

# > Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della **FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Antonio Raviele (Chairman)<sup>1</sup>  
Marcello Disertori (Chairman)<sup>2</sup>  
Paolo Alboni<sup>3</sup>  
Emanuele Bertaglia<sup>4</sup>  
Gianluca Botto<sup>5</sup>  
Michele Brignole<sup>6</sup>  
Riccardo Cappato<sup>7</sup>  
Alessandro Capucci<sup>8</sup>  
Maurizio Del Greco<sup>2</sup>  
Roberto De Ponti<sup>9</sup>  
Matteo Di Biase<sup>10</sup>  
Giuseppe Di Pasquale<sup>11</sup>  
Michele Gulizia<sup>12</sup>  
Federico Lombardi<sup>13</sup>  
Sakis Themistoclakis<sup>1</sup>  
Massimo Tritto<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Centro Aritmologico e per la Fibrillazione Atriale, Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia; <sup>2</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento; <sup>3</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale Civile, Cento-Ferrara; <sup>4</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale Civile, Mirano-Venezia; <sup>5</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como; <sup>6</sup>Dipartimento Cardiologico-Centro Aritmologico, Ospedale del Tigullio, Lavagna-Genova; <sup>7</sup>Centro Aritmologico ed Elettrofisiologico, IRCCS Policlinico San Donato, Milano; <sup>8</sup>Clinica di Cardiologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona; <sup>9</sup>Dipartimento di Cuore, Cervello e Vasi, Ospedale di Circolo e Università dell'Insubria, Varese; <sup>10</sup>Dipartimento Cardiologico, Università di Foggia, Foggia; <sup>11</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; <sup>12</sup>U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania; <sup>13</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale S. Paolo, D.M.C.O., Università degli Studi, Milano; <sup>14</sup>Istituto Clinico Humanitas Mater Domini, Castellanza-Varese.

## Introduzione

Queste Linee Guida sono un aggiornamento 2010 delle Linee Guida AIAC 2006 per il trattamento della fibrillazione atriale (FA).<sup>1</sup> Molti aspetti delle Linee Guida precedenti sono stati rivisti alla luce delle evidenze più recenti e nuovi capitoli sono stati aggiunti. Circa le classi di raccomandazione e i livelli di evidenza si è seguito lo schema classico delle linee guida delle società scientifiche che prevede tre classi di raccomandazione e tre livelli di evidenza (Tabella 1). I seguenti argomenti principali sono stati inclusi in queste ultime Linee Guida:

- aspetti generali e clinici;
- valutazione clinico-strumentale del paziente;
- strategia controllo del ritmo vs. controllo della frequenza;
- cardioversione farmacologica;
- cardioversione elettrica;
- profilassi farmacologica delle recidive;
- trattamento "upstream" con farmaci non-antiaritmici;
- ruolo di pacemaker e defibrillatori per il trattamento della fibrillazione atriale;
- ablazione transcatetere;
- ablazione chirurgica;
- controllo della frequenza ventricolare mediante farmaci depressori della conduzione AV;
- ablazione del giunto AV e impianto di pacemaker;
- terapia farmacologica antitrombotica per la prevenzione delle tromboembolie;
- device per la chiusura dell'auricola sinistra.

**TABELLA 1.**  
Classi di raccomandazione  
e livelli di evidenza.

CLASSI DI RACCOMANDAZIONE	
<b>Classe I</b>	Evidenza e/o accordo generale sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento.
<b>Classe II</b>	Evidenza meno consolidata e/o divergenza d'opinione sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento.
<b>Classe IIa</b>	Peso delle evidenze e delle opinioni a favore dell'utilità e dell'efficacia.
<b>Classe IIb</b>	Utilità ed efficacia meno ben stabilite.
<b>Classe III</b>	Evidenza e/o accordo generale sull'inutilità, sull'inefficacia e/o la pericolosità di una procedura o di un trattamento.
LIVELLI DI EVIDENZA	
<b>Livello A</b>	Dati derivati da più studi clinici randomizzati o metanalisi.
<b>Livello B</b>	Dati derivati da un singolo studio clinico randomizzato o da studi non randomizzati di grandi dimensioni.
<b>Livello C</b>	Dati derivati da consenso di opinione degli esperti e/o da piccoli studi, studi retrospettivi, registri.

## Aspetti generali e clinici

### Definizione

La FA è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attività elettrica atriale caotica e irregolare che determina la perdita della funzione meccanica della contrazione atriale.

La *diagnosi di FA è elettrocardiografica*:

- il *primo elemento* che caratterizza la FA all'elettrocardiogramma (ECG) è la scomparsa delle onde di attivazione atriale (onde P), che vengono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica, dette onde di fibrillazione (onde f). Le onde f sono del tutto irregolari, con continue variazioni di forma, di voltaggio e degli intervalli f-f, hanno frequenza molto elevata (400-600/minuto) e durano per tutto il ciclo cardiaco (sono continue), determinando un aspetto frastagliato della linea isoelettrica;
- il *secondo elemento* caratteristico della FA è l'irregolarità degli intervalli R-R. In corso di FA un grande numero di impulsi di origine atriale raggiunge la giunzione atrio-ventricolare (AV), ma solo una parte di essi si trasmette effettivamente ai ventricoli. La quantità di impulsi che raggiunge i ventricoli dipende, infatti, dalle caratteristiche elettrofisiologiche del nodo AV e delle altre porzioni del sistema di conduzione, dalla presenza di eventuali vie accessorie, dal tono del sistema nervoso autonomo e dall'azione di farmaci concomitanti. Tutte queste variabili contribuiscono alla costante variazione di durata degli intervalli R-R.

In sintesi, i due elementi fondamentali per la diagnosi di FA sono rappresentati dall'assenza di onde P e dalla irregolarità degli intervalli R-R.

### Classificazione

Sono state proposte numerose classificazioni della FA, alcune basate sulle caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche, altre sulle caratteristiche cliniche; tuttavia nessuna di esse risulta in grado di comprendere pienamente tutti i diversi aspetti dell'aritmia e a oggi non esiste accordo su quale sia la migliore classificazione

da adottare. Una classificazione universalmente accettata appare, peraltro, assolutamente necessaria, al fine di rendere confrontabili gli studi sulla FA e sull'efficacia delle strategie terapeutiche impiegate nelle diverse forme.

La classificazione, oggi, più comunemente usata è la seguente.<sup>2,3</sup>

*FA di nuova insorgenza*: comprende le forme di FA che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati.

*FA ricorrente*: comprende qualsiasi forma di recidiva di FA.

*FA parossistica*: comprende le forme di FA che terminano spontaneamente, generalmente entro 7 giorni (la maggior parte entro le prime 24-48 ore).

*FA persistente*: comprende le forme di FA di durata superiore a 7 giorni o di durata minore ma che non si interrompono spontaneamente e che necessitano di interventi terapeutici (cardioversione farmacologica o elettrica) per la loro riconversione a ritmo sinusale.

*FA persistente di lunga durata*: comprende le forme di FA che durano più di un anno.

*FA permanente*: comprende le forme di FA nelle quali non sono stati effettuati tentativi di cardioversione o, se effettuati, non hanno avuto successo per mancato ripristino del ritmo sinusale o per recidive precoci dell'aritmia che sconsigliano ulteriori tentativi di cardioversione.

È chiaro come le diverse forme di FA non siano mutuamente esclusive nello stesso paziente e come nel tempo ogni forma possa virare in un'altra. In questi casi l'aritmia va etichettata tenendo conto di qual è la forma di FA più di frequente osservata. È anche evidente come una forma parossistica rischi a volte di essere classificata come persistente solo per il fatto che, per motivi vari (compromissione emodinamica, necessità di evitare la terapia anticoagulante ecc.), si è deciso di eseguire un tentativo di cardioversione prima che si sia atteso il tempo necessario per il ripristino spontaneo del ritmo

sinusale. Rimane, comunque, utile il tentativo di caratterizzare e definire la FA nel momento in cui giunga alla nostra osservazione, anche al fine di una reciproca comprensione.

### Eziopatogenesi

Numerose teorie sono state proposte per spiegare la genesi della FA. Le tre principali teorie elaborate al riguardo sono: 1) la teoria dei rientri multipli; 2) la teoria dell'attività focale ad alta frequenza; 3) la teoria dei rientri localizzati ("rotors") con conduzione fibrillatoria. La prima teoria, proposta da Moe<sup>4</sup> e poi confermata da altri autori,<sup>5</sup> spiega la FA sulla base della presenza di molteplici contemporanei circuiti di rientro, capaci di dare origine a numerosi fronti d'onda di depolarizzazione. Tali fronti d'onda, propagandosi attraverso il tessuto atriale, si frammentano e danno origine a ulteriori numerose onde di attivazione, in grado così di perpetuare l'aritmia. Ciò è possibile per un'abnorme dispersione della refrattarietà atriale, che condiziona in alcune aree fenomeni di blocco di conduzione, che a loro volta, in presenza di una ridotta velocità di propagazione dell'impulso elettrico e di una massa miocardica atriale criticamente aumentata, determinano l'instaurarsi di una serie di circuiti di rientro. Questa ipotesi è stata avvalorata da studi elettrofisiologici effettuati con registrazioni simultanee in punti diversi del tessuto atriale.<sup>6</sup> La seconda teoria presuppone l'esistenza di uno o più foci atriali dotati di aumentata automaticità e capaci di generare impulsi elettrici ad alta frequenza. La sede abituale di questi foci è nelle vene polmonari,<sup>7,8</sup> dove le fibre muscolari non raramente hanno attività automatica e sono spesso caratterizzate da un periodo refrattario molto breve,<sup>9,10</sup> condizioni favorevoli all'insorgere e al mantenimento della FA. Altre zone di origine dei foci di attivazione sono la parete posteriore dell'atrio sinistro, il legamento di Marshall, il seno coronarico, la vena cava superiore e la cresta terminale.<sup>11</sup> La veridicità di questa ipotesi si basa sull'osservazione che l'individuazione e l'eliminazione dei foci anomali mediante le tecniche di ablazione transcateretere comporta la

scomparsa dell'aritmia stessa.<sup>8,11</sup> La terza teoria<sup>12</sup> è fondata sulla presenza di un'"onda madre" o "rotore" principale a elevatissima frequenza, situato in atrio sinistro nella regione antrale in vicinanza dello sbocco delle vene polmonari, che guida e mantiene l'aritmia e si propaga al rimanente miocardio atriale attraverso "onde figlie" in modo irregolare, tanto che un'attività elettrica completamente desincronizzata di tipo fibrillatorio viene registrata a distanza dal rotore principale, soprattutto in atrio destro.

Al momento attuale, appare chiaro come queste differenti teorie sulla genesi della FA abbiano tra loro molteplici punti di attrito e come ciascuna teoria, presa singolarmente, non possa universalmente spiegare l'origine della FA nei diversi contesti clinici. Questo perché meccanismi aritmogenetici differenti si possono combinare variamente nei singoli casi per generare un'aritmia con quadro elettrocardiografico simile, ma con fondamento fisiopatologico profondamente diverso da paziente a paziente.

Indipendentemente dalle tre teorie principali proposte per spiegare la FA, è evidente come le caratteristiche elettriche e anatomiche del tessuto atriale giochino un ruolo fondamentale nel mantenimento della FA, una volta che l'aritmia si è instaurata. Appare comunque difficile stabilire nei singoli casi se tali alterazioni rappresentino la causa o la conseguenza della FA. Inoltre, non è neppure agevole distinguere le alterazioni riconducibili alla FA da quelle causate da eventuali cardiopatie associate.

Le alterazioni elettriche che si verificano a livello del tessuto atriale, come conseguenza della FA, vanno sotto il nome di "rimodellamento elettrico". Esse consistono essenzialmente in un progressivo accorciamento del periodo refrattario effettivo e in un rallentamento della velocità di conduzione degli impulsi. Tali alterazioni aumentano la facilità con cui la FA si innesca e rendono sempre meno probabile, nel corso del tempo, la riconversione spontanea a ritmo sinusale e l'efficacia delle strategie utilizzate per interrompere l'aritmia o ridurre le recidive (concetto della "FA genera la FA").<sup>13</sup>

Le modificazioni che si verificano a carico della struttura atriale, invece, sono definite "rimodellamento anatomico". L'alterazione più spesso osservata è rappresentata dalla fibrosi e dalla perdita della massa muscolare atriale.<sup>14</sup> La fibrosi è l'espressione finale di un complesso processo di rimodellamento che prevede l'apoptosi cellulare,<sup>15</sup> l'aumento dell'attività di enzimi proteolitici e la deposizione di collagene.<sup>16,17</sup> Un ruolo rilevante al riguardo sembra essere rivestito dall'infiammazione e dallo stress meccanico, quest'ultimo capace di attivare il sistema renina-angiotensina-aldoosterone e, di conseguenza, di mantenere e favorire il rimodellamento e la produzione di fattori pro fibrotici.

Accanto alle modificazioni strutturali, la FA di lunga durata conduce anche a una compromissione della normale funzione contrattile atriale (*stunning*), che è indicata con il termine di "rimodellamento meccanico". È evidente come questa compromissione, oltre a un valore puramente speculativo, ha anche implicazioni cliniche molto importanti, in particolare nel decidere la durata della terapia anticoagulante dopo la cardioversione.<sup>2</sup> Infatti, la ripresa della contrazione atriale, in alcuni soggetti, può verificarsi solo dopo molti giorni o settimane dal ripristino del normale ritmo sinusale.

Va, infine, ricordato il ruolo del *sistema neurovegetativo* nel determinismo della FA. Come per le altre aritmie cardiache, le variazioni del tono autonomo possono contribuire a innescare e/o mantenere la FA. La stimolazione vagale accorcia il periodo refrattario effettivo atriale, requisito fondamentale perché da una parte l'attività focale dalle vene polmonari si propaghi oltre la giunzione atrio-venosa consentendo così l'innescamento della FA e perché, dall'altra, l'aritmia si possa mantenere una volta innescatasi. Viceversa, un incremento del tono simpatico può accompagnarsi con un aumento dell'attività focale che funge da trigger per l'aritmia. Studi sulle modificazioni dinamiche nel tono autonomo prima dell'inizio della FA nell'uomo hanno evidenziato risultati diversi a seconda dei diversi contesti clinici. Si può verificare infatti un incremento del tono

vagale,<sup>18,19</sup> un incremento del tono vagale in alcuni casi e del tono simpatico in altri,<sup>20</sup> un incremento del tono adrenergico con perdita di quello vagale,<sup>21</sup> oppure un'iniziale incremento del tono adrenergico seguito da una brusca fase di predominanza vagale.<sup>22</sup>

## Epidemiologia

La FA è l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nella pratica clinica. È stato riportato che la sua *prevalenza* nella popolazione generale è poco meno dell'1%: 0,95% nello studio nord-americano ATRIA<sup>23</sup> e 0,87% nello studio scozzese di Murphy.<sup>24</sup> In due recenti pubblicazioni, comunque, relative a dati raccolti negli Stati Uniti, la prevalenza è risultata essere più elevata: 1,12% e 2,5%, con un aumento netto rispetto agli anni precedenti.<sup>25,26</sup> Questo andamento sembrerebbe confermare le previsioni di un incremento negli Stati Uniti di 2-3 volte del numero dei pazienti affetti da FA entro l'anno 2050 (dagli attuali 2,5-6 milioni a 6-15 milioni).<sup>23,26</sup> La prevalenza della FA aumenta con l'aumentare dell'età. Nello studio ATRIA<sup>23</sup> la prevalenza è stata dello 0,1% nei soggetti di età < 55 anni e del 9% in quelli di età > 80 anni; nello studio Framingham la prevalenza è progressivamente salita dallo 0,5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni a 1,8% tra 60 e 69 anni, 4,8% tra 70 e 79 anni e 8,8% tra 80 e 89 anni.<sup>27</sup> Il 70% dei pazienti affetti da FA ha più di 65 anni, con un'età mediana di 75 anni.<sup>28</sup> La prevalenza è un po' maggiore negli uomini rispetto alle donne in tutte le fasce di età (in media 1,1% contro 0,8%).<sup>23</sup>

Dati più limitati sono disponibili circa la prevalenza della FA in Italia. Un recente studio prospettico condotto in Veneto in una popolazione di pazienti con età > 65 anni ha mostrato una prevalenza del 4,2% tra 65 e 74 anni, 9,4% tra 75 e 84 anni e 17% negli ultra ottantacinquenni.<sup>29</sup> Se adattiamo alla popolazione italiana attuale (60 milioni) i dati disponibili nella letteratura internazionale (prevalenza di FA di circa 1,0% nella popolazione generale) si può calcolare che il numero dei pazienti affetti da FA nel nostro paese sia di 600.000 persone.

L'incidenza della FA è risultata essere di circa lo 0,2% per anno, nello studio Framingham.<sup>30</sup> Anche l'incidenza, come la prevalenza, varia con l'aumentare dell'età.<sup>31-33</sup> I dati della letteratura riportano un'incidenza annua che va da meno dello 0,02% per i pazienti con età < 40 anni fino al 3,9% nei pazienti con più di 80 anni.<sup>32</sup> Inoltre, negli Stati Uniti è stato stimato che il rischio di sviluppare FA nel corso della vita, in soggetti di età > 40 anni, è del 25% (1 paziente su 4), rischio che rimane elevato (1 paziente su 6) anche in assenza di storia di scompenso cardiaco o d'infarto miocardico.<sup>34</sup> Lo stesso è stato osservato anche in Europa nello studio di Rotterdam in soggetti di età > 55 anni.<sup>35</sup> L'incidenza della FA appare leggermente più elevata negli uomini rispetto alle donne (0,22% per anno contro 0,17% per anno).<sup>30</sup> Inoltre, essa ha mostrato un graduale aumento nel corso degli ultimi anni. Ad esempio, nello studio condotto nella contea di Olmsted (Minnesota) l'incidenza è aumentata, in un periodo di osservazione di 20 anni, dallo 0,30% per anno nel 1980 allo 0,37% per anno nel 2000.<sup>26</sup> Come per la prevalenza, anche per l'incidenza non ci sono dati certi riguardanti il nostro paese. Se assumiamo un'incidenza dello 0,2% per anno, si può stimare che il numero di nuovi casi di FA in Italia sia di 120.000 persone ogni anno.

Le ragioni del forte aumento della prevalenza e dell'incidenza della fibrillazione atriale nel tempo si possono così riassumere: 1) crescita consistente della popolazione mondiale; 2) invecchiamento rapido della stessa con notevole incremento del numero delle persone anziane che notoriamente sono a maggior rischio di sviluppare l'aritmia; 3) allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da condizioni cliniche che sono strettamente correlate alla FA, come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e coronaropatia.

Circa la prevalenza dei *diversi tipi di FA*, si può affermare che ciascun tipo, preso singolarmente, rappresenta approssimativamente un terzo di tutti i casi di FA; per la precisione, in base ai risultati della Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, la FA è parossistica nel 36% dei soggetti, persistente

nel 28% e permanente nel restante 36%. Nel 18% dei pazienti la FA è di nuova insorgenza.<sup>36</sup> La progressione da un tipo a un altro di FA è un'evenienza frequente nella pratica clinica e dipendente da una serie di fattori. Secondo i dati dell'Euro Heart Survey, il passaggio da una FA inizialmente parossistica a una forma persistente/permanente si verifica nel 15% dei casi dopo un anno di follow-up (nel 46% l'aritmia diventa persistente e nel 54% permanente).<sup>37</sup> In base alla stessa Survey, una progressione da forma persistente a forma permanente si osserva nel 30% dei casi nell'arco del primo anno di follow-up, mentre una regressione da forma persistente a forma parossistica è più rara a riscontrarsi e occorre nel 10% dei casi.<sup>38</sup> È interessante notare che la probabilità che una forma parossistica evolva in una forma permanente è maggiore nel primo anno di follow-up (8-9%)<sup>39,40</sup> e successivamente diventa minore e costante nel tempo (5-5,5% per anno).<sup>40,41</sup> Fattori di rischio indipendenti di "cronicizzazione" della FA sono l'età avanzata, l'ipertensione, l'ingrandimento atriale sinistro, la presenza di valvulopatia o cardiomiopatia, lo scompenso cardiaco e la bronco pneumopatia cronica ostruttiva.<sup>37,40</sup>

### Cause, condizioni associate e fattori di rischio

Nella maggior parte dei casi di FA è possibile riscontrare una causa responsabile, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata. In questi casi si parla di **FA secondaria**.

