modificata da Blitzer et al.[74]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



cola il paziente alla dipendenza da pacemaker e gli preclude eventuali futuri trattamenti (in tal senso l'età del paziente rappresenta un importante elemento decisionale). Nello studio AFFIRM tale strategia era impiegata solo nel 5% circa dei pazienti nel braccio controllo della frequenza. L'altro approccio non farmacologico alternativo consiste nella "modificazione" del nodo atrioventricolare, mediante l'eliminazione dell'ingresso posteriore, evitando il blocco completo. Tale alternativa è comunque di raro impiego allo stato attuale.[10]

## 4. Conclusioni

Alla luce delle recenti evidenze la terapia di controllo della frequenza ventricolare rappresenta per i pazienti affetti da FA un'importante strategia, in grado di ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita e la funzione ventricolare. Come evidenziato dagli studi AFFIRM e RACE, il controllo della frequenza può essere impiegato anche come approccio primario a lungo termine. Allo stato attuale sono necessarie linee guida che identifichino i sottogruppi di pazienti in cui preferire il controllo della risposta ventricolare al tentativo di ripristino e mantenimento del ritmo sinusale. Il giudizio clinico è quindi l'unico strumento con cui è attualmente possibile tale scelta. In particolare, la seconda opzione è preferibile in pazienti con disfunzione diastolica e necessità di mantenimento della sincronia atrioventricolare. Il principale limite di questa strategia è probabilmente rappresentato dalla scarsa efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine (<40-60% a 1 anno).

Tra i farmaci da usare nel controllo della risposta ventricolare la digitale non rappresenta più un farmaco di prima linea, ma va eventualmente aggiunta a una terapia basata su β-bloccante o calcio antagonista, anche in caso di disfunzione ventricolare sinistra, dove è verosimilmente da preferire il carvedilolo. L'uso di altri farmaci, quali ad esempio l'amiodarone, necessita di approfondimenti sui rischi e benefici. La scelta del farmaco non può prescindere dal quadro cardiologico (come indicato nella Tab. VII), dalla presenza/assenza di comorbilità e da eventuali intolleranze ai farmaci impiegati. Inoltre, non vi sono attualmente target unanimemente definiti di frequenza cardiaca da raggiungere col controllo della frequenza, sebbene siano solitamente considerati adeguati valori ≤80-90 bpm a riposo e ≤110-115 bpm durante esercizio moderato (si veda la Tab. IV). Anche l'eventuale ruolo del monitoraggio Holter e/o della prova da sforzo nella corretta valutazione del grado di controllo della frequenza di risposta ventricolare è da definire.

L'ablazione del nodo atrioventricolare associata a impianto di pacemaker definitivo è un'alternativa non farmacologica per il controllo del ritmo ventricolare che può essere impiegata in pazienti con/senza disfunzione ventricolare sinistra. Attualmente è da riservarsi al ristretto gruppo di pazienti che non risponde ad alcun regime farmacologico, preferibilmente se anziani. I limiti di tale strategia sono rappresentati dalla pacemaker-dipendenza e dall'irreversibilità di questa opzione, tale da precludere potenzialmente eventuali futuri trattamenti (come l'ablazione del substrato). L'uso di pacemaker biventricolari in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra candidati a questa strategia deve essere ancora approfondito. L'altro approccio non farmacologico alternativo consiste nella "modificazione" del nodo atrioventricolare. Tale alternativa è comunque di raro impiego allo stato attuale, principalmente per la sua indaginosità e l'elevato rischio di sviluppo di blocco atrioventricolare completo. Allo stato attuale devono ancora essere prodotte specifiche linee guida che implementino il controllo della frequenza ventricolare nella pratica clinica, individuando il rapporto costo-efficacia delle varie metodiche e soprattutto i sottogruppi di pazienti che maggiormente possono beneficiarne.