Alcune di queste condizioni possono essere temporanee e reversibili e in questi casi il loro trattamento porta spesso alla risoluzione dell'aritmia. Esempi di queste condizioni sono l'assunzione di alcolici<sup>42</sup> e stimolanti (quali caffeina,<sup>43</sup> anfetamine ecc.), alcuni farmaci (quali dopamina, beta-stimolanti, xantine, citostatici, antidepressivi, farmaci per la disfunzione erettile ecc.),<sup>44</sup> lo stimolo infiammatorio durante pericarditi e mio-pericarditi, l'infarto miocardico acuto, l'embolia polmonare e la riacutizzazione di patologie polmonari, l'ipertiroidismo e altri

disordini endocrini. La FA è inoltre una condizione molto comune e transitoria nel periodo post-operatorio di interventi cardiocirurugici o di chirurgia toracica in generale, verificandosi nel 10-65% dei casi, in media nel 26,7%.<sup>45,46</sup>

Tra le condizioni più comunemente responsabili della FA troviamo le **cardiopatie organiche**. Tra queste le più frequenti sono rappresentate dalle valvulopatie (in particolare la valvulopatia mitralica), la cardiopatia ipertensiva, la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco sistolico e diastolico.<sup>36,39</sup> La FA è di comune riscontro anche in condizioni più rare come la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia dilatativa, le pericarditi costrittive e le malattie cardiache congenite.

I **fattori di rischio** cardiovascolari connessi alla comparsa della FA sono rappresentati dall'ipertensione arteriosa (presente nel 50-65% dei casi),<sup>23,36</sup> il diabete mellito (presente nel 15-20%),<sup>23,36</sup> l'obesità<sup>47-49</sup> e il fumo. Di recente sono stati identificati nuovi fattori di rischio della FA. Tra questi vanno menzionati: l'aumento delle concentrazioni ematiche di marker infiammatori<sup>50</sup> e di attivazione neuro-ormonale,<sup>51</sup> una elevata pressione arteriosa differenziale,<sup>52,53</sup> un'aumentata taglia corporea,<sup>54</sup> una notevole statura,<sup>55</sup> le apnee ostruttive notturne,<sup>56-58</sup> la sindrome metabolica<sup>59</sup> e lo sport di resistenza.<sup>60</sup>

Infine, è importante ricordare il ruolo che il **sistema nervoso autonomo** può avere nella genesi della FA.<sup>61</sup> Al riguardo, si è soliti distinguere una FA vagale e una FA adrenergica. I pazienti con FA vagale sono in genere soggetti giovani, maschi, con episodi di FA parossistica che iniziano di notte, o a riposo e dopo assunzione di cibo o alcol.<sup>62</sup> In contrasto, i pazienti con FA adrenergica sono più anziani e spesso con evidenza di cardiopatia organica; gli episodi in tali pazienti si verificano durante il giorno e sono associati con esercizio fisico o stress emozionale.<sup>62</sup> La prevalenza della FA vagale è riportata essere del 6%-12%, quella della FA adrenergica del 15-16% e quella della forma mista vagale-adrenergica del 12%.<sup>63,64</sup>

Va sottolineato che tutte le condizioni sopra elencate possono contribuire in varia misura alla insorgenza della FA; va, tuttavia, tenuto

presente come a oggi manchi ancora un chiaro meccanismo di causa-effetto tra questi fattori e lo sviluppo di FA.

### **FA isolata o "lone AF"**

Accanto alla FA secondaria esiste una FA primitiva o isolata ("lone"). Per questa si intende una FA che colpisce principalmente individui di giovane età o, comunque, di età < 60 anni che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare né ipertensione arteriosa né qualsiasi altra causa nota e identificabile di FA.<sup>2,65</sup>

Essendo la diagnosi di FA isolata una diagnosi di esclusione, essa deve essere formulata solo dopo un'attenta ricerca di tutte le possibili cause note di FA. È quindi necessaria un'approfondita valutazione clinico-strumentale che includa come minimo anamnesi, esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa, esami ematochimici, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma.<sup>65</sup>

La FA isolata rappresenta l'1,9%-32% (in media 5-10%) di tutte le forme di FA<sup>65</sup> con prevalenza molto variabile a seconda degli studi considerati e dei criteri diagnostici utilizzati, e interessa soprattutto soggetti maschi di giovane età.<sup>66</sup>

Questa forma di FA è di particolare interesse per la sua peculiare storia naturale, caratterizzata da un minor rischio di progressione verso la forma permanente (29% a 30 anni di follow-up)<sup>67</sup> e da una minore incidenza di eventi cerebrovascolari, scompenso cardiaco e mortalità<sup>67-69</sup> almeno nei soggetti di età < 45 anni,<sup>67</sup> con un volume atriale sinistro non ingrandito (< 32 ml/m<sup>2</sup>)<sup>70</sup> e con FA parossistica.<sup>71</sup> Non tutti, però, sono d'accordo sul carattere benigno della FA isolata.<sup>71,72</sup> Ad esempio, nello studio prospettico PARIS 1 la FA isolata risulta essere un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e totale con un OR di 4,31 e 1,95, rispettivamente.<sup>73</sup>

Sembrirebbe inoltre che in questa forma sia dominante il ruolo dei trigger<sup>74</sup> (in particolare delle modificazioni del tono del sistema nervoso autonomo e dell'azione delle sostanze stimolanti) e della predisposizione genetica,<sup>75,76</sup> rispetto al substrato anatomico atriale.

## Sintomatologia e impatto sulla qualità di vita

Circa il 70% dei pazienti con FA presenta sintomi.<sup>36</sup> Tra i sintomi più comuni troviamo le palpitazioni (54%), che sono più frequenti nelle forme parossistiche, e la dispnea (44%), che è prevalente nelle forme permanenti. Altri sintomi di comune riscontro sono la facile affaticabilità e astenia (14%), il dolore toracico (10%), le vertigini e meno spesso la sincope (10%).<sup>39</sup>

La FA può, comunque, decorrere in maniera del tutto asintomatica (silente), rappresentando, quindi, soltanto un reperto occasionale all'ECG standard.<sup>26,36,77</sup> Di recente, è stata proposta dall'EHRA una classificazione dei sintomi della FA che tiene conto della presenza e dell'intensità degli stessi.<sup>77bis</sup> La classe I di questa classificazione corrisponde all'assenza di sintomi; la classe II a sintomi lievi senza compromissione della normale attività giornaliera; la classe III a sintomi severi con compromissione della normale attività giornaliera; la classe IV, infine, a sintomi disabilitanti con interruzione della normale attività giornaliera. Nello stesso paziente la FA può manifestarsi in maniera sintomatica o silente in occasioni diverse e a volte episodi di FA silente possono precedere quelli sintomatici (nel 17% dei casi).<sup>78</sup> La frequenza di riscontro della **FA asintomatica** varia notevolmente in letteratura in funzione, soprattutto, del metodo di registrazione elettrocardiografico utilizzato e del contesto clinico del paziente. Si passa da percentuali del 16-25% come riscontro fortuito nell'ECG standard<sup>26,36,77</sup> al 56-70% del monitoraggio elettrocardiografico transtelefonico durante terapia con farmaci antiaritmici,<sup>79,80</sup> al 51-74% delle registrazioni fatte dalle memorie dei pacemaker e ICD.<sup>81-83</sup> Dopo ablazione le percentuali sono più basse (0-20%) anche quando si impiegano sistemi di registrazione sofisticati, quali la trasmissione transtelefonica giornaliera, l'Holter di 7 giorni e le memorie dei device impiantati.<sup>84-91</sup>

L'elevata prevalenza della FA asintomatica ha implicazioni importanti sulla strategia terapeutica da adottare, in particolare sulla necessità di proseguire la terapia anticoagulante orale nei pazienti

a elevato rischio di eventi ischemici cerebrali, pur in presenza di ritmo sinusale. Va comunque detto al riguardo che deve essere ancora chiarito qual è il reale significato clinico e prognostico di episodi sporadici e brevi (da qualche secondo a meno di 24 ore) di FA asintomatica. In base ad alcuni dati della letteratura,<sup>83,92,93</sup> infatti, solo episodi recenti di FA di durata consistente (> 5-24 ore) sono associati a un maggiore rischio tromboembolico.

L'impatto della FA sulla **qualità di vita** è influenzato dal tipo di paziente analizzato, dato che alcuni pazienti sono completamente asintomatici.<sup>36</sup> Tuttavia, i dati disponibili in letteratura mostrano una ridotta qualità di vita dei soggetti con FA rispetto ai controlli sani, con un punteggio più basso del 16-30% di tutti i parametri comunemente presi in esame.<sup>94,95</sup> In numerosi studi, inoltre, è stato dimostrato come interventi mirati al mantenimento o al ripristino del ritmo sinusale, mediante terapia farmacologica, cardioversione elettrica, terapia ablativa transcateretere o chirurgica, siano associati a un miglioramento della qualità di vita, valutata mediante questionari SF-36 sullo stato di salute o score specifici per pazienti affetti da FA.<sup>94-101</sup> Il peggioramento della qualità di vita dei soggetti con FA è simile o addirittura più accentuato di quello dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica o dei pazienti con infarto miocardico o scompenso cardiaco.<sup>95</sup>

## Mortalità e morbilità

La FA è associata a un rischio aumentato di mortalità, eventi ischemici cerebro-vascolari e scompenso cardiaco.

Nello studio di Framingham è stato dimostrato come la presenza di FA aumenti il **rischio di morte** di 1,5 volte negli uomini e 1,9 volte nelle donne, in maniera indipendente dalla presenza di altre eventuali patologie cardiovascolari concomitanti o dalla fascia di età considerata.<sup>102</sup> Nello studio AFFIRM, la mortalità a 5 anni dei pazienti fibrillanti (età > 65 anni) è stata di circa 4,5% per anno.<sup>103</sup> La mortalità è maggiore nei pazienti cardiopatici, ma anche in soggetti senza

patologie di rilievo, la presenza di FA sembra comportare, di per sé, un maggior rischio di morte.<sup>73</sup> In metà/due terzi dei casi la causa del decesso nei pazienti fibrillanti è un evento cardiovascolare,<sup>39,104</sup> soprattutto stroke o scompenso cardiaco.

La FA è un fattore di rischio indipendente per **stroke**. Il tasso annuale di complicanze tromboemboliche è considerevolmente più elevato nei pazienti con FA (4,5%) rispetto ai soggetti di controllo (0,2-1,4%),<sup>105,106</sup> con un aumento di 5 volte<sup>27</sup> e con un'incidenza di stroke invalidante del 2,5%.<sup>105</sup> Tale percentuale sale a oltre il 7% se si sommano anche i TIA e gli stroke silenti.<sup>107-111</sup> La FA è responsabile del 15-18% di tutti i casi di stroke.<sup>32,112</sup> Circa una persona su tre affetta da FA nel corso della vita va incontro a stroke. Inoltre, gli stroke dovuti a FA comportano una prognosi peggiore, con una maggiore prevalenza di invalidità a distanza (rischio aumentato del 50%) e una maggiore mortalità (33% a 3 mesi contro 20% nei pazienti senza FA).<sup>112,113</sup> Il rischio di stroke nei pazienti con FA aumenta con l'aumentare dell'età e passa da 1,5% nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni a 23,5% nei pazienti con età compresa tra 80 e 89 anni.<sup>27</sup> Oltre all'età avanzata, i principali fattori clinici predittivi di stroke nei pazienti con FA comprendono lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e un pregresso evento cerebro-vascolare (TIA o stroke).<sup>114</sup> Quest'ultimo rappresenta il fattore di rischio più importante associato a un'incidenza annua di stroke > 5%, tale da giustificare, di per sé, l'indicazione alla terapia anticoagulante orale. Altri fattori di rischio "minori" sono il sesso femminile, l'età tra 65 e 74 anni, la cardiopatia ischemica, in particolare un pregresso infarto, la vasculopatia periferica e la presenza di placche aortiche.<sup>115</sup>

Il rischio annuale di stroke per i pazienti con FA parossistica (2,6-3,2%) è paragonabile a quello dei pazienti con FA permanente (2,9-3,3%).<sup>116-119</sup>

La FA sembra associata anche a un aumentato rischio di perdita di memoria, decadimento cognitivo e **demenza**.<sup>120-123</sup> In base allo studio di

Framingham, l'incidenza cumulativa di demenza dopo il primo riscontro di FA è del 2,7% a 1 anno e del 10,5% a 5 anni.<sup>121</sup> Infarti miocardici silenti multipli sono stati considerati responsabili di questi disturbi.<sup>108,109,111,124</sup> Altre possibili cause sono lo scompenso cardiaco generato dalla FA e la disfunzione micro circolatoria determinata dall'ipertensione arteriosa che spesso coesiste con la FA.<sup>123</sup>

FA e **scompenso cardiaco** sono due condizioni che spesso coesistono. Circa un terzo dei pazienti con FA ha storia di scompenso cardiaco<sup>23</sup> e dal 10 al 30% dei pazienti scompensati ha storia di FA.<sup>2</sup> La prevalenza della FA nello scompenso cardiaco aumenta con l'aumentare della classe funzionale NYHA (da 4% in classe I a 50% in classe IV).<sup>2</sup> La frequente coesistenza di FA e scompenso cardiaco è giustificata dal fatto che entrambe le condizioni condividono gli stessi fattori di rischio e che la presenza dell'una predispone allo sviluppo dell'altra. In effetti, una volta che una delle due condizioni si manifesta, l'altra fa seguito con una progressione abbastanza rapida: 3,3% per anno per quanto riguarda lo scompenso cardiaco in pazienti con FA e 5,4% per quanto riguarda la FA in pazienti scompensati.<sup>125</sup> In base allo studio di Framingham, la comparsa di scompenso cardiaco nei pazienti con FA comporta un incremento di mortalità del 2,7% negli uomini e del 3,1% nelle donne.<sup>125</sup> Allo stesso modo, l'insorgenza di FA nei pazienti con scompenso cardiaco aumenta la mortalità dell'1,6% negli uomini e del 2,7% nelle donne.<sup>125</sup>

Molti meccanismi possono spiegare la coesistenza e lo stretto legame tra FA e scompenso cardiaco. La perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare, l'elevata frequenza, l'irregolarità di durata dei cicli cardiaci e il ridotto tempo di diastole durante FA portano a una riduzione della portata cardiaca<sup>126</sup> e le aumentate pressioni di riempimento nello scompenso cardiaco favoriscono lo stress di parete, la dilatazione<sup>127</sup> e la fibrosi atriale. Anche l'aumento del tono adrenergico e l'attivazione bioumorale tipiche dello scompenso cardiaco cronico contribuiscono a determinare quelle modificazioni del substrato



elettrico che sono considerate responsabili dell'insorgenza della FA.<sup>128</sup>

Infine la FA è la causa più comune della cosiddetta **tachicardiomiopatia**, una cardiomiopatia dilatativa che si sviluppa nei pazienti con FA persistente o permanente a elevata frequenza di risposta ventricolare (> 90-100 battiti/minuto a riposo), caratterizzata da severa disfunzione ventricolare sinistra parzialmente o totalmente reversibile dopo ripristino del ritmo sinusale o adeguato controllo della frequenza.<sup>129</sup> I meccanismi alla base dello sviluppo della tachicardiomiopatia non sono chiari, tuttavia modelli animali suggeriscono un possibile ruolo per l'ischemia miocardica e l'accumulo di calcio intracellulare.<sup>129</sup>

### Impatto economico

Essendo la FA una condizione così diffusa e in continua crescita nella popolazione generale, ed essendo, per la sua morbilità, causa frequente di accesso alle strutture ospedaliere e di ricovero, risulta ovvio come essa abbia un impatto notevole nell'utilizzo delle risorse economiche. Al di là delle cure iniziali necessarie al momento della diagnosi dell'aritmia, il costo complessivo è inoltre fortemente influenzato anche dalla gestione cronica dei pazienti, in particolare dall'impiego e monitoraggio della terapia anticoagulante orale e dalla profilassi farmacologica delle recidive. Lo studio francese COCAF ha stimato il costo annuale di ogni singolo paziente pari a circa 3000 euro.<sup>130</sup> Le ospedalizzazioni influiscono per la maggior parte della spesa complessiva (52%), seguite dai farmaci (23%), visite specialistiche (9%) e indagini strumentali (8%). Dati analoghi sono stati riportati per il Regno Unito dove i costi per l'assistenza dei pazienti con FA hanno inciso nell'anno 2000 per lo 0,9-2,4% dell'intera spesa sostenuta dal servizio sanitario nazionale.<sup>131</sup> Negli Stati Uniti la FA rappresenta la causa dell'1% di tutti i ricoveri ospedalieri e il 34% di tutti i ricoveri per aritmie.<sup>132,133</sup> Nell'anno 2001 il numero di ricoveri per FA come diagnosi principale sono stati circa 350.000, con una degenza media di 3,6 giorni e una spesa annua globale di

gestione dei pazienti con FA di 6,65 miliardi di dollari.<sup>134</sup> È interessante notare come il numero dei ricoveri per FA negli Stati Uniti è aumentato di 2-3 volte nel periodo di tempo che va dal 1985 al 1999.<sup>135</sup> I recenti risultati dello studio europeo Euro Heart Survey sulla FA hanno permesso di stimare l'impatto economico della FA in 5 paesi europei: il costo medio per ogni ricovero ospedaliero è risultato di 1363, 5252, 2322, 6360 e 6445 euro rispettivamente in Grecia, Italia, Polonia, Spagna e Olanda e il costo medio annuo per paziente è stato di 1507, 3225, 1010, 2315, e 2328 euro.<sup>136</sup> I più importanti determinanti della spesa sono risultati le ospedalizzazioni e le procedure interventistiche, che influiscono per il 70% della somma totale. Il costo complessivo annuo in Italia per i pazienti con FA è risultato di 3286 milioni di euro, decisamente maggiore della spesa sostenuta dagli altri quattro paesi coinvolti nello studio (272 milioni per la Grecia, 526 milioni per la Polonia, 1545 milioni per la Spagna e 554 milioni per l'Olanda). La differenza è riconducibile essenzialmente alla maggiore durata e costo della degenza ospedaliera (4 giorni).<sup>136</sup>

Un precedente studio italiano, lo studio FIRE,<sup>137</sup> aveva già sottolineato il notevole impatto della FA sulle strutture ospedaliere. La FA infatti ha rappresentato l'1,5% di tutti gli accessi al Pronto Soccorso e il 3,3% di tutti i ricoveri ospedalieri nel periodo di osservazione di un mese. Dei pazienti presentatisi al Pronto Soccorso con FA, la maggior parte (62%) è stata ricoverata. La degenza media è risultata di 7 giorni e il 42% dei soggetti ammessi in Cardiologia sono stati ricoverati in unità di cura intensiva o semi-intensiva.

In conclusione, dai dati presentati si può concludere come i pazienti con FA richiedano un utilizzo massiccio di risorse sanitarie, considerando gli accessi al Pronto Soccorso, i ricoveri ospedalieri, le visite ambulatoriali, l'impiego di farmaci, le procedure interventistiche e gli esami di laboratorio. A questi costi vanno inoltre aggiunte tutte le risorse utilizzate per la gestione delle complicanze legate alle conseguenze invalidanti degli eventi cerebro-vascolari, sicuramente una quota non trascurabile.

## Valutazione clinico-strumentale del paziente

La valutazione iniziale del paziente con FA certa o sospetta include l'anamnesi, l'esame obiettivo e alcuni accertamenti (Tabella 2).

### Anamnesi ed esame obiettivo

L'*indagine anamnestica* è rivolta a stabilire i sintomi legati alla FA, l'eventuale presenza di sintomi di natura cardiaca al di fuori dell'accesso tachiaritmico (per esempio dispnea, dolore precordiale) e di sintomi di altra natura. Debbono, inoltre, essere definiti, nei limiti del possibile, il pattern aritmico (primo episodio, FA parossistica, persistente, persistente di lunga durata o permanente), la data del primo episodio (o la data del riscontro se il paziente è asintomatico), la frequenza degli episodi, la loro durata, l'eventuale presenza di fattori scatenanti, la modalità di interruzione della tachiaritmia (spontanea, mediante farmaci o cardioversione elettrica), la risposta alla somministrazione di farmaci, la presenza di una cardiopatia sottostante e di fattori extracardiaci potenzialmente responsabili (per esempio ipertiroidismo, abuso di alcol) e l'eventuale familiarità per FA.

L'*esame obiettivo* può far sorgere il sospetto di FA mediante il riscontro di un polso aritmico o di pulsazioni irregolari al giugulo o di variazioni di intensità del primo tono cardiaco. Può, inoltre, svelare la presenza di una cardiopatia sottostante, in particolare una valvulopatia o uno scompenso cardiaco.

### Indagini di minima

Gli esami che devono essere sempre eseguiti in un paziente con FA sono, oltre all'elettrocardiogramma, alcuni esami di laboratorio e l'ecocardiogramma. L'utilizzo di altri accertamenti va valutato caso per caso (Tabella 2).

La diagnosi di FA richiede una documentazione elettrocardiografica in almeno una singola derivazione registrata durante l'aritmia. L'*elettrocardiogramma* fornisce informazioni, oltre

**TABELLA 2.**

### Valutazione clinico-strumentale del paziente con FA.

#### INDAGINI DI MINIMA

##### Anamnesi ed esame obiettivo

- Familiarità per FA
- Sintomi legati alla FA ed eventuali altri sintomi
- Tipo di FA (primo episodio, FA parossistica, persistente, permanente)
- Data del primo accesso o del riscontro della FA
- Frequenza e durata degli accessi
- Eventuali fattori precipitanti e modalità di interruzione della FA
- Risposta clinica alla somministrazione di farmaci
- Presenza di una cardiopatia sottostante o di fattori extracardiaci potenzialmente responsabili (per es. ipertiroidismo, abuso di alcol)

##### Indagini strumentali

- Elettrocardiogramma
- Ecocardiografia transtoracica
- Esami di laboratorio (TSH, FT<sub>4</sub>, emocromo, elettroliti sierici, esami che esplorano la funzionalità renale ed epatica)

#### ULTERIORI INDAGINI DA VALUTARE CASO PER CASO

- Rx torace
- Test da sforzo
- Monitoraggio elettrocardiografico (Holter di durata variabile, event recorder, loop recorder esterno, telemetria ambulatoriale, trasmissione transtelefonica, loop recorder impiantabile)
- Ecocardiografia transesofagea
- Studio elettrofisiologico
- Coronarografia
- Tomografia assiale computerizzata/Risonanza magnetica cardiaca

che sul ritmo cardiaco, anche sulla presenza di ipertrofia ventricolare, preeccitazione ventricolare, blocchi di branca, necrosi miocardica, aritmie concomitanti e sulla durata e morfologia dell'onda P.<sup>138</sup>

L'*ecocardiografia transtoracica* è di estrema utilità per valutare l'esistenza di una cardiopatia sottostante; tale indagine consente infatti di definire la presenza di una valvulopatia e la sua gravità, le dimensioni degli atri, ipertrofie o dilatazioni ventricolari, la funzione ventricolare sinistra e destra, le pressioni polmonari e un eventuale versamento pericardico.

Gli *esami di laboratorio* da eseguire sono gli ormoni tiroidei (TSH, FT<sub>4</sub>), gli elettroliti sierici, l'emo-

cromo e gli esami che esplorano la funzionalità renale ed epatica, anche ai fini dell'eventuale scelta di un farmaco antiaritmico.<sup>139</sup>

### **Ulteriori indagini da valutare caso per caso**

Di volta in volta possono essere indicati ulteriori accertamenti (Tabella 2).

L'*Rx torace* è utile in presenza di dispnea per valutare se tale sintomo è di origine cardiaca, attraverso l'analisi del circolo polmonare. Consente inoltre di svelare patologie polmonari che in qualche modo possono essere in rapporto con la FA (vedi BPCO). Importante ricordare al riguardo la possibilità di svelare con l'*Rx torace* un'interstiziopatia polmonare indotta da amiodarone.

Il *test da sforzo* è indicato in presenza di segni e/o sintomi sospetti di cardiopatia ischemica, o per escludere un'ischemia miocardica inducibile prima di iniziare un trattamento antiaritmico con farmaci di classe IC, o per valutare il comportamento della frequenza cardiaca durante esercizio fisico in pazienti con FA permanente e palpitazioni e/o dispnea da sforzo. Quando necessario, tale test può essere seguito da un esame coronarografico.

Il *monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale* con tecniche differenti è indicato in pazienti con palpitazioni tachiaritmiche sospette per una FA parossistica ma senza precedente documentazione elettrocardiografica dell'aritmia.<sup>140</sup> Il monitoraggio secondo Holter (di durata variabile da 24 ore a 7 giorni) o il loop recorder esterno o un sistema di telemetria cardiaca mobile ambulatoriale sono i sistemi da preferire in caso di sintomi frequenti; l'event recorder o un sistema di trasmissione transtelefonica intermittente dell'ECG o il loop recorder impiantabile sono, invece, i sistemi migliori in caso di sintomi rari (un episodio ogni mese o più sporadicamente).<sup>141</sup> Il loop recorder impiantabile, nella sua versione più recente, è apparso sufficientemente sensibile (96,1%) e specifico (85,4%) per il riconoscimento della FA e ha, inoltre, il vantaggio di poter essere utilizzato per periodi di tempo prolungati (oltre 3 anni).<sup>142</sup>

In uno studio randomizzato, l'impianto precoce di questo device, in pazienti con palpitazioni di origine sconosciuta, è risultato più costo-efficace di una strategia diagnostica tradizionale comprendente Holter, event recorder, loop recorder esterno e studio elettrofisiologico intracavitario.<sup>143</sup>

I vari sistemi di monitoraggio ambulatoriale dell'ECG sono anche utili per svelare eventuali episodi asintomatici di FA e stabilire, di conseguenza, il reale successo del trattamento (farmaci o ablazione) e la necessità di continuare una terapia anticoagulante orale.<sup>144</sup> Infine, il monitoraggio secondo Holter viene spesso impiegato in pazienti con FA permanente per valutare il comportamento della frequenza cardiaca prima o dopo la somministrazione di farmaci.

L'*ecocardiografia transesofagea* è indicata quando si intende eseguire una cardioversione elettrica dopo 48 ore dall'inizio della FA, in pazienti che non sono già in terapia anticoagulante orale, al fine di identificare formazioni trombotiche in atrio sinistro.<sup>145,146</sup> L'esame è anche raccomandato allo stesso scopo prima di una procedura di ablazione transcateretere della FA. L'ecocardiografia transesofagea, infine, permette, di quantificare la velocità di flusso in auricola sinistra e la presenza di eco contrasto spontaneo, fattori predittivi importanti di aumentato rischio tromboembolico.

Lo *studio elettrofisiologico* è generalmente di scarsa utilità nei pazienti con FA. Appare indicato qualora si sospetti che la FA sia innescata da un'altra tachicardia, in particolare una tachicardia parossistica sopraventricolare reciprocante o un flutter atriale; in presenza di tale riscontro lo studio elettrofisiologico può offrire importanti informazioni ai fini terapeutici.

In rari pazienti nei quali emerge un chiaro rapporto fra insorgenza della FA e disturbi gastroenterici possono essere indicati esami atti a definire la natura dell'affezione gastroenterologica (grastroduodenoscopia, ecografia addominale ecc.). Va rilevato, tuttavia, che nella pratica clinica corrente, soprattutto nei reparti di Medicina interna, vi è un abuso nell'utilizzo di queste indagini che quando eseguite sistematicamente non risultano di utilità diagnostica.

Fra gli esami emergenti è opportuno citare la tomografia assiale computerizzata multislice e la risonanza magnetica cardiaca, utili per definire con precisione l'anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari in previsione di procedure interventistiche di ablazione transcatetere o chirurgica della FA.

È opportuno sottolineare che tutti questi accertamenti, al di fuori di quelli di minima, vanno eseguiti con un approccio critico, evitando esami che non aggiungano informazioni utili a quelle già in nostro possesso e riservando la loro esecuzione a reali scopi diagnostico-terapeutici fondati e utili per il singolo paziente.

## Strategia controllo del ritmo vs. controllo della frequenza

Dalla fine degli anni Ottanta si è sviluppato un vivace dibattito su quale sia la strategia migliore in pazienti affetti da FA persistente: se sforzarsi a tutti i costi di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale attraverso ripetute cardioversioni elettriche e l'uso di farmaci antiaritmici, o se trattare questi pazienti con farmaci depressori del nodo AV per rallentare la risposta ventricolare in corso di FA che è la principale responsabile dei sintomi. Queste due strategie terapeutiche hanno oggi preso il nome di *controllo del ritmo* e *controllo della frequenza* e sono state oggetto di confronto in sei diversi studi randomizzati (Tabella 3).

### Studi clinici randomizzati

I risultati di questi studi vengono qui di seguito succintamente presentati.

#### **PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation)<sup>147,148</sup>**

Questo studio, la cui popolazione era costituita da 225 pazienti con FA persistente di durata compresa tra 7 e 360 giorni, seguiti per un anno, ha mostrato una migliore tolleranza all'esercizio fisico senza miglioramento nella qualità della vita e un maggior numero di ospedalizzazioni nel gruppo controllo del ritmo. Va comunque

segnalato che solo il 23% dei pazienti in terapia con amiodarone era in ritmo sinusale alla fine del follow-up e che solo il 56% dei pazienti sottoposti a cardioversione elettrica aveva mantenuto il ritmo sinusale.

#### **STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)<sup>149</sup>**

Questo studio, la cui popolazione era costituita da 200 pazienti con un'età media di 67 anni, affetti da FA persistente e seguiti per un follow-up medio di 20 mesi, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le due strategie, se non un lieve incremento della mortalità totale (4,9% vs. 2,5% per anno) nel gruppo controllo della frequenza e un aumento delle ospedalizzazioni nel gruppo controllo del ritmo. È interessante notare che la percentuale di pazienti del gruppo di controllo del ritmo che era in ritmo sinusale alla fine dello studio, anche dopo ripetute cardioversioni elettriche, non superava il 40%.

#### **RACE (Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation)<sup>150</sup>**

Questo studio, che ha arruolato 522 pazienti prevalentemente ad alto rischio tromboembolico con recidiva di FA persistente dopo una prima cardioversione elettrica, non ha dimostrato alcuna superiorità di una strategia terapeutica sull'altra al follow-up di 2,3 anni per quanto riguarda l'endpoint primario combinato, ma semplicemente una tendenza verso una minore incidenza di eventi nel gruppo controllo della frequenza (17,2% vs. 22,6%). Anche in questo studio solo il 39% dei pazienti del gruppo di controllo del ritmo era effettivamente in ritmo sinusale al termine del follow-up. Inoltre, sempre nel gruppo controllo del ritmo, era possibile notare una maggior incidenza di eventi tromboembolici.

#### **AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)<sup>103</sup>**

Questo studio, che ha arruolato 4060 pazienti di età superiore a 65 anni o con almeno un altro

**TABELLA 3.**  
Studi randomizzati di controllo del ritmo vs. controllo della frequenza.

Trial	Anno	N. pz	Età (anni)	Follow-up (mesi)	Sex M (%)	Ritmo sinusale (%)	End-point primario	Mortalità (%)	Complicanze trombo-emboliche/emorragiche	Farmaci	Commenti
<b>PIAF</b>	2000	252	61,5	12			Miglioramento sintomatologia (QOL con SF36)				
	Rate	125	61 ± 9		74	10		1,6	N.R.	Dilzene	Migliore tolleranza allo sforzo e maggior numero di ospedalizzazioni nel gruppo controllo del ritmo
	Rhythm	127	60 ± 10		72	56		1,6	N.R.	Amiodarone	
<b>STAF</b>	2003	200	67	22			End-point combinato: morte, stroke, TIA, embolie sistemiche				
	Rate	100	65 ± 9		68	9		4,9	0,6	Beta-bloccanti/digitale Calcio-antagonisti	QOL equivalente. Nessuna differenza tra le due strategie. Lieve ↑ della mortalità totale nel gruppo "frequenza".
	Rhythm	100	66 ± 9		59	38		2,5	3,1	Sotalolo, Amiodarone, Farmaci classe I	↑ ospedalizzazioni nel gruppo "Ritmo"
<b>RACE</b>	2002	522	68	27			End-point combinato: morte CV, insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici, sanguinamento, impianto PM, effetti collaterali da farmaci antiaritmici				
	Rate	256	68 ± 9		61	10		17	5,5	Beta-bloccanti/digitale Calcio-antagonisti	Nessuna differenza tra le due strategie. Migliore QOL in pazienti con FA sintomatica
	Rhythm	266	68 ± 8		67	39		13	7,9	Flecainide, propafenone, amiodarone	
<b>HOT CAFÉ</b>	2004	205	61	20			Morte totale, stroke tromboembolico, tolleranza sforzo, complicanze da farmaci				
	Rate	101	60 ± 18		N.R.	N.R.		1	1	Beta-bloccanti/digitale Calcio-antagonisti	Nessuna differenza tra le due strategie. Migliore tolleranza allo sforzo nel gruppo "Ritmo"
	Rhythm	104	60 ± 11		60,5	N.R.		2,9	2,9	Amiodarone	
<b>AFIRM</b>	2002	4060	69,7	42			Mortalità totale				
	Rate	2027	70 ± 9		59,4	35		21	6	Beta-bloccanti/digitale Calcio-antagonisti	Nessuna differenza tra le due strategie. Eccesso di mortalità nel gruppo "Ritmo" per patologie polmonari
	Rhythm	2033	70 ± 9		62,1	63		24	7,5	Amiodarone, disopiramide, flecainide/moricizina, procainamide, propafenone, chinidina/sotalolo	
<b>AF-CHF</b>	2008	1376	67	37			Mortalità per cause cardiovascolari				
	Rate	694	67 ± 11		85	30		25	4	Beta-bloccanti/Digitale Calcio-antagonisti	Nessuna differenza tra le due strategie. Più frequenti ospedalizzazioni per fibrillazione atriale e bradi aritmie nel gruppo "Ritmo"
	Rhythm	682	66 ± 11		78	73		27	3	Amiodarone, Sotalolo, Dofetilide	

fattore di rischio per ictus o morte, ha incluso sia pazienti con episodi di FA di breve durata e terminazione spontanea sia pazienti con FA 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, al termine del quale è stata riscontrata una tendenza all'incremento di mortalità totale nel gruppo controllo del ritmo (26,7% vs. 25,9%,  $p = 0,08$ ). Una sottoanalisi dell'AFFIRM<sup>104</sup> ha documentato un significativo incremento di 1,5 volte del rischio di mortalità non cardiovascolare nel braccio controllo del ritmo ( $p = 0,0007$ ), dovuto a un eccesso di mortalità per cancro polmonare e patologie polmonari, probabilmente legato all'utilizzo dell'amiodarone. Inoltre, un'analisi post hoc ha mostrato che la persistenza del ritmo sinusale che si ottiene senza l'utilizzo dei farmaci antiaritmici aumenta la sopravvivenza, mentre l'impiego di questi la riduce.<sup>151</sup> Sia in questo studio che nello studio RACE, gli eventi tromboembolici si sono verificati in percentuale maggiore nel gruppo controllo del ritmo, in particolare nei pazienti che avevano interrotto l'assunzione di warfarin o che avevano l'INR a livelli non terapeutici ( $INR < 2$ ), probabilmente a causa di recidive asintomatiche di FA occorse nonostante l'uso di farmaci antiaritmici.<sup>152</sup> 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. Infine, anche nello studio AFFIRM, come negli studi precedenti, il numero di ospedalizzazioni era superiore nel gruppo controllo del ritmo.

#### ***HOT CAFÈ (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation)***<sup>153</sup>

Questo studio, che ha arruolato 205 pazienti affetti da FA persistente non valvolare, tutti sottoposti a terapia anticoagulante, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le due strategie di trattamento, se non una minore percentuale di ospedalizzazioni nel gruppo controllo della frequenza e una migliore tolleranza all'esercizio nel gruppo controllo del ritmo. Il follow-up

medio era di 1,7 anni, al termine del quale il 63,5% dei pazienti nel gruppo controllo del ritmo manteneva il ritmo sinusale.

#### ***AF-CHF (Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure)***<sup>154</sup>

Questo studio, pubblicato nel 2008, ha confrontato le due strategie di trattamento in 1376 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ( $FE \leq 35\%$ ) e sintomi di scompenso cardiaco, seguiti per un periodo medio di 37 mesi. Lo studio AF-CHF è stato condotto perché negli studi randomizzati precedenti solo una minoranza dei pazienti arruolati presentava disfunzione ventricolare sinistra. I risultati hanno dimostrato che, nei pazienti scompensati, la strategia di controllo del ritmo non riduce la mortalità per cause cardiovascolari rispetto alla strategia di controllo della frequenza (27% vs. 25%;  $P = 0,53$ ). Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative neppure per gli end-point secondari di mortalità per tutte le cause, peggioramento dello scompenso o ictus. Nel gruppo controllo del ritmo si è verificata una maggiore percentuale di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale (4% vs. 9%;  $P = 0,001$ ) e per bradiaritmie (6% vs. 3%,  $P = 0,02$ ). Anche facendo un'analisi di efficacia e considerando solo i pazienti che hanno effettivamente mantenuto il ritmo sinusale nel follow-up per la maggior parte del tempo (92%), non si sono trovate differenze statisticamente significative.<sup>155</sup>

#### **Insegnamenti degli studi clinici e conclusioni**

I risultati degli studi randomizzati menzionati dimostrano chiaramente che molti pazienti con FA persistente possono essere trattati, oggi, in maniera opportuna 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. Sarebbe tuttavia improprio trasformare le conclusioni di questi studi in un'indicazione assoluta per proporre la strategia di controllo della frequenza alla maggior parte dei pazienti

**TABELLA 4.**  
**Raccomandazioni generiche per la scelta della strategia di trattamento della FA.**

- La strategia di controllo del ritmo è la strategia di prima scelta nei pazienti al primo episodio di FA (classe I, livello di evidenza C).
- La strategia di controllo del ritmo va mantenuta come prima scelta nei pazienti con FA ricorrente sintomatica in cui la probabilità di mantenere il RS sia elevata o in cui non sia possibile mantenere un adeguato controllo della risposta ventricolare media o nei quali la FA determini un deterioramento emodinamico (classe I, livello di evidenza C).
- La strategia di controllo della frequenza è da preferire nei pazienti refrattari alla terapia farmacologica antiaritmica, che hanno presentato numerose recidive ai tentativi di cardioversione e che non abbiano indicazione all'ablazione transcateretere, o nei pazienti in cui, per motivi anagrafici o per la presenza di una cardiopatia sottostante, non sia possibile seguire la strategia di controllo del ritmo (classe I, livello di evidenza C).
- La strategia di controllo della frequenza è da preferire nei pazienti anziani, asintomatici o paucisintomatici, con FA persistente e buon compenso emodinamico (classe I, livello di evidenza C).
- La strategia di controllo della frequenza è da preferire nei soggetti anziani, con FA ricorrente, scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione (classe I, livello di evidenza C).

con FA persistente o per passare a questa strategia dopo una prima recidiva aritmica. Infatti, i vantaggi del mantenimento del ritmo sinusale non vengono messi in discussione dai risultati degli studi che piuttosto, invece, stigmatizzano l'inadeguatezza e, talora, la pericolosità dei farmaci oggi disponibili per la prevenzione della FA. Corollario a quanto detto è che il trattamento della FA dovrebbe essere personalizzato e che la scelta tra strategia di controllo del ritmo e strategia di controllo della frequenza dovrebbe tener conto nei singoli pazienti di una serie di variabili. Tra queste, le più importanti sono il pattern della FA, la natura, frequenza e intensità dei sintomi e degli episodi aritmici (compresi quelli asintomatici), la durata dell'aritmia, le dimensioni atriali sinistre, l'esistenza di una cardiopatia organica associata e di comorbidità, in particolare scompenso cardiaco, la risposta e la tollerabilità dei farmaci antiaritmici, l'età dei pazienti e la volontà degli stessi. Dagli studi

eseguiti è anche emerso che la terapia anticoagulante orale, indipendentemente dal ripristino del ritmo sinusale e dalla strategia terapeutica prescelta, è indicata a tempo indeterminato in tutti i soggetti a elevato rischio tromboembolico, a causa della possibilità di recidive aritmiche asintomatiche.<sup>2</sup>

Nella Tabella 4 vengono riportate le raccomandazioni generiche per la scelta tra strategia di controllo del ritmo e strategia di controllo della frequenza.