## Bibliografia

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(1):2N-9N.
2. Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial arrhythmias. *Lancet* 1993; 341:1317-1322.
3. Waktare JE, Camm AJ. Acute treatment of atrial fibrillation: why and when to maintain sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1998; 81(5A):3C-15C.
4. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):18N-28N.
5. Falk R. Farmacologic control of the ventricular rate in atrial fibrillation. In: Hodrid P (ed) *Atrial fibrillation mechanism and management*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997:299-327.
6. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990;63(3):157-161.
7. Murgatroyd FD, Xie B, Gibson S, et al. The effects of digoxin in patients with paroxismal atrial fibrillation: analysis of Holter data from the CRAFT-1° trial. *J Am Coll Cardiol* 1993[abstract]; 21(supp. A):203A.
8. Beasley R, Smith DA, McHaffie DJ. Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6461):9-11.
9. Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):29N-36N.
10. 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 Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104(17):2118-2150.
11. Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993;72(7):567-573.
12. Sarter BH, Marchlinski FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69(18):71G-78G.
13. McAlister FA, Ackman ML, Tsuyuki RT, et al. Contemporary utilization of digoxin in patients with atrial fibrillation. Clinical Quality Improvement Network Investigators. *Ann Pharmacother* 1999;33(3):289-293.
14. Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC, et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1994;74(9):884-889.
15. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81(5):594-598.
16. Silverman D, Manning W. Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98(5):479-486.
17. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49(1):47-59.
18. 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(1):86-90.
19. Corbelli R, Masterson M, Wilkoff BL. Chronotropic response to exercise in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(2):179-187.
20. Raeder EA. Circadian fluctuations in ventricular response to atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;66(12):1013-1016.
21. Theisen K, Haufe M, Peters J, et al. Effect of the calcium antagonist diltiazem on atrioventricular conduction in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1985;55(1):98-102.
22. Channer K, Papouchado M, James M, et al. Towards improved control of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987;8(2):141-147.
23. 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(2):304-310.
24. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98(23): 2574-2579.
25. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):791-798.
26. Jessurun GA, Boersma WG, Crijns HJ. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Predisposing factors, clinical symptoms and treatment. *Drug Saf* 1998;18(5):339-344.
27. Counihan PJ, McKenna WJ. Risk-benefit assessment of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *Drug Saf* 1990;5(4):286-304.
28. Hayano J, Sakata S, Okada A, et al. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):158-166.
29. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1104-1106.
30. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999;1(Suppl. H):H64-H69.
31. Crijns H, Van Gelder IC, Tieleman RG, et al. Atrial fibrillation: antiarrhythmic therapy. In: Gersh BJ (ed) *Evidence-Based Cardiology*. London, BMJ Books 1998:527-543.
32. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management – the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997;79(9):1198-1202.
33. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19(9):1294-1320.
34. Naccarelli GV. An update on atrial fibrillation: a report from the Annual American Heart Association Session. November 2000.
35. Wasmer K, Oral H, Sticherling C, et al. Assessment of ventricular rate in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:93A.
36. 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(2):242-244.
37. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69(19):1570-1573.
38. Rodriguez LM, Smeets JL, 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(15):1137-1141.
39. Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, et al. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995;74(3):261-267.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51




40. Gallagher JJ. Tachycardia and cardiomyopathy: the chicken-egg dilemma revisited. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(5):1172-1173.
41. Fenelon G, Wijns W, Andries E, et al. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(1):95-106.
42. Chew PH, Bush DE, Engel BT, et al. Overnight heart rate and cardiac function in patients with dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(5):822-828.
43. Van den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJ, et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart* 1997;77(4):309-313.
44. Ueng KC, Tsai TP, Tsai CF, et al. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(3):303-309.
45. Coletta A, Thackray S, Nikitin N, et al. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):381-388.
46. Geelen P, Goethals M, de Bruyne B, et al. A prospective hemodynamic evaluation of patients with chronic atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Am J Cardiol* 1997;80(12):1606-1609.
47. Brown CS, Mills RM Jr, Conti JB, et al. Clinical improvement after atrioventricular nodal ablation for atrial fibrillation does not correlate with improved ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1090-1091.
48. Dupuis JM, Victor J, Le Davay M, et al. Results of radiofrequency ablation of the atrioventricular junction in patients with refractory atrial arrhythmia and severe impairment of the left ventricular systolic function. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1997;90(9):1255-1262.
49. 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(4 Pt 1):647-657.
50. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000;75(8):790-795.
51. Paelinck B, Vermeersch P, Stockman D, et al. Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of poor left ventricular function in atrial fibrillation dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1668-1671, A7.
52. Agarwal A, Venugopalan P. Beneficial effects of carvedilol on heart rate response to exercise in digitalized patients with heart failure in atrial fibrillation due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2001;3(4):437-440.
53. Joglar J, Acusta A, Shusterman N, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J* 2001;142(3):498-501.
54. Hunt S, Baker D, Chin M, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2101-2113.
55. Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-1355.
56. 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(10):953-960.
57. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-880.
58. Abraham W, Fisher W, Smith A, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.
59. Leclercq C, Kass D. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):194-201.
60. Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85(9):194-201.
61. Lupi G, Brignole M, Oddone D, et al. Effects of left ventricular pacing on cardiac performance and on quality of life in patients with drug refractory heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86(11):1267-1270, A9.
62. 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(22):1780-1787.
63. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-1794.
64. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):381-387.
65. Carlsson J, Micus S, Haun S, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: Rate versus rhythm control. *Naspe* 2002 [Abstr.] 2002.
66. 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(14):1043-1051.
67. Wise D. *AFFIRM Clinical Trial. Late Breaking Clinical Trials*. American College of Cardiology 51 scientific Session. Atlanta, March 17-20, 2002.
68. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-1833.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.108.186 Wed, 17 Apr 2024, 19:39:51



69. Crijns H. *RACE Clinical Trial. Late Breaking Clinical Trials*. American College of Cardiology 51 scientific Session. Atlanta, March 17-20, 2002.
70. Piot O, Chauvel C, Lazarus A, et al. Effects of a selective A1-adenosine receptor agonist on heart rate and heart rate variability during permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11 Pt 2):2459-2464.
71. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(5):592-599.
72. Waninger MS, Bourland JD, Geddes LA, et al. Electrophysiological control of ventricular rate during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(8):1239-1244.
73. Donahue JK, Heldman AW, Fraser H, et al. Focal modification of electrical conduction in the heart by viral gene transfer. *Nat Med* 2000;6(12):1395-1398.
74. Blitzer M, Costeas C, Kassotis J, et al. Rhythm management in atrial fibrillation – with a primary emphasis on pharmacological therapy: Part 1. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(3):590-602.

*Indirizzo per la corrispondenza*

Giuseppe Boriani
Istituto di Cardiologia
Università di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
Tel.: +39 051-349858
Fax: +39 051-344859
E-mail: cardio1@almadns.unibo.it