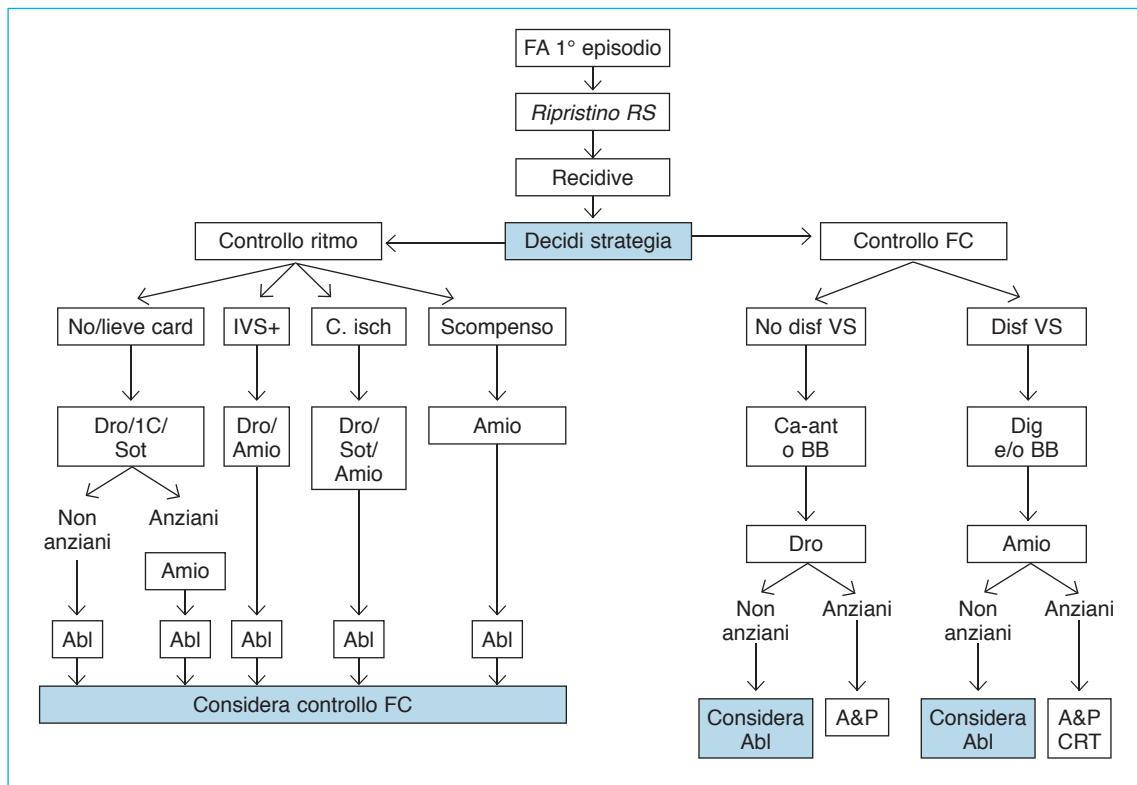
## TRATTAMENTO

### Considerazioni generali e flow chart

Il trattamento di un paziente con FA richiede innanzitutto una conoscenza degli aspetti di presentazione dell'aritmia 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 la riconversione e il successivo mantenimento del ritmo sinusale (Figura 1).

Al primo riscontro di FA, 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 (Figura 1). Se l'aritmia è di recente insorgenza (< 48 ore) e in assenza d'importante cardiopatia, la prima scelta terapeutica per la riconversione 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, tenendo conto di diverse variabili, prima fra tutte il tempo intercorso dall'inizio dell'aritmia.

Dopo il ripristino del ritmo sinusale, talora non è necessaria alcuna profilassi delle recidive (esempio, FA da causa correggibile o primo epi-



**Figura 1.**

Flow chart per il trattamento dei pazienti con FA.

RS = ritmo sinusale; FC = frequenza cardiaca; card = cardiopatia; IVS = ipertrofia ventricolare sinistra; C. isch = cardiopatia ischemica; Disf VS = disfunzione ventricolare sinistra; Dro = dronedarone; 1C = farmaci antiaritmici di classe 1C; Sot = sotalolo; Amio = amiodarone; Ca-ant = calcio-antagonisti; BB = beta-bloccanti; Dig = digitale; Abl = ablazione; A&P = ablate and pace; CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca.

sodio 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 (Figura 1). In caso di inefficacia o intolleranza ai farmaci debbono essere prese in considerazione o la cronicizzazione della FA o l'ablazione transcateretere della FA (Figura 1).

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

Tutti questi argomenti saranno trattati in dettaglio

in queste Linee Guida. È importante ricordare che, per alcune situazioni, possono porsi in alternativa approcci terapeutici differenti, ma con lo stesso livello di raccomandazione. In questi casi la decisione deve tener conto delle scelte del paziente, adeguatamente informato, considerando anche le motivazioni psicologiche e professionali.

## Conversione a ritmo sinusale

La conversione della FA a ritmo sinusale può essere ottenuta con farmaci antiaritmici (cardioversione farmacologica) o con DC-shock (cardioversione elettrica).



**TABELLA 5.**  
**Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della FA.**

	Raccomandazione	Livello di evidenza
FA di recente insorgenza (< 48 ore), in alternativa a cardioversione elettrica	I	C
FA con compromissione emodinamica o sintomi mal tollerati	IIb	C
FA di durata > 48 in paziente in appropriata terapia anticoagulante orale	IIb	C
Auto-somministrazione di propafenone e flecainide (strategia "pill in the pocket") in pazienti con episodi infrequenti e ricorrenti di FA senza o con lieve cardiopatia nei quali il trattamento proposto sia risultato efficace e sicuro in ambito ospedaliero	IIa	B

### Cardioversione farmacologica

I farmaci antiaritmici costituiscono un mezzo terapeutico efficace per l'interruzione della FA. 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 (Tabella 5).

Nel valutare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, va sempre tenuto presente come la FA 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 percentuali di successo maggiori di quelle reali.

Praticamente tutti i farmaci antiaritmici delle diverse classi di Vaughan-Williams sono stati utilizzati per la conversione della FA a ritmo sinusale. Non tutti questi farmaci, comunque, sono disponibili in Italia al momento attuale (vedi chinidina, procainamide e dofetilide). Il dronedarone, nuovo farmaco antiaritmico disponibile esclusivamente per via orale, ha indicazione solo per la profilassi della FA e non per la cardioversione. Le raccomandazioni descritte in queste Linee Guida per il ripristino del ritmo sinusale si riferiscono, quindi, esclusivamente alle modalità di cura impiegabili nel nostro paese, in base ai farmaci disponibili.

Benché vi sia accordo sul fatto che la terapia

farmacologica per cardiovertire la FA a ritmo sinusale dovrebbe essere effettuata preferenzialmente in ospedale onde evitare eventuali effetti pro aritmici negativi, negli ultimi anni è stata anche avanzata la possibilità di utilizzare flecainide e propafenone in dose di carico orale come soluzione extraospedaliera, cosiddetta strategia "pill in the pocket"<sup>156</sup> (Tabella 5).

Qui di seguito vengono riportati i risultati ottenibili con i diversi farmaci antiaritmici per il ripristino del ritmo sinusale.

#### Farmaci di sicura efficacia

**Flecainide.** Flecainide, somministrata per via e.v. o per via orale, è uno dei farmaci più efficaci nel ripristinare il ritmo sinusale. Quando data per via e.v., la percentuale di cardioversione di una FA di recente insorgenza è del 57-78%.<sup>157-162</sup> Per via orale, alla dose di carico di 300 mg, l'efficacia è simile (57-68% a 2-4 ore e 75-91% a 8 ore),<sup>163</sup> ma l'azione è più lenta a comparire (55 minuti vs. 110 minuti).<sup>164</sup> Da ricordare che, in una minoranza di pazienti, il farmaco può indurre importanti effetti pro aritmici quali flutter atriale con rapida risposta ventricolare, e bradicardia post-cardioversione. Inoltre, per l'effetto di depressione della velocità di conduzione a livello sotto-hissiano, flecainide è sconsigliabile nei pazienti con disturbi di conduzione intraventricolare. Va, infine, segnalato l'effetto inotropo negativo che ne controindica l'impiego nei pazienti con cardiopatia strutturale soprattutto con depressa frazione di eiezione ventricolare sinistra.<sup>2</sup>

Flecainide va considerato un farmaco di prima

scelta nel trattamento della FA di recente insorgenza (< 48 ore) in pazienti senza cardiopatia o con cardiopatia lieve (indicazione di classe I, livello di evidenza A) (Tabella 6A).

Il farmaco può anche essere utilizzato al di fuori dell'ospedale per ripristinare il ritmo sinusale (approccio "pill in the pocket") quando l'efficacia e la sicurezza per via orale sono stati in precedenza testati con successo in ambito ospedaliero. La dose consigliata in questi casi è di 200 mg (peso < 70 kg) o 300 mg (peso > 70 kg) in un'unica somministrazione orale.<sup>156,165</sup> Devono essere esclusi da questo tipo di trattamento i pazienti con disfunzione sinusale o blocco atrio-ventricolare, blocchi di branca, allungamento dell'intervallo QT, sindrome di Brugada o cardiopatia strutturale.<sup>156</sup>

**Propafenone.** Numerosi studi randomizzati e controllati con placebo hanno dimostrato che propafenone, quando somministrato per e.v. o per via orale, è in grado di ripristinare il ritmo sinusale in pazienti con FA di recente insorgenza. L'effetto, dopo somministrazione per via e.v. si manifesta entro 1 ora, mentre dopo somministrazione per via orale si manifesta dopo 2-6 ore. La percentuale di successo varia dal 41% al 91% per la cardioversione endovenosa<sup>158,160,166-170</sup> e dal 56 all'83% per la cardioversione orale (600 mg).<sup>171</sup> Propafenone ha effetti pro aritmico e inotropo negativo simili a quelli di flecainide per cui è controindicato nei pazienti con cardiopatia strutturale.<sup>2</sup>

Esso, al pari di flecainide è raccomandato per il ripristino del ritmo sinusale in pazienti senza rilevante cardiopatia e con FA insorta da poco (< 48 ore) (indicazione di classe I, livello di evidenza A) (Tabella 6A).

Come flecainide, propafenone può essere impiegato per l'approccio "pill in the pocket" alla dose di 450 mg (peso < 70 kg) o 600 mg (peso > 70 kg) in un'unica somministrazione orale.<sup>156</sup>

**Ibutilide.** Ibutilide è utilizzabile solo per via venosa. Nel confronto con il placebo, il farmaco è risultato discretamente efficace nell'interruzione della FA con percentuali di successo del 34-47%.<sup>172,173</sup> Il farmaco, inoltre, può anche essere

impiegato per ripristinare il ritmo sinusale in pazienti che non sono stati cardiovertiti da propafenone<sup>174</sup> o che hanno presentato delle recidive aritmiche durante trattamento con flecainide o propafenone.<sup>175</sup> Una peculiare caratteristica di ibutilide è che esso è efficace non solo nella FA di recente insorgenza ma anche nelle aritmie atriali di durata maggiore (fino a 90 giorni). Il farmaco è, poi, particolarmente utile nella cardioversione del flutter atriale (percentuali di successo del 38-63%). Ibutilide può essere usato nei pazienti con cardiopatia strutturale. La complicanza più grave della somministrazione di ibutilide è la torsione di punta riportata nel 3-6% dei casi.<sup>172,173</sup> Dato questo rischio si consiglia di non somministrare il farmaco a pazienti con QT allungato o disonie o insufficienza cardiaca. La complicanza avviene generalmente nella prima ora dopo la somministrazione del farmaco, ma è prudente monitorare i pazienti per almeno 4 ore.

Ibutilide è raccomandato come terapia di prima scelta per la cardioversione farmacologica della FA di recente insorgenza (< 48 ore) in pazienti senza cardiopatia o con cardiopatia lieve (indicazione di classe I, livello di evidenza A) (Tabella 6A). Il farmaco è anche raccomandato nella FA di durata > 48 ore e nei pazienti con cardiopatia strutturale (indicazione di classe IIa, evidenza A) (Tabella 6A e Tabella 6B).

**Amiodarone.** Amiodarone è un farmaco antiaritmico complesso dotato di azioni comuni a più classi, anche se l'effetto principale è quello del prolungamento del potenziale d'azione. I dati sull'efficacia di questo farmaco nel ripristinare il ritmo sinusale sono contrastanti soprattutto perché amiodarone può essere somministrato sia per via e.v. sia per via orale e gli effetti cambiano notevolmente in rapporto alla via di somministrazione. Vari studi hanno confrontato l'efficacia di amiodarone rispetto al placebo o ad altri farmaci antiaritmici.<sup>176-178</sup>

Per via e.v., amiodarone è superiore al placebo se si considera un intervallo dalle 6 alle 24 ore dall'inizio della somministrazione, mentre non vi è alcuna differenza nelle prime due ore.<sup>176-178</sup>

**TABELLA 6A.**  
Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della FA di durata < 48 ore.

	Raccomandazione	Evidenza
<b>PAZIENTI SENZA CARDIOPATIA STRUTTURALE O CON LIEVE CARDIOPATIA</b>		
Flecainide	I	A
Propafenone	I	A
Ibutilide	I	A
Amiodarone	IIa	A
<b>PAZIENTI CON CARDIOPATIA</b>		
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A

**TABELLA 6B.**  
Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della FA di durata > 48 ore.

	Raccomandazione	Evidenza
<b>PAZIENTI SENZA CARDIOPATIA STRUTTURALE O CON LIEVE CARDIOPATIA</b>		
Flecainide	IIa	A
Propafenone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
<b>PAZIENTI CON CARDIOPATIA</b>		
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A

Questo suggerisce un'azione lenta del farmaco. In una metanalisi di 18 studi clinici,<sup>179</sup> l'efficacia di amiodarone per via e.v. è risultata compresa tra il 34 e 68% dopo singolo bolo (3-7mg/kg) e tra il 55 e il 95% quando al bolo ha fatto seguito un'infusione di 900-3000 mg al giorno. Se si fa il confronto con altri farmaci antiaritmici, amiodarone non è più efficace e il suo effetto è ritardato; esso, comunque, ha il vantaggio, per il suo scarso o nullo effetto inotropo negativo, di poter essere utilizzato anche in pazienti con cardiopatia strutturale compresi i soggetti con insufficienza cardiaca in cui i farmaci di classe 1c sono controindicati.<sup>2</sup>

La somministrazione orale di amiodarone per il ripristino del ritmo sinusale è associata a percentuali di successo più basse e a riconversione tardiva. Tale somministrazione, pertanto non è proponibile per il trattamento della FA di recente insorgenza (< 48 ore); essa, comunque, può essere utilizzata in alcuni pazienti con FA di durata maggiore (giorni o mesi) nel tentativo di ottenere una riconversione a ritmo sinusale a distanza di tempo, una volta che sia in atto un'adeguata prevenzione di eventi tromboembolici. Ad esempio, nello studio SAFE-T il ripristino del ritmo sinusale in pazienti con FA persistente trattati con amiodarone orale è stato osservato nel 27% dei casi dopo 28 giorni dall'inizio terapia e nel 40% dopo 5 mesi.<sup>180</sup>

Gli importanti effetti collaterali di amiodarone,

prevalentemente extracardiaci, compaiono solo dopo un certo periodo di terapia e destano quindi scarsa preoccupazione per il trattamento in acuto o per breve periodo. Tra i principali effetti avversi dopo somministrazione e.v. del farmaco vanno menzionati la bradicardia, l'ipotensione e le flebiti in sede di infusione. Da rilevare che sono stati segnalati, sebbene raramente, casi gravi di insufficienza epatica da amiodarone e.v.<sup>2</sup>

Amiodarone per e.v. per la sua azione lenta a comparire e l'efficacia simile o minore rispetto ad altri farmaci antiaritmici, è raccomandato come terapia di seconda scelta per il ripristino del ritmo sinusale in pazienti non cardiopatici o con cardiopatia lieve e FA di recente insorgenza (< 48 ore) (indicazione classe IIa, evidenza A) (Tabella 6A). Il farmaco, invece, per il suo scarso o nullo effetto inotropo negativo, rappresenta la terapia di prima scelta nei pazienti cardiopatici indipendentemente dalla durata dell'aritmia (indicazione classe IIa, evidenza A) (Tabella 6A e Tabella 6B). Amiodarone per via orale può essere utilizzato in alcuni pazienti, con FA parossistica o persistente in cui un rapido ripristino del ritmo sinusale non è ritenuto indispensabile, senza necessità di ricovero del paziente (indicazione classe IIa, evidenza C).

Vernakalant è un nuovo farmaco antiaritmico relativamente atrio-selettivo bloccante i canali del sodio e del potassio. Il farmaco agisce prolungando il periodo refrattario atriale mentre non

ha effetto a livello della refrattarietà ventricolare. Può essere impiegato solo per via e.v. Il farmaco è stato finora valutato solo in trial clinici; di recente ne è stato approvato l'uso dall'FDA. È significativamente più efficace del placebo nel ripristinare il ritmo sinusale in pazienti con FA di recente insorgenza (47%-51,7% vs. 4%-14%).<sup>181bis, 181tris</sup> Gli unici effetti collaterali seri riportati sono ipotensione e blocco AV totale.<sup>181bis, 181tris</sup>

#### **Farmaci di efficacia dubbia o nulla**

**Chinidina.** Molto usata in passato, può essere somministrata solo per via orale; l'efficacia è discreta ma il tempo di riconversione è lungo (> 6 ore).<sup>157,181</sup> Inoltre, l'uso del farmaco è gravato da importanti effetti collaterali extracardiaci (prevalentemente gastroenterici) e pro aritmici (torsioni di punta nel 2-4%). Chinidina attualmente non è reperibile in commercio perché non più prodotta.

**Dofetilide** è superiore al placebo nella cardioversione di FA di durata superiore a una settimana.<sup>182,183</sup> Il farmaco, comunque, non è disponibile per via e.v. e non è presente in Italia.

La somministrazione di *beta-bloccanti*, inclusi l'esmololo, di *calcio-antagonisti non-didropiridinici*, di *digitale* e di *sotalolo* non si è dimostrata efficace o superiore al placebo nel ripristinare il ritmo sinusale.<sup>2</sup>

#### **Aspetti peculiari della cardioversione farmacologica**

I seguenti aspetti della cardioversione farmacologica necessitano di una trattazione separata.

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

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

costo di questo farmaco è un ulteriore elemento da tenere in considerazione.

Una FA insorta da meno di 48 ore spesso si riconverte a ritmo sinusale spontaneamente; è tuttavia opportuno procedere al 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 FA di non recente insorgenza (> 48 ore) o di durata non precisabile, in pazienti senza importante cardiopatia**

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

##### **Trattamento della FA 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 FA sono amiodarone e ibutilide, indipendentemente dalla durata dell'aritmia. Nella scelta tra i due farmaci va ricordato come ibutilide presenti una maggiore efficacia nel ripristino del ritmo sinusale, mentre amiodarone presenta un superiore profilo di sicurezza. In caso di instabilità emodinamica è sempre preferibile la cardioversione elettrica.

##### **Trattamento della FA in pazienti con pre-eccitazione ventricolare**

In questa tipologia di pazienti, l'infusione di farmaci antiaritmici può provocare effetti negativi legati a 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 amiodarone endovena può portare a 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 flecainide e propafenone, 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 questa aritmia si accompagna a bassa portata, naturalmente la cardioversione elettrica esterna rimane la soluzione ideale.

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

Nei pazienti con FA 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 preferenzialmente i beta-bloccanti. Nel caso si optasse per la cardioversione farmacologica è assolutamente controindicato l'impiego di amiodarone.

#### *Cardioversione farmacologica in pazienti in terapia antiaritmica*

Per i pazienti che presentano una recidiva di FA nonostante un trattamento con farmaci antiaritmici e che, in base al giudizio clinico, possono avere un'indicazione per eseguire una cardioversione farmacologica è d'uso relativamente comune somministrare lo stesso farmaco per via e.v.

In realtà non esistono dati in letteratura che definiscono l'efficacia e la sicurezza di tale approccio che quindi non viene preso in considerazione nelle attuali Linee Guida. Esistono, invece, dati sull'utilità di ibutilide nel ripristinare il ritmo sinusale o nel favorire il successo della cardioversione elettrica in pazienti che presentano recidive mentre sono in trattamento cronico con flecainide e propafenone.<sup>175</sup>

#### *Pre-trattamento con farmaci depressori della conduzione nel nodo AV*

In alcuni casi potrebbe essere utile, prima di procedere alla cardioversione farmacologica con flecainide o propafenone, pretrattare i pazienti con farmaci in grado di modulare la conduzione atrioventricolare, onde prevenire gli episodi di conduzione AV 1:1 in caso di trasformazione della FA in flutter. Non esistono, tuttavia, studi che hanno dimostrato l'efficacia di questo trattamento.

#### *Necessità di terapia anticoagulante*

La cardioversione farmacologica si associa a un rischio tromboembolico simile a quello della cardioversione elettrica e richiede pertanto una profilassi mediante terapia anticoagulante (vedi oltre). La necessità e le modalità di esecuzione di tale terapia dipendono dalle caratteristiche cliniche del paziente, dal tempo intercorso dall'inizio dell'aritmia e dal risultato di accertamenti diagnostici (ad esempio eco transesofageo). Occorre, inoltre, ricordare che la somministrazione di farmaci antiaritmici in pazienti in terapia con antagonisti orali della vitamina K può interferire con l'effetto anticoagulante aumentando di conseguenza il rischio di fenomeni emorragici o trombotici.

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

Il trattamento consiste nell'auto-somministrazione a domicilio da parte dei pazienti, in caso di recidive sintomatiche di FA, di un carico orale di flecainide (200-300 mg) o di propafenone (450-600 mg) in un'unica somministrazione. L'efficacia e la sicurezza di tale terapia deve essere inizialmente testata in ospedale prima di poter essere prescritta ai pazienti.<sup>156</sup> Al riguardo va ricordato che il test deve essere eseguito per via orale. La somministrazione e.v., infatti, di flecainide e propafenone, al momento dell'accesso in ospedale, non permette di predire i risultati e soprattutto la sicurezza del trattamento "pill in the pocket" a domicilio.<sup>165</sup> Va anche ricordato che tale trattamento può essere utilizzato soltanto in

**TABELLA 7.****Dosaggi consigliati e potenziali effetti collaterali dei farmaci antiaritmici di sicura efficacia nella cardioversione della fibrillazione atriale.**

Sostanza	Via di somministrazione	Dosaggio	Potenziali eventi avversi maggiori
Flecainide	e.v. o.s.	2 mg/kg in 10-20 min (max 150 mg) 200-300 mg singola dose	Ipotensione, flutter atriale 1:1, scompenso cardiaco
Propafenone	e.v. o.s.	2 mg/kg in 10-20 min (max 150 mg) 450-600 mg singola dose	Ipotensione, flutter atriale 1:1, scompenso cardiaco
Ibutilide	e.v.	1 mg in 10 min; ripetere dopo 10 min 0,5-1 mg in 10 min se necessario	Prolungamento QT, torsioni di punta
Amiodarone	e.v. o.s.	5-7 mg/kg in 60 min, seguiti da 15 mg/kg in 24 ore Carico con 600 mg/die per 2-3 settimane (o 10 mg/kg per 10 giorni) quindi 200 mg/ die	Ipotensione, bradicardia, allungamento QT, flebiti (e.v.)
Vernakalant*	e.v.	3 mg/kg in 10 min; ripetere dopo 15 min 2 mg/kg in 10 min se necessario	Ipotensione, blocco AV totale

\*Finora valutato solo in trial clinici; recentemente approvato.

soggetti di età  $\leq 75$  anni, senza o con lieve cardiopatia, con accessi tachiaritmici sintomatici per palpitazione, ben tollerati emodinamicamente e non molto frequenti (mediamente  $\leq 1$  per mese). I pazienti devono assumere il farmaco 5 minuti dopo l'inizio della tipica palpitazione 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 ai farmaci della classe Ic e quando il paziente è già in profilassi cronica con farmaci antiaritmici.<sup>156</sup>

#### **Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della FA**

Nelle Tabelle 6A e 6B vengono riportate le raccomandazioni per la conversione farmacologica a ritmo sinusale per pazienti con FA di durata rispettivamente  $< 48$  ore o  $> 48$  ore o di durata non precisabile, suddivise in base all'assenza o alla presenza di sottostante importante cardiopatia. Nella Tabella 7 vengono riportati i dosaggi e potenziali effetti collaterali dei farmaci antiaritmici utilizzati nella cardioversione della FA.

#### **Cardioversione elettrica**

##### **Aspetti tecnici e procedurali**

La cardioversione elettrica (CVE), introdotta nella pratica clinica circa 40 anni fa,<sup>184,185</sup> rimane il metodo più efficace per l'interruzione della FA e

del flutter atriale.<sup>186</sup> Essa consiste nell'applicazione transtoracica di corrente continua sincronizzata con l'attività elettrica del cuore, in modo da evitare l'erogazione durante la fase vulnerabile del ciclo cardiaco (ripolarizzazione).<sup>187,188</sup>

La CVE deve essere eseguita a paziente digiuno. Per l'anestesia sono consigliabili anestetici a breve emivita (propofol, midazolam), in modo da poter gestire il paziente elettivo in regime di day hospital.<sup>189,190</sup>

L'interruzione della FA mediante CVE dipende dalla *quantità di corrente* che attraversa il miocardio atriale.<sup>191,192</sup> Questa, a sua volta, dipende dalla capacità dei condensatori del defibrillatore,<sup>193-195</sup> dalla forma d'onda di defibrillazione,<sup>196-205</sup> dalla forma e dalla posizione delle placche di defibrillazione,<sup>206-213</sup> dall'interfaccia tra le placche e la cute,<sup>206,209,214</sup> e dall'impedenza transtoracica.<sup>202,215-217</sup>

Per la CVE della FA si dovrebbero utilizzare defibrillatori che generano una *forma d'onda bifasica*, che si sono dimostrati nettamente più efficaci rispetto ai defibrillatori con onda monofasica, soprattutto nei pazienti con alta impedenza transtoracica (obesi o broncopneumopatici).<sup>196-206</sup> Utilizzando la forma d'onda bifasica l'energia richiesta è più bassa rispetto a quella utilizzata con i defibrillatori a onda monofasica: un primo shock a 75 J è ragionevole per interrompere FA di durata  $< 48$  ore, mentre per FA di durata superiore è conveniente partire da un'energia di 100 J per ridurre la probabilità di ricorrere a

shock ripetuti.<sup>210-212</sup> Se la FA è di lunga durata (> 30 giorni),<sup>218</sup> e nei pazienti con Body Mass Index > 25 kg/m<sup>2</sup> può essere ragionevole utilizzare dall'inizio 200 J.<sup>205</sup> L'utilizzo dello shock con forma d'onda bifasica è consigliabile anche nei pazienti pediatrici,<sup>201</sup> e nei pazienti con flutter atriale.<sup>204</sup>

L'impedenza transtoracica è più bassa utilizzando le tradizionali placche metalliche associate a pasta conduttrice rispetto alle placche adesive monouso;<sup>209,214</sup> quest'ultime, tuttavia, consentono il posizionamento in sede antero-posteriore (tra la regione infra-clavicolare destra e l'apice della scapola sinistra), che è risultata essere più efficace rispetto alla posizione antero-apicale (tra il margine sternale destro e l'apice ventricolare sinistro) nel convertire a ritmo sinusale i pazienti in FA (96% vs. 78%).<sup>210-212</sup>

#### *Efficacia assoluta e clinica*

L'efficacia della CVE della FA è riportata essere tra il 70 e il 99%.<sup>219-222</sup> Questa ampia variabilità è determinata da diversi fattori, quali caratteristiche dei pazienti, forma d'onda utilizzata per lo shock e definizione di successo.

Le variabili cliniche che influenzano il risultato della CVE sono:

1. presenza di cardiopatia;<sup>222,223</sup>
2. durata della FA;<sup>196,210,222,223</sup>
3. dimensioni dell'atrio sinistro;<sup>224</sup>
4. proteina C reattiva ad alta sensibilità;<sup>225,226</sup>
5. presenza di sindrome delle apnee notturne.<sup>226</sup>

Tuttavia, non sono identificabili variabili che di per sé sono in grado di predire in modo assoluto l'insuccesso della CVE.<sup>221</sup>

Sui vantaggi derivanti dall'utilizzo della forma d'onda bifasica si è già discusso in precedenza.

Importante è la definizione di successo della CVE. L'inefficacia tecnica della CVE è definita come l'impossibilità di ottenere il ripristino del ritmo sinusale per almeno un battito. L'insuccesso tecnico va distinto dall'insuccesso clinico nel quale, dopo una CVE efficace, si assiste a un'immediata

(entro pochi minuti) o precoce (entro 15 giorni) recidiva della FA. L'inefficacia tecnica e le recidive immediate si verificano in circa il 25% dei pazienti sottoposti a CVE, e le recidive precoci in un altro 25%.<sup>227,228</sup>

L'insuccesso tecnico della CVE transtoracica deriva dal fatto che solo una minima quantità dell'energia erogata (4%) raggiunge il miocardio.<sup>229</sup> Per questo motivo negli ultimi anni sono state proposte delle modalità alternative per aumentare la quantità di energia in grado di raggiungere il miocardio atriale: la CVE interna<sup>230</sup> e la CVE transesofagea.<sup>231</sup> La CVE interna è stata la prima a essere proposta, soprattutto in pazienti obesi o con BPCO.<sup>230,232,233</sup> Si tratta di una tecnica invasiva, costosa, e non priva di rischi. Inoltre, la probabilità di recidiva di FA è risultata sovrapponibile a quella osservata dopo la CVE tradizionale.<sup>234,235</sup> L'avvento della forma d'onda bifasica, aumentando di molto l'efficacia della CVE transtoracica, ha determinato di fatto l'abbandono della CVE endocavitaria.

Per ragioni simili anche la CVE transesofagea oggi ha indicazioni estremamente limitate.<sup>236</sup>

In un case report, l'utilizzo contemporaneo di 4 placche adesive ha permesso l'interruzione della FA in una paziente refrattaria a multipli shock con forma d'onda bifasica a 200 J.<sup>237</sup>

Nei pazienti molto sintomatici, un altro modo per aumentare il successo clinico è quello della ripetizione seriata della CVE, metodo che si è dimostrato in grado di mantenere a ritmo sinusale dopo 12 mesi sino al 55% dei pazienti.<sup>238</sup>

#### **La CVE nei pazienti portatori di dispositivi impiantabili**

La cardioversione nei pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori impiantabili è sicura se vengono osservate alcune semplici precauzioni.<sup>202</sup>

Pacemaker e defibrillatori impiantabili sono costruiti in modo da resistere a improvvise scariche elettriche esterne. Tuttavia, la programmazione del dispositivo potrebbe essere alterata dall'energia ricevuta. Il dispositivo deve essere interrogato prima e dopo la CVE per verificarne

il funzionamento. Nei pazienti totalmente dipendenti dal pacemaker è prudente aumentare al massimo l'uscita dell'impulso ventricolare prima della CVE. Nei pazienti portatori di defibrillatore impiantabile devono essere disattivate le terapie antitachicardiche.

L'elettricità condotta lungo l'elettrodo impiantato può causare un danno miocardico localizzato che a sua volta può innalzare la soglia di stimolazione con conseguente perdita di cattura ventricolare. Per questo motivo: 1) le placche da defibrillazione devono essere posizionate il più possibile lontano dal dispositivo; 2) l'asse ideale delle placche deve essere ortogonale rispetto all'asse longitudinale degli elettrocateri. Questo significa che, nei pazienti con il dispositivo posizionato in sede infra-clavicolare sinistra la configurazione delle placche più sicura è quella tra la regione infra-clavicolare destra e la regione compresa tra le due scapole a livello della colonna vertebrale; al contrario, nei pazienti con il dispositivo posizionato in sede infra-clavicolare destra la configurazione più sicura è quella tra la regione compresa tra le 2 scapole a livello della colonna vertebrale e l'apice ventricolare sinistro.

Va ricordato che nei pazienti portatori di defibrillatore impiantabile è consigliabile provare a interrompere la FA erogando uno shock endocavitario comandato dallo stesso dispositivo prima di procedere alla CVE.

#### **Rischi e complicanze della CVE**

I rischi della CVE sono legati essenzialmente alla possibilità di sviluppare aritmie cardiache e al tromboembolismo.

Differenti aritmie possono manifestarsi dopo CVE, prevalentemente di tipo bradiaritmico.<sup>239,240</sup>

Tachicardia o fibrillazione ventricolare possono svilupparsi dopo lo shock in caso di ipokaliemia o intossicazione digitalica, possono essere favorite dal pre-trattamento con farmaci della classe Ia, Ic, e III, e non dipendono dalla quantità di energia erogata.<sup>239,241,242</sup> La presenza di una FA a bassa risposta ventricolare in assenza di terapia dromotropa negativa, può sottendere

la presenza di un disturbo di conduzione atrio-ventricolare: in questi casi il paziente deve essere attentamente valutato prima della CVE al fine di evitare la comparsa di bradicardie clinicamente rilevanti.<sup>239</sup>

L'incidenza di eventi tromboembolici e le indicazioni alla terapia anticoagulante nei pazienti con FA sono discusse nel paragrafo successivo.

Talora, al termine della CVE si può osservare un transitorio sopraslivellamento del tratto ST, e i livelli ematici di CK e CK-MB possono dimostrarsi elevati anche in assenza di un evidente danno miocardico.<sup>243,244</sup> Il movimento degli enzimi cardiospecifici è di minor entità utilizzando la forma d'onda bifasica.<sup>245,246</sup>

#### **Prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con FA sottoposti a CVE**

Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a CVE. Tuttavia, studi osservazionali e controllati hanno dimostrato che in assenza di terapia anticoagulante il rischio di eventi tromboembolici durante CVE raggiunge il 7%<sup>247,249</sup> e che, invece, l'utilizzo di un trattamento anticoagulante efficace (INR compreso tra 2,0 e 3,0) per 3-4 settimane riduce questo rischio allo 0,5%.<sup>250,251</sup> È quindi buona pratica clinica iniziare almeno 3 settimane prima della CVE un trattamento anticoagulante efficace in tutti i pazienti con FA di durata > 48 ore o non chiaramente databile.

Per ulteriori approfondimenti su questo tema si rimanda al paragrafo specifico sulla terapia antitrombotica della FA.

#### **Farmaci per aumentare il successo della CVE**

Nella pratica clinica è frequente la prassi di utilizzare i farmaci antiaritmici contestualmente alla CVE per aumentare l'efficacia tecnica della procedura (riducendo l'energia richiesta per la cardioversione) e per prevenire le recidive immediate e precoci di FA.

A tale scopo, la somministrazione per via orale del farmaco selezionato dovrebbe iniziare con



anticipo, a domicilio, per permettere il raggiungimento di un'adeguata concentrazione plasmatica. Questa strategia, comunque, aumenta il rischio di complicanze aritmiche durante la CVE.<sup>239,240</sup> Se i farmaci antiaritmici vengono somministrati per via e.v. subito prima della CVE è prudente controllare il paziente per almeno 24-48 ore dopo la procedura.<sup>252</sup>

Tuttavia il ruolo dei farmaci antiaritmici nell'aumentare il successo tecnico e clinico della CVE è ancora dibattuto. L'efficacia di *procaïnamide* e di *chinidina* è controversa.<sup>79,253-255</sup> *Flecainide* innalza la soglia di defibrillazione,<sup>256</sup>; *propafenone* riduce le recidive precoci (entro 48 ore) riducendo la complessità del trigger extrasistolico.<sup>257</sup> *Sotalolo* abbassa la soglia di defibrillazione<sup>258</sup> e riduce le recidive immediate.<sup>259</sup> *Amiodarone* ha effetti differenti dipendenti dalla via di somministrazione. Il pre-trattamento prolungato per via orale aumenta l'efficacia tecnica della CVE e ne previene le recidive,<sup>260</sup> mentre la somministrazione acuta per via endovenosa prima della CVE aumenta l'incidenza di bradiaritmie.<sup>252</sup> *Ibutilide*, somministrata per via e.v. subito prima della CVE alla dose di 1 mg, abbassa la soglia di defibrillazione aumentando il successo tecnico della procedura, che raggiunge il 100% anche quando si utilizza una forma d'onda monofasica.<sup>261,262</sup> L'uso routinario di questa strategia è limitato

dai costi del farmaco, e soprattutto dal rischio di torsione di punta, che raggiunge il 3% nella popolazione generale, e sale nei pazienti con depressa funzione ventricolare sinistra.<sup>261</sup> I dati riguardanti il pre-trattamento per via orale con calcio-antagonisti non-diidropiridinici (*verapamil*, *diltiazem*) sono ancora più discutibili: questi farmaci non aumentano l'efficacia tecnica della CVE, e il loro ruolo nella prevenzione delle recidive precoci è tutt'ora controverso.<sup>227,263-269</sup>

In conclusione, il pre-trattamento farmacologico per aumentare il successo clinico della CVE deve essere individualizzato per ciascun paziente. In particolare è consigliato nei pazienti già sottoposti a CVE, soprattutto quando la cardioversione è risultata clinicamente inefficace per recidive immediate o precoci

Le raccomandazioni per la CVE della FA sono riportate nella Tabella 8.

## Profilassi delle recidive

La profilassi delle recidive di FA include misure farmacologiche e non farmacologiche. Le *misure farmacologiche* comprendono sia farmaci antiaritmici che farmaci non-antiaritmici (cosiddetta "upstream therapy"). Le *misure non-farmacologiche* sono, a loro volta, rappresentate da pacemaker/

**TABELLA 8.**  
Raccomandazioni per la cardioversione elettrica (CVE) della FA.

	Raccomandazione	Livello di evidenza
FA di recente insorgenza (< 48 ore), in alternativa alla cardioversione farmacologica	I	C
FA con compromissione emodinamica, indipendentemente dalla durata dell'aritmia*	I	C
FA di durata > 48 in paziente già in appropriata terapia anticoagulante orale	I	C
FA di durata > 48 ore, previa adeguata terapia anticoagulante orale per almeno 3 settimane**	I	C
FA in presenza di preeccitazione ventricolare	IIa	C
FA sintomatica quando i periodi di ritmo sinusale tra una CVE e l'altra sono di breve durata, nonostante trattamento farmacologico antiaritmico adeguato	III	C
FA in presenza di ipokaliemia e intossicazione digitalica	III	C

\*Se durata dell'aritmia non databile o > 48 ore somministrare eparina frazionata e.v. o eparina a basso peso molecolare s.c. e contestualmente iniziare terapia anticoagulante orale.

\*\*Se FA recidivante, prima di eseguire nuovamente CVE, iniziare trattamento farmacologico antiaritmico.

defibrillatore, ablazione transcateretere e ablazione chirurgica. Consideriamo separatamente queste diverse possibilità terapeutiche.

### **Farmaci antiaritmici**

I farmaci antiaritmici sono una terapia di prima scelta nel caso si opti per una strategia di controllo del ritmo. In questo caso l'obiettivo principale del trattamento è quello di incrementare la possibilità di mantenimento del ritmo sinusale dopo una cardioversione farmacologica o elettrica.

Molti studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei diversi farmaci antiaritmici (amiodarone, azimilide, chinidina, disopiramide, flecainide, propafenone, sotalolo) contro nessun trattamento, placebo o digitale.<sup>270,271</sup> Appare evidente dall'analisi di questi studi che i farmaci antiaritmici sono in grado di aumentare la percentuale di persistenza del ritmo sinusale a distanza, ma nonostante ciò recidive aritmiche a un anno si osservano in circa il 30-60% dei pazienti trattati. Inoltre, va tenuto presente che la decisione di iniziare una profilassi farmacologica deve essere sempre attentamente valutata considerando anche i potenziali effetti collaterali dei farmaci e il possibile incremento di mortalità riportato in particolari sottogruppi di pazienti.<sup>272,273</sup>

In Italia, nella comune pratica clinica sono utilizzati prevalentemente farmaci di classe Ic o di classe III. A questi ci riferiremo nella presente sezione. Inoltre, faremo un cenno al ruolo dei beta-bloccanti e della digitale e tratteremo del nuovo farmaco antiaritmico, dronedarone.

#### ***Efficacia dei diversi farmaci antiaritmici***

##### ***Flecainide***

Flecainide possiede, al pari di altri farmaci antiaritmici come chinidina e disopiramide, un effetto vagolitico.<sup>274</sup> In numerosi studi ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo (percentuali di successo del 31-61% vs. 7-39%) e a chinidina.<sup>275-279</sup> Nello studio CAST, flecainide ha indotto un aumento della mortalità improvvisa nei pazienti con pregresso infarto miocardico.<sup>280</sup> Per questa ragione e per i noti effetti inotropi e dromotropi

negativi, è controindicata nei pazienti con cardiopatia ischemica, con disfunzione ventricolare sinistra e con gravi turbe della eccito-conduzione. Costituisce, invece, un trattamento di prima scelta nei soggetti senza o con lieve cardiopatia nei quali non appare responsabile di significativi effetti pro aritmici.<sup>281</sup>

##### ***Propafenone***

Propafenone ha un'efficacia superiore al placebo e simile a quella di disopiramide e di sotalolo, essendo efficace a un anno nel 30-50% dei pazienti.<sup>282-286</sup> Come flecainide, con il quale ne condivide la classe farmacologica, è controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica, con disfunzione ventricolare sinistra e con gravi turbe della eccito-conduzione. Il suo uso è di prima scelta nei soggetti non cardiopatici o con cardiopatia insignificante.

##### ***Sotalolo***

Sotalolo possiede una doppia azione, antiaritmica di classe III e beta-bloccante. La sua efficacia è superiore al placebo e simile a quella di chinidina e di propafenone.<sup>297-299</sup> È necessario notare come, in uno studio su una casistica limitata (47 pazienti), sotalolo a bassa dose (160 mg/die) non si sia dimostrato superiore al beta-bloccante (atenololo 50 mg).<sup>291</sup> Sotalolo ha indicazione nei pazienti con cardiopatia ischemica nei quali ha un'efficacia simile a quella di amiodarone,<sup>180</sup> ma non è stato sufficientemente indagato nei pazienti con disfunzione sistolica. Presenta il vantaggio di rallentare la frequenza ventricolare in caso di recidiva di FA. Prolunga l'intervallo QT, in particolare nei pazienti con disfunzione sistolica o grave cardiopatia, nei quali può indurre torsione di punta.

##### ***Amiodarone***

Amiodarone sembra essere il farmaco antiaritmico più efficace. Si è rivelato infatti superiore, oltre che al placebo, a chinidina, a propafenone e a sotalolo.<sup>180,270,271,292,293</sup> La sua efficacia nel prevenire le recidive sintomatiche di FA a un anno è stata del 70% sia nello studio CTAF<sup>293</sup> che nello

studio SAFE-T.<sup>180</sup> La potenzialità di induzione di effetti collaterali extracardiaci è un severo fattore limitante, specialmente nell'utilizzo in cronico, e può talora vanificare gli effetti favorevoli sul mantenimento del ritmo; per queste ragioni amiodarone viene considerato farmaco di seconda scelta in molte situazioni cliniche.<sup>294-296</sup> L'utilizzo di un basso dosaggio (1-1,4 gr/sett) riduce notevolmente l'incidenza di tali effetti.<sup>294</sup> Non deprimendo la contrattilità miocardica e inducendo solo raramente effetti pro aritmici rilevanti, viene reputato farmaco di prima scelta nei pazienti con disfunzione sistolica, con scompenso cardiaco o comunque con grave cardiopatia e in quelli con pregresso infarto miocardico.

#### *Beta-bloccanti e digitale*

I beta-bloccanti non sono considerati antiaritmici in senso stretto e sono stati poco indagati nella prevenzione delle recidive di FA. In uno studio controllato con placebo,<sup>297</sup> metoprololo al dosaggio di 200 mg/die ha ridotto di poco, anche se significativamente, l'incidenza delle recidive di FA a 6 mesi (60% vs. 49%), ma lo studio appare criticabile circa il metodo di verifica dell'avvenuta ricorrenza (è possibile che il farmaco, efficace nel controllo della frequenza cardiaca durante recidiva, abbia solo ridotto gli accessi di FA sintomatica). La digitale non è utile nella prevenzione della FA parossistica.<sup>298</sup>

#### *Dronedarone*

Dronedarone è un derivato non-jodato di amiodarone che, come il precursore, ha effetti su molteplici canali ionici e recettori.<sup>299</sup> La dose giornaliera utilizzata nella prevenzione delle recidive di FA è di 800 mg<sup>300</sup> ed è stata testata in due trial gemelli (EURIDIS e ADONIS) che hanno incluso complessivamente 1237 pazienti.<sup>301</sup> In questi trial, dronedarone ha ridotto, rispetto al placebo, il tempo alla prima ricorrenza di FA del 25% e la frequenza ventricolare media durante gli accessi aritmici. Quest'ultimo risultato è stato anche confermato in uno studio successivo appositamente condotto in pazienti

con FA permanente (ERATO).<sup>302</sup> L'incidenza di effetti collaterali cardiaci o extracardiaci non è stata significativamente differente rispetto al placebo.

In un altro studio randomizzato e controllato (ATHENA), relativo a un'ampia casistica di 4628 pazienti con FA e almeno un fattore di rischio tromboembolico, dronedarone ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione significativa (del 24%) del tasso di ospedalizzazione e mortalità cardiovascolare (end-point primario dello studio).<sup>303</sup> Tra gli end-point secondari, si è osservata una diminuzione statisticamente significativa della mortalità aritmica e un trend favorevole di diminuzione della mortalità totale nel gruppo assegnato al farmaco. Infine, in un'analisi post hoc dello stesso studio, dronedarone è risultato associato a una riduzione significativa (del 34%) del rischio di stroke, un beneficio che si è manifestato nonostante la maggioranza dei pazienti (90%) fossero già in trattamento con terapia antitrombotica.<sup>304</sup>

Di recente sono stati pubblicati i risultati di un trial di confronto diretto tra dronedarone e amiodarone (DYONISOS). In questo trial, dronedarone è apparso meno efficace di amiodarone nella prevenzione delle recidive aritmiche (efficacia del 36,5% vs. 58% a 7 mesi di follow-up), mostrando, però, al tempo stesso, un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità, con un'incidenza significativamente minore di eventi avversi, specialmente a livello tiroideo e neurologico, che hanno costretto alla sospensione del farmaco (5,2% vs. 11%).<sup>305</sup>

Infine, è da ricordare che nello studio ANDROMEDA, relativo a pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco severo da recente instabilizzazione clinica, dronedarone è risultato associato a un eccesso di mortalità rispetto al placebo.<sup>306</sup> Per tale motivo il farmaco viene considerato controindicato nello scompenso cardiaco di recente insorgenza o peggioramento, con frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35% e classe funzionale NYHA III-IV. In base a un'analisi post hoc dello studio ATHENA sembra, comunque, che l'impiego di dronedarone non sia

TABELLA 9.

**Dosaggi consigliati, efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale a 1 anno e potenziali effetti collaterali dei principali farmaci antiaritmici oggi utilizzati per la profilassi farmacologica delle recidive di FA.**

Farmaco	Dosaggio	Efficacia	Potenziali effetti collaterali
Flecainide	100-300 mg al di	31%-61%	Vertigini, disturbi gastrointestinali, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Propafenone	450-900 mg al di oppure 650-850 mg al di in formulazione a rilascio ritardato	30%-50%	Anoressia, senso di gonfiore gastrico, sapore amaro, vertigini, irrequietezza, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Sotalolo	160-320 mg al di	40%	Bradycardia, astenia, broncospasmo, ipotensione, torsioni di punta, scompenso cardiaco
Amiodarone	400 mg per i primi 30 giorni o 600 mg per i primi 20 giorni poi 200 mg al di oppure 10 mg/kg per 10 giorni e successivamente 200 mg/die	70%	Iper o ipotiroidismo, fibrosi polmonare, neuropatie, tossicità epatica, fotosensibilità, microdepositi corneali, disturbi gastrointestinali, tremori, bradicardia, torsioni di punta (molto rare)
Dronedarone	400 mg due volte al di	36%	Disturbi gastrointestinali, incremento della creatinina plasmatica

pericoloso in pazienti con scompenso cardiaco stabile, frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40% e classe funzionale NYHA II-III.<sup>307</sup>

I dosaggi dei vari farmaci antiaritmici utilizzati per il mantenimento del ritmo sinusale e i loro possibili effetti collaterali sono riportati nella Tabella 9.

### **Scelta e conduzione della terapia antiaritmica farmacologica**

#### *Raccomandazioni pratiche*

Le raccomandazioni pratiche per il mantenimento del ritmo sinusale con farmaci antiaritmici sono riassunte nella Tabella 10.

Prima di iniziare un trattamento antiaritmico occorre sempre trattare al meglio la *cardiopatía di base* ed eventuali condizioni morbose associate; pur in assenza di studi con tale end-point, è altamente probabile che un approccio mirato in questo senso, possa contribuire a ridurre il rimodellamento atriale, elettrico e strutturale, e la possibilità di recidive di FA.<sup>308</sup> In rari casi gli accessi di FA sono in rapporto a un trigger chiaramente individuabile, come un'affezione gastroenterica acuta, un pasto abbondante, un consumo eccessivo di caffè, un abuso d'alcol ("holiday heart syndrome"), un'ipopotassiemia, atteggiamenti ostili, attacchi di rabbia ecc. In

tali circostanze il primo consiglio terapeutico è quello di evitare il trigger responsabile dell'accesso tachiaritmico.

I dati di letteratura non sono in grado di suggerire quale comportamento tenere dopo il *primo accesso* di FA, non essendovi studi prospettici che abbiano indagato il decorso della tachiaritmia a partire dal primo episodio. L'esperienza clinica insegna che in alcuni pazienti, le recidive tachiaritmiche si osservano in tempi brevi; in altri, invece, tali recidive compaiono dopo anni o addirittura il primo episodio può rimanere isolato. Un consiglio utile al riguardo potrebbe essere quello di iniziare la profilassi antiaritmica farmacologica dopo il primo episodio di FA solo nei casi in cui l'aritmia è associata a una grave compromissione emodinamica e in quelli in cui il rischio di recidive, e conseguente rimodellamento atriale sfavorevole, è considerato elevato.<sup>308</sup>

La modalità d'utilizzo dei farmaci antiaritmici dipende prevalentemente dalla *presentazione clinica* della FA. Nei soggetti con accessi rari di FA (1-2 per anno o meno), non associati a compromissione emodinamica e di durata molto breve (poche ore), in genere non è indicato alcun trattamento antiaritmico. Quando gli accessi sono più frequenti e prolungati ma la loro incidenza non è eccessivamente elevata (< 1 al mese), e quando gli stessi si manifestano in soggetti non

**TABELLA 10.**

**Raccomandazioni pratiche per il mantenimento del ritmo sinusale con farmaci antiaritmici.**

- Trattare al meglio la cardiopatia di fondo, qualora presente.
- Correggere una eventuale causa reversibile (per es. ipertiroidismo) o consigliare al paziente di evitare, nei limiti del possibile, i trigger nei rari casi in cui appaiono presenti (per es. abuso di alcol o di cibo ecc.).
- Dopo il primo episodio di FA non vanno generalmente somministrati farmaci antiaritmici, a meno che la tachiaritmia non abbia indotto un deterioramento emodinamico o il paziente non sia considerato ad alto rischio di recidive.
- In presenza di episodi rari di FA, che non compromettono la qualità di vita e di breve durata (poche ore), può non essere indicato alcun trattamento antiaritmico.
- Nei pazienti con episodi di FA 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 FA 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 bisogna 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.

cardiopatici o con cardiopatia lieve e non creano compromissione emodinamica, il trattamento “pill in the pocket” è ritenuto una buona opzione terapeutica per evitare il ricorso alla struttura di Pronto Soccorso. In caso, infine, di accessi molto frequenti (> 1/mese) e/o mal tollerati emodinamicamente, la profilassi con farmaci antiaritmici rappresenta, indubbiamente, il trattamento da utilizzare in prima istanza. La profilassi non è indicata quando la FA è secondaria a un fattore precipitante che può essere corretto.

Data l'efficacia limitata di tutti i farmaci antiaritmici oggi disponibili, appare ovvio che una recidiva di FA non rappresenta di per sé motivo per sostituire una terapia antiaritmica; occorre valutare non una singola recidiva ma una diminuzione più o meno consistente del numero totale delle recidive stesse.

Circa la sede *dove iniziare la somministrazione dei farmaci antiaritmici*, i dati della letteratura sono modesti e non permettono di trarre conclusioni al riguardo. In linea di massima la somministrazione può essere iniziata *al di fuori dell'ospedale*.

La complicanza più temibile, quando si prende questa decisione, è la comparsa di proaritmie ventricolari che si osservano prevalentemente nei primi giorni di trattamento.<sup>309,310</sup> Tuttavia, in un sottostudio dell’AFFIRM è emerso che quando i farmaci antiaritmici sono scelti sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, l’incidenza di proaritmie ventricolari è estremamente bassa.<sup>311</sup> I soggetti più a rischio di proaritmia sono quelli d’età molto avanzata oppure con episodi di scompenso cardiaco, con QT lungo o con turbe della eccito-conduzione (bradicardia sinusale, intervallo PR prolungato, blocco di branca sinistra o bifascicolare).<sup>309,312</sup> In questi soggetti appare opportuno iniziare il trattamento in ospedale. Altri fattori che possono predisporre all’insorgenza di proaritmie 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.<sup>312</sup>

In caso di *recidive tachiaritmiche* la scelta del farmaco deve essere il più possibile individualizzata in base alle caratteristiche cliniche del paziente (Figura 1, Tabella 11). Vediamo qui di seguito le varie possibilità.

**TABELLA 11.**

**Farmaci di prima scelta per la profilassi farmacologica della FA ricorrente in base alle caratteristiche cliniche del paziente.**

Patologia di base	Farmaco di prima scelta
Pazienti senza cardiopatia, con lieve cardiopatia o con ipertensione arteriosa senza importante ipertrofia ventricolare sinistra	Dronedarone, flecainide, propafenone, sotalolo
Pazienti con importante ipertrofia ventricolare sinistra	Dronedarone, amiodarone
Pazienti con cardiopatia ischemica	Dronedarone, sotalolo, amiodarone
Pazienti con scompenso cardiaco o FE < 40%	Amiodarone
Pazienti con sindrome di WPW (in caso di rifiuto o di fallimento dell’ablazione)	Flecainide, propafenone

## Scelta del farmaco antiaritmico nelle varie situazioni cliniche

### Assenza di cardiopatia o cardiopatia lieve

I farmaci di prima scelta sono dronedarone, flecainide, propafenone, sotalolo, il primo e l'ultimo, in particolare, quando gli accessi tachiaritmici si accompagnano a elevata frequenza ventricolare.<sup>302</sup> L'utilizzo di amiodarone appare discutibile in questo contesto e non è indicato nei pazienti più giovani.

### Cardiopatia ipertensiva

I farmaci di prima scelta sono dronedarone, flecainide, propafenone e sotalolo, in caso di ipertrofia lieve-moderata, dronedarone e amiodarone in caso di ipertrofia marcata (parete posteriore  $\geq 1,5$  cm). In questo secondo caso, flecainide, propafenone e sotalolo sono controindicati per il rischio di proaritmie che il loro uso comporta.

### Cardiopatia ischemica

I beta-bloccanti, se non controindicati, devono essere sempre somministrati, ma non sono particolarmente efficaci nella prevenzione delle recidive di FA.<sup>297</sup> I farmaci di prima scelta sono dronedarone, sotalolo e amiodarone. Nei pazienti con disfunzione sistolica severa, comunque, l'unico farmaco utilizzabile con tranquillità è amiodarone.

### Scompenso cardiaco

In questa situazione, in cui molti farmaci antiaritmici sono controindicati perché possono indurre un peggioramento della funzione di pompa e/o gravi pro aritmie ventricolari, il farmaco di prima scelta è amiodarone. Dronedarone è controindicato in caso di scompenso cardiaco avanzato (classe funzionale NYHA III-IV).<sup>306</sup>

### Sindrome di WPW

In caso di sindrome di WPW con episodi di FA il trattamento di prima scelta è rappresentato dall'ablazione transcateretere. Nei rari casi in cui tale procedura fallisca oppure sia rifiutata dal paziente si può ricorrere a flecainide o

a propafenone, che rallentano la velocità di conduzione e prolungano il periodo refrattario nella via anomala. In questi pazienti sono decisamente controindicati i farmaci che rallentano soltanto la conduzione nel nodo atrio-ventricolare quali i calcio-antagonisti, la digitale, i beta-bloccanti e anche amiodarone e dronedarone, in quanto facilitano la conduzione dagli atri ai ventricoli attraverso il by-pass, con conseguente marcato aumento della frequenza cardiaca in corso di FA.

L'indicazione ai vari farmaci antiaritmici nelle diverse situazioni cliniche è riportata nella Tabella 12. Sull'utilizzo dei farmaci antiaritmici in associazione non esistono dati consistenti in

**TABELLA 12.**  
Raccomandazioni per la profilassi farmacologica antiaritmica della FA.

	Raccomandazione	Evidenza
<b>PAZIENTI SENZA CARDIOPATIA O CON LIEVE CARDIOPATIA O CON IPERTENSIONE ARTERIOSA SENZA IMPORTANTE IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA</b>		
Dronedarone	I	A
Flecainide	I	A
Propafenone	I	A
Sotalolo	I	A
Amiodarone	IIa	A
Chinidina	IIa	A
Disopiramide	IIb	B
Beta-bloccanti	IIb	B
<b>PAZIENTI CON IPERTENSIONE ARTERIOSA E IMPORTANTE IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA</b>		
Dronedarone	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
Beta-bloccanti	IIb	B
<b>PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA</b>		
Dronedarone	IIa	A
Sotalolo	IIa	B
Amiodarone	IIa	B
Beta-bloccanti	IIb	C
<b>PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO O FEVS &lt; 40%</b>		
Amiodarone	IIa	A
Beta-bloccanti	IIa	C

NB: Sono stati inseriti sia i farmaci di comune impiego sia quelli di impiego più raro o non facilmente reperibili in Italia.

letteratura e pertanto le associazioni di tali farmaci non possono rappresentare un'indicazione corrente.

### **Problematiche particolari**

L'impiego di farmaci antiaritmici richiede particolare attenzione e competenza in determinate condizioni qui di seguito elencate.

#### *Post-intervento cardiocirurgico*

L'incidenza di FA dopo intervento cardiocirurgico appare piuttosto elevata, variando nella maggior parte degli studi fra il 20% e il 40%.<sup>313</sup> Tra i principali fattori predisponenti dell'aritmia vanno menzionati l'età avanzata, una storia di FA ricorrente, un intervento per valvulopatia, l'ingrandimento atriale sinistro, il cuore polmonare cronico e il mancato uso di beta-bloccanti.<sup>314-318</sup> Questi ultimi farmaci, pertanto, debbono sempre essere somministrati prima e dopo l'intervento cardiocirurgico al fine di ridurre l'incidenza della FA. Altri farmaci che si sono dimostrati efficaci a questo scopo sono sotalolo e amiodarone, iniziati prima dell'intervento.

La FA post-intervento cardiocirurgico compare per lo più nei primi giorni dopo l'intervento, soprattutto entro il secondo, e spesso si risolve spontaneamente. L'incidenza di recidive di FA dopo la dimissione è stata scarsamente indagata. I pochi dati disponibili al riguardo suggeriscono che le recidive sono piuttosto frequenti nel primo mese dopo l'intervento (12-34%), e diventano poi rare essendo state osservate nei mesi successivi soltanto nel 2-5% dei pazienti.<sup>319-321</sup> Pur in assenza di trial sul trattamento post-dimissione delle recidive, appare ragionevole somministrare un farmaco antiaritmico ai pazienti con storia di FA ricorrente pre-intervento, mentre in quelli senza tale storia appare indicato un trattamento limitato a un paio di mesi, a meno che in tale periodo non compaiono recidive.

#### *Infarto miocardico acuto*

In era trombolitica l'incidenza della FA in corso di infarto miocardico acuto è di circa il 10% e circa la metà dei pazienti ha una storia di FA

prima dell'evento acuto.<sup>322,323,53,54</sup> In un quarto dei pazienti la FA è presente all'ingresso in ospedale; nei rimanenti compare durante il ricovero.<sup>324</sup> I fattori associati alla comparsa dell'aritmia sono un'età più avanzata, una frazione di eiezione ventricolare sinistra più bassa, una classe Killip più alta, precedenti episodi infartuali, diabete mellito e storia di ipertensione arteriosa.<sup>322,324-326</sup> Circa l'incidenza di stroke i dati sono contrastanti: in alcuni studi tale incidenza è risultata più elevata nei pazienti con FA rispetto a quelli in ritmo sinusale,<sup>324</sup> mentre in altri non è emersa una differenza significativa.<sup>326</sup> La durata del ricovero è più prolungata nei pazienti con FA.<sup>324</sup> Inoltre, la FA rappresenta un predittore indipendente di mortalità sia ospedaliera sia a lungo termine,<sup>322,324-326</sup> e ciò sembra vero anche nei pazienti con infarto non-Q e con angina instabile.<sup>327</sup> L'angioplastica primaria non modifica il significato prognostico della FA in corso di infarto.<sup>328</sup> Il trattamento della FA associata all'infarto miocardico è stato pochissimo indagato. Se la tachiaritmia è permanente ci si limita a rallentare la frequenza cardiaca; se invece è di recente insorgenza il farmaco più indicato appare amiodarone e.v. È opportuno dimettere il paziente in ritmo sinusale. Non è mai stata indagata l'incidenza delle recidive di FA nei pazienti che accusano tale tachiaritmia in corso di infarto miocardico acuto. Appare ragionevole non prescrivere alcun farmaco antiaritmico alla dimissione nei pazienti senza storia di FA prima dell'evento acuto; si può iniziare eventualmente tale trattamento se compaiono recidive dopo la dimissione.

#### *Gravidanza*

La FA 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>329-332</sup> Qualora la tachiaritmia presenti una frequenza cardiaca molto elevata, può avere conseguenze emodinamiche rilevanti sia per la madre che per il feto. La frequenza cardiaca può essere controllata con i beta-bloccanti, la digitale o i calcio-antagonisti.<sup>333-</sup>

<sup>335</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 chinidina, flecainide, sotalolo o amiodarone,<sup>330-340</sup> ma non è possibile trarre conclusioni certe sul loro utilizzo. In caso di marcata compromissione emodinamica si può ricorrere al DC-shock che non comporta un rischio di compromissione fetale;<sup>341</sup> se non è presente compromissione emodinamica appare opportuno limitarsi a controllare la frequenza cardiaca e demandare la cardioversione a dopo il parto.

### **Farmaci non-antiaritmici (trattamento “upstream”)**

Negli ultimi anni, alla luce dei risultati non entusiasmanti dei farmaci antiaritmici classici, altri farmaci non propriamente antiaritmici sono stati presi in considerazione per il trattamento della FA, con l'intento di correggere il substrato alla base dell'aritmia e di prevenirne così l'iniziale manifestarsi e le recidive. È questo il cosiddetto trattamento “upstream” o “a monte” della FA. Tale trattamento include farmaci quali gli ACE-inibitori (ACE-I), i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARBs), le statine e gli n-3 acidi grassi polinsaturi (n-3 PUFA).

È noto (vedi sezione su l'eziopatogenesi) che la FA determina di per sé delle modificazioni elettriche<sup>13,14</sup> e strutturali degli atri<sup>13,14,342,343</sup> rappresentate essenzialmente da un accorciamento del potenziale d'azione, ingrandimento atriale e fibrosi (cosiddetto rimodellamento), che rendono, poi, più problematico il ripristino del ritmo sinusale e il suo successivo mantenimento.

Il trattamento “upstream” ha lo scopo di contrastare e/o ritardare questo processo di rimodellamento agendo a diversi livelli e con differenti meccanismi, quali blocco del sistema renina-angiotensina, effetto antinfiammatorio, riduzione dello stress ossidativo ecc.

#### **ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II**

È accertato che lo stiramento atriale e l'infiammazione aumentano il livello di angiotensina

II nel cuore e che l'angiotensina II, a sua volta, determina sovraccarico di calcio e fibrosi atriale, due condizioni essenziali per i cambiamenti elettrofisiologici (accorciamento della refrattarietà e rallentamento della conduzione) che favoriscono l'insorgenza e il mantenimento della FA. Il blocco del sistema renina-angiotensina ha, pertanto, i presupposti per impedire la comparsa e la progressione della FA.

Alcuni studi sperimentali, in realtà, hanno comprovato che sia gli ACE-I<sup>344</sup> sia gli ARBs<sup>345-347</sup> sono in grado di prevenire il rimodellamento, elettrico e meccanico, che si osserva nella FA.

In clinica, le sottoanalisi di alcuni grandi trial randomizzati e controllati eseguiti con ACE-I o con ARBs in vari contesti clinici (TRACE,<sup>348</sup> con trandolapril, nei pazienti con cardiopatia postinfartuale; SOLVD,<sup>349</sup> con enalapril, in pazienti con scompenso cronico; LIFE,<sup>350</sup> con losartan, in pazienti con ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra; Val-HeFT,<sup>351</sup> con valsartan, in pazienti con scompenso cardiaco) hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa degli episodi di FA di prima insorgenza nei pazienti randomizzati al trattamento attivo. Questi dati sembrano avvalorare il ruolo di ACE-I e ARBs nella *prevenzione primaria* della FA.

Per quanto riguarda la *prevenzione secondaria* della FA (prevenzione delle ricorrenze in pazienti con precedenti episodi dell'aritmia) vi sono alcuni studi prospettici di piccole dimensioni nei quali l'associazione di ACE-I o ARBs al trattamento antiaritmico con amiodarone ha determinato una riduzione statisticamente significativa delle recidive aritmiche.<sup>352-355</sup> Il dato, però, non è stato confermato in altri studi con ARBs in assenza di amiodarone.<sup>356</sup> Di recente sono stati pubblicati i risultati del GISSI-AF, il primo grande trial prospettico, randomizzato contro placebo, sull'impiego di un ARB (valsartan) nella prevenzione secondaria della FA.<sup>357,358</sup> Lo studio, che ha arruolato 1442 pazienti, non ha evidenziato alcuna efficacia di valsartan nel ridurre il numero delle recidive aritmiche in un follow-up di 12 mesi. Nel gruppo valsartan, il 51,4% dei pazienti presentavano almeno una recidiva di



FA vs. il 52,1% del gruppo placebo. Per quanto riguarda la presenza di più di una recidiva di FA, queste erano documentate nel 26,9% del gruppo valsartan vs. 27,9% del gruppo placebo. Neppure le sottoanalisi già previste nei gruppi con associato amiodarone o ACE-I mostravano un'efficacia di valsartan nella prevenzione delle recidive di FA.

In base ai risultati sopra riportati e a quelli di una recente metanalisi,<sup>359</sup> sembra che ACE-I e ARBs (come prevedibile) possano modificare la cardiopatia di fondo e ridurre, in questo modo, l'incidenza di episodi di FA di nuova insorgenza (prevenzione primaria). Oggigiorno il loro uso, invece, appare poco giustificato nella prevenzione secondaria delle recidive di FA (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza A), almeno al di fuori di quelle che sono le altre indicazioni all'impiego di questi farmaci.

### **Statine**

Le statine, oltre a ridurre la colesterolemia, hanno alcuni effetti pleiotropi che possono agire favorevolmente sul substrato della FA e sul rimodellamento atriale, quali un'azione antinfiammatoria e antiossidante.<sup>360</sup> Inoltre, aumentando la sintesi del nitrossido a livello endoteliale possono svolgere un effetto protettivo sulla matrice extracellulare.

In effetti, in alcuni studi sperimentali, le statine hanno dimostrato di ridurre, a livello atriale, i processi infiammatori e la formazione di tessuto fibroso, di prevenire l'accorciamento dei periodi refrattari e il rallentamento della conduzione e di ridurre la durata degli accessi di FA rispetto ai controlli.<sup>361,362</sup>

In clinica, esistono alcuni studi retrospettivi e prospettici sull'efficacia clinica delle statine nella prevenzione primaria e secondaria della FA.<sup>363-366</sup> I dati sono contrastanti e ottenuti prevalentemente dagli studi retrospettivi, mentre gli studi prospettici sono di piccole dimensioni. Dati discordanti sono osservabili anche nelle metanalisi. Ad esempio, la metanalisi di Fauchier e collaboratori<sup>367</sup> riporta una riduzione significativa del rischio di FA nei pazienti trattati con

statine ( $p = 0,02$ ), in particolare nella prevenzione secondaria e dopo cardiocirurgia, ma questo dato non è stato, poi, confermato in altre metanalisi e nei successivi studi.<sup>368-370</sup>

Al pari, quindi, degli ACE-I e ARBs, le statine possono modificare la cardiopatia di base e ridurre l'incidenza di episodi di FA di nuova insorgenza, ma al momento non sembrano esservi dati sufficienti per raccomandare il loro impiego nella prevenzione secondaria della FA (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B).

### **Acidi grassi omega-3**

Come le statine, gli n-3 PUFA hanno un'azione antinfiammatoria e antiossidante e migliorano la funzionalità endoteliale.<sup>360</sup>

In realtà, in studi sperimentali, gli n-3 PUFA hanno dimostrato di ridurre la formazione di collagene a livello atriale, la vulnerabilità atriale e la durata degli episodi di FA.<sup>371-373</sup>

Esistono ormai numerosi dati sull'efficacia degli acidi grassi omega-3 nelle aritmie ventricolari. I dati, invece, per quanto riguarda le aritmie atriali sono limitati. Lo studio più ampio, di tipo osservazionale riguardante 4815 soggetti di età > 65 anni seguiti in un follow-up di 12 anni<sup>374</sup> ha evidenziato una riduzione del 28-31% dell'incidenza di FA fra i soggetti con regolare assunzione di pesce nella dieta. Questi dati, tuttavia, non sono stati confermati in due studi successivi.<sup>375,376</sup>

In un altro trial randomizzato di Calò e collaboratori,<sup>377</sup> relativo a 160 pazienti, si è visto come la somministrazione degli n-3 PUFA, durante ospedalizzazione per chirurgia coronarica, sia in grado di ridurre l'incidenza post-operatoria di FA del 54,4% dei soggetti. Anche qui, però, il risultato non è stato confermato in uno studio posteriore.<sup>378</sup>

Infine, un recente trial randomizzato, eseguito dopo cardioversione, non ha mostrato alcuna efficacia degli n-3 PUFA nella prevenzione delle recidive di FA durante il successivo follow-up di 1 anno.<sup>379</sup>

Pertanto, alla luce di questi risultati, al momento

non vi sono dati sufficienti per proporre la terapia con n-3 PUFA nella prevenzione secondaria della FA (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B), al di fuori di quelle che sono le indicazioni convenzionali all'uso di questi farmaci.

Le raccomandazioni per la profilassi farmacologica non-antiaritmica delle recidive di FA sono riassunte nella Tabella 13.

### Pacemaker e defibrillatore impiantabile

#### **Pacemaker**

È noto che la FA è spesso associata a disfunzione del nodo del seno o a blocco AV. In questi casi, l'indicazione all'elettrostimolazione definitiva è dettata dalla presenza della bradiaritmia (raccomandazione di classe I, con livello di evidenza A).<sup>380</sup> Al di fuori di questo contesto non esistono, al momento attuale, dati sufficienti in letteratura che giustificano l'impianto di pacemaker con il solo obiettivo di prevenire o trattare la FA.

Quando si decide per l'elettrostimolazione definitiva in pazienti con FA, è necessario considerare alcuni punti fondamentali, quali la modalità di stimolazione, l'utilizzo degli algoritmi di pacing per la profilassi e l'interruzione dell'aritmia e l'eventuale scelta di siti non convenzionali di stimolazione atriale. In questa sezione esamineremo questi vari aspetti.

#### **Modalità di stimolazione**

Gli effetti della modalità di stimolazione sull'incidenza della FA e altri outcome clinici sono stati oggetto, nel corso degli anni, di numerosi studi, in particolare nei pazienti che hanno impiantato un pacemaker per malattia del nodo del seno o blocco AV.

Gli studi iniziali osservazionali, non randomizzati e non controllati, hanno suggerito che il pacing ventricolare è associato a un rischio elevato di FA, se paragonato al pacing atriale o bicamerale.<sup>381,382</sup> Questi studi hanno stimolato una serie di altri studi successivi, randomizzati e controllati, di confronto tra stimolazione atriale o bicamerale

**TABELLA 13.**

**Raccomandazioni per la profilassi farmacologica non-antiaritmica delle recidive di FA.**

Farmaci	Tipo di raccomandazione	Livello evidenza
ACE-inibitori	IIb	B
Bloccanti dei recettori dell'angiotensina II	IIb	A
Statine	IIb	B
Omega-3	IIb	B

e stimolazione ventricolare.<sup>383-392</sup> Una metanalisi di questi studi,<sup>393</sup> relativa a oltre 7000 pazienti seguiti per circa 5 anni di follow-up, ha confermato che il pacing atriale o bicamerale è superiore al pacing ventricolare. I pazienti assegnati a pacing atriale o bicamerale, infatti, hanno mostrato una riduzione significativa del 20% dell'incidenza di FA ( $p = 0,00003$ ) e una riduzione borderline del 19% dell'incidenza di stroke ( $p = 0,035$ ). Non sono state osservate, invece, differenze significative per quanto riguarda lo scompenso cardiaco e la mortalità totale.

Nell'ambito del pacing "fisiologico" la stimolazione atriale sembra, poi, dare dei risultati migliori della stimolazione bicamerale. Ad esempio, nel registro svedese, la stimolazione atriale è risultata associata a una riduzione significativa del 30% del rischio di sviluppare FA di prima insorgenza dopo l'impianto del pacemaker e a una riduzione borderline del 12% del rischio di mortalità per qualsiasi causa.<sup>394</sup> Lo stesso era stato osservato da Kristensen e collaboratori<sup>395</sup> che avevano riportato, in uno studio randomizzato, una riduzione significativa dell'incidenza di FA nel gruppo assegnato a stimolazione atriale rispetto al gruppo assegnato a stimolazione bicamerale (7,4% vs. 17,5%-23,3%).

L'inferiorità della stimolazione bicamerale rispetto a quella atriale si spiega probabilmente con l'azione dannosa della stimolazione dall'apice del ventricolo destro che crea un asincronismo di attivazione e contrazione dei ventricoli, simile a quello che si osserva nel blocco di branca sinistra, con ripercussioni negative non solo di

tipo meccanico ed emodinamico<sup>396,397</sup> ma anche di tipo aritmico. Una conferma indiretta di questa ipotesi ci viene offerta da un'importante analisi post hoc dello studio MOST<sup>398</sup> che ha mostrato come, nei pazienti con pacemaker DDD(R), la percentuale di tempo in cui il ventricolo destro viene stimolato correla con un maggior rischio di FA e scompenso cardiaco. In particolare, a un aumento del 10% della percentuale di tempo di stimolazione corrisponde un aumento del 10% del rischio di FA.

Per evitare gli effetti negativi della stimolazione ventricolare destra, in pazienti portatori di pacemaker bicamerale, sono stati sviluppati nuovi algoritmi che hanno lo scopo di promuovere la naturale conduzione attraverso il nodo atrioventricolare e proteggere, al tempo stesso, i pazienti dalla comparsa di blocco AV intermittente o stabile (rischio del 1,1-1,7% per anno).<sup>399,400</sup> Al riguardo, lo studio SAVE PACE<sup>401</sup> ha dimostrato che l'algoritmo Managed Ventricular Pacing, disegnato per stimolare i pazienti in AAI(R), è apparso superiore alla tradizionale stimolazione DDD(R) nella prevenzione della FA persistente, essendo associato a una riduzione del 40% del rischio relativo di sviluppare FA di durata maggiore di 7 giorni.

#### **Algoritmi di stimolazione atriale per la prevenzione o interruzione della FA**

Lo sviluppo tecnologico nel settore degli elettrostimolatori cardiaci ha reso disponibili, negli ultimi anni, dei sistemi sofisticati di riconoscimento, di prevenzione e di trattamento delle tachiaritmie atriali.<sup>402</sup> Si tratta di sistemi che permettono di ottenere precise informazioni sulla frequenza, la durata e il "burden" della FA, di prevenire con particolari algoritmi di stimolazione la FA, e di arrestare in acuto l'aritmia con terapie di pacing antitachicardico (ATP). Nonostante la sicurezza di questi sistemi e i limitati costi aggiuntivi rispetto a un pacemaker bicamerale classico, le evidenze che sostengono il loro utilizzo sono limitate. In particolare, rimane controversa l'effettiva possibilità di interruzione della FA con terapie di pacing antitachicardico.<sup>403-407</sup>

#### **Algoritmi di prevenzione**

Gli algoritmi di prevenzione sono stati ideati per sfruttare al massimo i potenziali benefici antiaritmici della stimolazione atriale. In base al loro meccanismo d'azione possono essere così classificati: 1) algoritmi che determinano soppressione overdrive 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 eliminano una brusca caduta della frequenza cardiaca alla fine di un esercizio.

L'utilizzo clinico di tali algoritmi è stato preceduto e accompagnato da numerosi studi che hanno dimostrato un'ottima affidabilità tecnica, una buona tolleranza soggettiva dei pazienti e assenza di effetti pro aritmici. Comunque, la capacità degli algoritmi di prevenzione di ridurre le recidive di FA e fornire un reale beneficio clinico rimane ancora da dimostrare poiché alcuni studi hanno dato risultati positivi<sup>404,408-415</sup> e altri neutri.<sup>403,416,417</sup>

Le ragioni di tale discordanza sono da attribuire, verosimilmente, a un'inappropriata selezione dei pazienti<sup>412</sup> e a un'inadeguata dimensione del campione studiato nei trial clinici controllati. In effetti, Botto e collaboratori<sup>418</sup> hanno dimostrato che, in pazienti con malattia del nodo del seno e FA, il burden delle aritmie atriali è caratterizzato da un'ampia variabilità intra-paziente e che più del 50% dei soggetti va incontro a una fluttuazione di tale burden > 50% in due consecutivi periodi di osservazione di 3 mesi ciascuno. Questa fluttuazione spontanea, essendo superiore all'impatto atteso della maggior parte delle terapie elettriche disegnate per la riduzione delle recidive di FA, sarebbe responsabile di un mascheramento dell'effetto delle terapie stesse.

Mancando a tutt'oggi la prova definitiva del beneficio clinico degli algoritmi di prevenzione della FA, il loro utilizzo va riservato solo ad alcuni casi ben selezionati in cui, in base alle caratteristiche di innesco dell'aritmia (ad esempio ciclo lungo-ciclo breve), si può prevedere un possibile vantaggio dal loro impiego.<sup>412,419,420</sup>

### *Terapie di pacing antitachicardico*

Le terapie antitachicardiche per le aritmie atriali consistono in protocolli programmabili di "Burst" (stimolazione atriale a frequenza superiore a quella della tachicardia seguita da 2 impulsi prematuri), "Ramp" (treni di impulsi atriali a frequenza progressivamente crescente) e di "high-frequency burst 50 Hz" (raffiche di stimoli atriali ad altissima frequenza della durata di 1-3 secondi). Tali protocolli di stimolazione sono efficaci nel terminare le tachicardie o flutter atriali<sup>421,422</sup> ma non interrompono la FA.<sup>423</sup> Il razionale, pertanto, di un loro utilizzo in pazienti con tale aritmia risiede nell'osservazione che molti episodi di FA sono preceduti oppure si trasformano in tachicardie/flutter atriali.<sup>424-426</sup> In genere, i protocolli di stimolazione atriale rapida che hanno maggiore efficacia sono quelli che rilasciano terapie di pacing antitachicardico a una frequenza leggermente superiore a quella dell'aritmia o che prevedono extrastimoli prematuri alla fine di ciascun treno di impulsi.<sup>422</sup>

Le terapie di pacing antitachicardico sono state studiate in numerosi trial e su ampie popolazioni di pazienti, dimostrando un'eccellente sicurezza, considerato che non sono stati segnalati effetti pro aritmici.<sup>427</sup> L'efficacia di interruzione degli episodi di tachiaritmie atriali riportata in letteratura è compresa tra 35% e 70%.<sup>403,416,428-430</sup> L'efficacia è maggiore se le terapie di pacing antitachicardico vengono erogate più precocemente o su aritmie atriali lente e regolari.<sup>431</sup> Nonostante questi buoni risultati in acuto, il pacing antitachicardico non si è dimostrato associato, negli studi controllati, a chiari benefici clinici a distanza, in particolare per quanto riguarda la riduzione della frequenza e del burden della FA nel follow-up. Una possibile spiegazione al riguardo<sup>418</sup> è che, data la grande variabilità nel tempo delle recidive di FA, il numero dei pazienti arruolati negli studi controllati è stato probabilmente inadeguato a dimostrare l'impatto clinico della stimolazione atriale rapida.

Alla luce dei dati riferiti, oggi, l'impianto di un pacemaker capace di rilasciare terapie di pacing antitachicardico può essere raccomandato

in pazienti candidati alla stimolazione definitiva e con forme lente e regolari di aritmia atriale, mentre non è giustificato in assenza di indicazione mediata dalla bradiaritmia.<sup>432</sup>

### *Siti non convenzionali di stimolazione atriale*

L'esigenza di prevenire la comparsa e/o le recidive di FA e l'evoluzione verso la forma permanente, ha anche stimolato la ricerca di sedi non convenzionali di stimolazione atriale.

Daubert per primo, nel 1995,<sup>433,434</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, e uno in auricola destra. La stimolazione atriale multisito si propone di migliorare la sequenza di attivazione atriale, di ridurre l'asinchronia 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>435</sup> Nel 1996 Saksena<sup>436</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 a una frequenza di pacing elevata per ottenere una costante stimolazione atriale (stimolazione doppia sede atriale destra).

Nel 1996 Papageorgiou dimostrava che<sup>437</sup> la stimolazione dell'area a conduzione anisotropica non uniforme compresa nel triangolo di Koch poteva prevenire l'insorgenza della FA, non permettendo il verificarsi di ritardi di conduzione locali e dei rientri e prolungando l'intervallo di accoppiamento dei battiti ectopici. Negli stessi anni, Padeletti<sup>438,439</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 del triangolo di Koch, attraverso il posizionamento, con fissaggio attivo, di un unico catetere

a livello del setto interatriale subito al di sopra dell'ostio del seno coronarico.<sup>439</sup> In uno studio randomizzato e controllato, è stata osservata una riduzione delle ricorrenze di FA nei pazienti stimolati in questa nuova sede rispetto a quelli con il catetere atriale posizionato in auricola destra.<sup>409</sup> Successivamente è stato dimostrato che la stimolazione del setto interatriale è superiore alla stimolazione in auricola destra soprattutto nei pazienti con malattia del nodo del seno e severo ritardo di conduzione atriale.<sup>440</sup>

Altri autori hanno proposto la stimolazione in segmenti più alti del setto interatriale, vicino al fascio di Bachmann, al fine di ottenere un'attivazione simmetrica dei due atri e mantenere la normale sequenza di attivazione. Bailin documentò nel 2001,<sup>441</sup> una riduzione della durata dell'onda P stimolata con il pacing sul fascio di Bachmann e una riduzione significativa della progressione verso la FA permanente 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 con il seno coronarico.

Di recente, Duytschaever e collaboratori<sup>442</sup> hanno riportato in una casistica di 71 pazienti con documentata retroconduzione VA e 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 con la stimolazione biatriale e multisito sia con la stimolazione del setto interatriale. Tale resincronizzazione sembra in grado di prevenire le recidive e la cronicizzazione della FA.<sup>411,441-446</sup> Va, comunque, ricordato che, l'effetto benefico della stimolazione atriale in siti alternativi è documentato<sup>419,447</sup> solo in pazienti con indicazioni classiche bradiaritmiche all'impianto del pacemaker definitivo.

#### TABELLA 14. Raccomandazioni all'impianto di un pacemaker per la prevenzione e il trattamento della FA.

##### Indicazioni di Classe IIa

1. Pazienti con indicazioni di base al pacing, impianto di pacemaker atriale o bicamerale con possibilità di impiego di algoritmi per la minimizzazione del pacing ventricolare (livello di evidenza B).

##### Indicazioni di 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).

Nella Tabella 14 sono riassunte le raccomandazioni all'impianto di un pacemaker per la prevenzione e il trattamento della FA.

### Defibrillatore impiantabile

Non c'è indicazione, oggi, all'impianto di defibrillatore con il solo fine di prevenire e trattare la FA. Un defibrillatore duale, invece, può trovare un suo spazio nei pazienti candidati all'impianto di defibrillatore per la prevenzione della morte improvvisa e che hanno contemporaneamente malattia del nodo del seno e/o FA. In questi soggetti, infatti, la possibilità di prevenire o interrompere le tachiaritmie atriali riveste una particolare importanza in quanto la FA è spesso associata a frequenza ventricolare elevata e irregolare, peggioramento della funzione emodinamica, minore capacità di esercizio, maggiore rischio tromboembolico e, in generale, prognosi peggiore.<sup>125,448-451</sup> In realtà, alcuni studi hanno dimostrato che l'uso del defibrillatore duale in queste categorie di pazienti è associato, soprattutto grazie alla possibilità di cardioversione atriale, a una riduzione del numero di ospedalizzazioni e un miglioramento della qualità della vita, se confrontato con l'uso di un pacemaker bicamerale.<sup>428,452-454</sup>

**TABELLA 15.**  
**Raccomandazioni all'impianto di un defibrillatore duale per la prevenzione e il trattamento della FA.**

**Indicazioni di Classe IIa**

1. Pazienti con indicazione all'impianto di un defibrillatore per la prevenzione della morte improvvisa, che soffrono di malattia del nodo del seno e/o abbiano avuto episodi di FA refrattari alla profilassi farmacologica e che necessitano di cardioversione elettrica, specie se accompagnati a sintomi di insufficienza ventricolare sinistra (livello di evidenza B).

Nella Tabella 15 sono riassunte le raccomandazioni all'impianto di un defibrillatore duale per la prevenzione e il trattamento della FA.

## **Ablazione transcateretere della FA**

### ***Basi elettrofisiologiche dell'ablazione transcateretere della FA***

È generalmente accettato che l'insorgenza della FA richieda sia un trigger che un substrato aritmogeno favorente (vedi eziopatogenesi della FA). L'obiettivo delle procedure di ablazione è di prevenire la FA eliminando i possibili trigger e modificando il substrato aritmogeno. La strategia di ablazione transcateretere della FA attualmente più usata è l'isolamento elettrico delle vene polmonari mediante lesioni circolari intorno agli osti, che verosimilmente agisce sia sui trigger sia sul substrato della FA.<sup>100,455,456</sup> In particolare questo approccio mira a isolare le vene polmonari, che sono le sedi più comuni di trigger per l'insorgenza di FA; inoltre sedi meno comuni di trigger, come vena e legamento di Marshall e parete posteriore dell'atrio sinistro, possono essere interessate da questo tipo di lesioni ablativistiche. Le lesioni circolari possono anche modificare il substrato aritmogeno eliminando porzioni di tessuto adiacenti alle giunzioni atrio-vene polmonari che sono essenziali per l'innescamento e il mantenimento della FA, o riducendo la massa critica di tessuto atriale necessario per sostenere il rientro. Infine il complesso delle lesioni circolari può interrompere le fibre nervose simpatiche e

parasimpatiche provenienti dai gangli del sistema nervoso autonomo, che sono stati identificati come possibili trigger per FA.<sup>457,458</sup>

### ***Indicazioni per l'ablazione transcateretere della FA***

Attualmente, il motivo principale per eseguire una procedura di ablazione di FA è migliorare la qualità di vita dei pazienti eliminando i sintomi causati dall'aritmia. Anche se sono possibili altri benefici, quali riduzione del rischio di stroke cerebrale e di scompenso cardiaco e un aumento della sopravvivenza, questi non sono ancora stati dimostrati da trial clinici randomizzati.

Altri elementi da tenere in considerazione nell'indicazione dell'ablazione sono il tipo di FA (persistente vs. parossistica), la durata della FA (> 12 mesi), l'età (il rischio di perforazione e complicanze tromboemboliche è maggiore nei pazienti molto anziani), la dilatazione atriale (> 50 mm), l'ipertensione arteriosa e la presenza di estese cicatrici atriali, che riducono la probabilità di successo della procedura.<sup>459-465</sup>

In base alle raccomandazioni di recente pubblicate dalla Task Force congiunta della Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society,<sup>3</sup> l'ablazione transcateretere della FA non dovrebbe essere considerata come terapia di prima scelta per il trattamento della FA, rappresentata solitamente dai farmaci antiaritmici. Il suo uso, pertanto, tranne che in alcune rare situazioni cliniche, dovrebbe essere riservato solo ai casi in cui almeno un tentativo di trattamento con tali farmaci è già fallito.

### ***Tecniche di ablazione della FA***

I successi delle procedure chirurgiche di ablazione proposte da Cox e collaboratori nei primi anni Novanta<sup>6,466</sup> avevano stimolato gli elettrofisiologi a riprodurre la procedura chirurgica MAZE con approccio transvenoso, mediante lesioni lineari prodotte da cateteri con radiofrequenza. Questi tentativi tuttavia ottennero scarsi successi, per cui gli elettrofisiologi si rivolsero verso strategie atte a colpire i trigger focali della FA.

### *Ablazioni mirate alle vene polmonari*

L'identificazione di trigger che iniziano la FA nel tratto ostiale delle vene polmonari spinsero a prevenire le ricorrenze di FA con ablazioni nella sede di origine del trigger.<sup>7,8,467</sup> L'ablazione diretta dei trigger era limitata dalla scarsa frequenza con cui l'inizio della FA poteva essere riprodotto durante la procedura di ablazione. Un'ulteriore limitazione di questo approccio è che comunemente si osservano molteplici sedi di foci triggeranti.

Per superare queste limitazioni Haissaguerre e collaboratori<sup>468</sup> proposero un differente approccio inteso a isolare elettricamente il miocardio prossimo alle vene polmonari. Questa tecnica di isolamento segmentale delle vene polmonari includeva l'identificazione e l'ablazione sequenziale dell'ostio delle vene polmonari prossimo ai punti più precoci di attivazione delle fibre muscolari delle vene polmonari. L'end-point di questa procedura era l'isolamento elettrico di almeno 3 vene polmonari.

Successivamente Pappone e collaboratori<sup>469,470</sup> svilupparono una strategia di ablazione di "encircling" delle vene polmonari guidata da un mappaggio elettroanatomico 3D.

La possibile comparsa di stenosi vascolari come complicanza dell'applicazione di radiofrequenza nell'interno delle vene polmonari e il riscontro che le sedi di innesco e/o mantenimento della FA erano spesso localizzate nell'antro delle vene polmonari determinarono un cambiamento di strategia dell'ablazione, mirata cioè all'isolamento del tessuto antrale piuttosto che delle vene polmonari. L'ablazione in queste sedi era eseguita a segmenti, guidata da un catetere mappante circolare<sup>468,471</sup> posizionato vicino all'ostio delle vene polmonari o mediante una lesione circonferenziale continua creata per circondare le vene polmonari destre o sinistre.<sup>469,470</sup> La linea di ablazione circonferenziale veniva guidata o dal mappaggio elettroanatomico<sup>456,470,472</sup> o dalla fluoroscopia<sup>473</sup> o dall'ecocardiogramma intracardiaco.<sup>455,474</sup>

L'end-point di questa procedura consiste o nella riduzione dei voltaggi nell'interno delle aree ablate,<sup>470,472</sup> o l'eliminazione dei potenziali delle vene polmonari registrati da uno o due cateteri

mappanti circolari o da un catetere basket nelle vene polmonari ipsilaterali,<sup>455,456,473,475-478</sup> e/o da un blocco d'uscita dalle vene polmonari.<sup>479</sup>

Per quanto le strategie di ablazione a livello delle vene polmonari rimangano fondamentali per la terapia della FA parossistica e persistente, altri tentativi sono stati fatti e sono in corso per individuare strategie addizionali al fine di aumentare i successi delle procedure ablativie. Una di queste strategie consiste nel creare lesioni lineari addizionali nell'atrio sinistro secondo schemi diversi.<sup>480,481</sup>

### *Ablazioni non mirate alle vene polmonari*

In circa un terzo di pazienti inviati per ablazione di una FA parossistica possono essere identificati trigger non localizzati nelle vene polmonari<sup>481,482-485</sup> e in pazienti selezionati la sola eliminazione di questi trigger ha determinato la scomparsa della FA.<sup>11,483,486</sup> Le sedi di origine di questi trigger atriali possono essere la parete posteriore dell'atrio sinistro, la vena cava superiore, la cresta terminale, la fossa ovale, il seno coronarico, lungo il legamento di Marshall, le adiacenze degli anelli delle valvole atrio-ventricolari.

Diversi studi hanno dimostrato che aree atriali, in cui si registrano elettrogrammi complessi frazionati (complex atrial fractionated electrograms: CAFE) di basso voltaggio (0,06-0,25 mV), rappresentano un substrato aritmogeno per la FA e quindi costituiscono un target per l'ablazione della FA.<sup>458,487,488</sup> Gli end-point principali di questa strategia ablativa sono la completa eliminazione delle aree con CAFE, la conversione della FA in ritmo sinusale e/o la non inducibilità della FA al termine delle procedure.

Il successo delle procedure di ablazione può essere aumentato aggiungendo come obiettivo l'ablazione dei gangli plessiformi,<sup>457,458</sup> che sono principalmente localizzati nel grasso epicardico in prossimità degli antri delle vene polmonari.

### *Attuali punti cardine dell'ablazione transcatetere della FA*

Come definito dai due documenti di consenso internazionale, Venice Chart e HRS/EHRA/

ECAS,<sup>3,144</sup> nell'approccio all'ablazione transcatetere della FA vanno tenuti presenti i seguenti punti cardine:

1. Le strategie ablativistiche che si indirizzano alle vene polmonari e/o agli antri delle vene polmonari costituiscono il requisito base e imprescindibile per la massima parte delle procedure di ablazione della FA.
2. Un'accurata identificazione degli osti delle vene polmonari è indispensabile per evitare l'ablazione all'interno delle vene polmonari, che comporta un aumentato rischio di stenosi delle vene polmonari.
3. Quando il target è rappresentato dalle vene polmonari, l'obiettivo è l'isolamento completo.
4. Quando, durante una procedura di ablazione, si identifica un trigger focale al di fuori delle vene polmonari, questo dovrebbe essere eliminato.
5. Quando si eseguono linee di lesione addizionali, la completezza di tali linee dovrebbe essere dimostrata con metodi di mappaggio o pacing.
6. L'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidale è raccomandata solo in pazienti con storia di flutter atriale tipico o con flutter atriale inducibile, istmo cavo-tricuspidale dipendente.
7. Qualora si trattino pazienti con FA persistente di lunga durata (> 12 mesi), il solo isolamento dell'ostio delle vene polmonari può non essere sufficiente.

Per quanto specificato al punto 2, è fortemente consigliato l'utilizzo delle più recenti tecnologie (ecografia intracardiaca, mappaggio elettroanatomico con integrazione delle immagini) che consentono una precisa visualizzazione della posizione dell'elettrodo ablatore relativamente all'anatomia delle vene polmonari, che frequentemente può presentare importanti variazioni individuali. Per quanto specificato al punto 3, è importante inserire in atrio sinistro per via transsettale anche un catetere mappante circolare multipolare per la verifica in tempo reale del blocco bidirezionale della conduzione atrio-venosa. Per quanto

specificato al punto 5, infine, è fondamentale la dimostrazione del blocco bidirezionale della conduzione per tutta la lunghezza della linea di ablazione, in quanto la quasi totalità delle tachicardie da macro-rientro post-ablazione può sfruttare per il mantenimento del circuito di rientro un gap di conduzione lungo la linea di ablazione.<sup>489</sup> Si tenga presente come, al di fuori dell'istmo cavo-tricuspidale, la dimostrazione di blocco completo di conduzione lungo una lesione lineare possa non essere facile.

### **Energie utilizzabili**

La fonte di energia utilizzata più spesso per effettuare l'ablazione TC è certamente la radiofrequenza, anche se negli ultimi anni le energie criotermica, a ultrasuoni e laser sono state impiegate con tecniche e dispositivi particolari, ma sono ancora in fase di valutazione.<sup>490-494</sup>

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 °C 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>495</sup> I cateteri convenzionali con punta di 8 mm sono stati utilizzati nei protocolli di isolamento anatomico circolare; la temperatura target è di 60 °C e la potenza erogata varia tra 40 e 100 W.

### **Tecniche ablativistiche**

#### *Isolamento segmentale delle vene polmonari*

Un catetere da mappaggio circolare a diametro variabile (15-25 mm) è inserito tramite un introduttore lungo per via transsettale 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 nei siti identificati come sede di conduzione atrio-venosa fino all'ottenimento dell'isolamento della vena (scomparsa dei potenziali venosi sul catetere mappante circolare) e l'impossibilità di cattura atriale stimolando le fibre miocardiche delle vene polmonari.<sup>467,496,497</sup> L'ablazione può essere eseguita in ritmo sinusale o durante FA.

#### *Isolamento 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 con o senza integrazione con immagini preacquisite con TAC o risonanza magnetica.<sup>470,498-503</sup> L'utilità della ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro ottenuta dai sistemi di navigazione 3D è duplice e serve a: 1) 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 da includere nell'ablazione zone dell'atrio sinistro potenzialmente aritmogene per la presenza di foci periostiali, rotorii e gangli parasimpatici;<sup>144,457</sup> 2) 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.

Le lesioni circolari attorno allo sbocco delle vene polmonari possono poi essere unite tra loro mediante lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico,<sup>496</sup> della parete posteriore e/o del tetto dell'atrio sinistro e/o essere estese a zone atriali sede di attività elettrica complessa frammentata ad alta frequenza.<sup>487</sup> L'avvenuto isolamento delle vene polmonari deve essere documentato mediante l'utilizzo di un catetere mappante circolare come nel paragrafo precedente.<sup>497,504</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 talora necessario, ma non viene effettuato di routine.<sup>505-507</sup>

#### *Lesioni lineari*

La presenza di blocco completo della conduzione attraverso le lesioni lineari, deve essere definito dalle modalità della propagazione dell'impulso osservate durante una nuova ricostruzione elettroanatomica dell'atrio sinistro.<sup>470,496</sup> La reale utilità delle lesioni lineari è comunque ancora oggetto di discussione.<sup>144,508</sup>

#### *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,<sup>455</sup> oltre al catetere ablatore.

#### *Anticoagulazione*

Una adeguata anticoagulazione dei pazienti prima, durante e dopo la procedura di ablazione è fondamentale per evitare eventi tromboembolici, che rappresentano una delle più gravi complicazioni dell'ablazione della FA. D'altra parte l'anticoagulazione favorisce alcune delle più comuni complicanze della procedura, come l'emopericardio e le complicanze vascolari. Occorre pertanto porre molta attenzione nel raggiungimento di livelli ottimali, ma sicuri di anticoagulazione.

Prima e dopo la procedura di ablazione viene eseguita un'anticoagulazione secondo le linee guida comunemente accettate<sup>2,3,144</sup> che si applicano a tutti i pazienti in FA e ai candidati alla cardioversione. Occorre ricordare che il rischio trombotico è maggiore nei pazienti sottoposti ad ablazione rispetto a quelli sottoposti a semplice cardioversione, in quanto l'ablazione danneggia aree di endocardio atriale di varia estensione, favorendo così la formazione di trombi. Alcuni protocolli suggeriscono l'impiego di anticoa-

gulantanti orali anche in soggetti con “CHADS<sub>2</sub> score” pari a 1 in fase pre-procedurale, ma tale indicazione non è supportata da una evidenza clinica.<sup>509</sup>

Oltre all’anticoagulazione pre-procedurale vi è attualmente un consenso ampio a eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi atriali, che potrebbero essere mobilizzati dalle manovre dei cateteri in atrio sinistro.<sup>144</sup>

Il protocollo di anticoagulazione prevede la somministrazione di enoxaparina o di analoghi fino alla sera precedente l’ablazione. Di recente, comunque, una strategia senza interruzione dell’anticoagulante orale, al momento della procedura, è stata proposta con soddisfacenti risultati.<sup>510,511</sup> Durante la procedura, in genere dopo la puntura transsettale, viene somministrata eparina e.v. in bolo seguita da boli successivi così da mantenere l’ACT (activation clotting time) fra i 250 e i 350 secondi, a seconda della strategia dei vari centri. Alla fine della procedura, prima di rimuovere gli introduttori, è consigliabile la sospensione di eparina al raggiungimento di un ACT inferiore a 200 secondi. Dopo alcune ore dalla rimozione viene ripresa l’infusione e.v. di eparina o iniziata la somministrazione sottocutanea di eparina a basso peso molecolare. Nella giornata successiva, in assenza di complicanze emorragiche, viene ripresa la terapia orale con dicumarolici. La somministrazione di eparina verrà quindi sospesa al raggiungimento del valore terapeutico di INR. La terapia anticoagulante orale verrà poi proseguita per 3-6 mesi o a lungo termine nei pazienti che hanno un CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$ .<sup>3,144</sup> Recenti evidenze, provenienti da uno studio non randomizzato, suggeriscono di poter sospendere la terapia anticoagulante anche in pazienti con CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$  dopo un’ablazione efficace.<sup>512</sup> Tale pratica, però, prima di poter essere raccomandata, necessita di ulteriori conferme da studi randomizzati con un numero adeguato di pazienti.

### **Sedazione**

La procedura di ablazione della FA comporta uno stress psicofisico importante per il paziente che,

per altro, deve rimanere immobile per diverse ore sul tavolo operatorio. Inoltre varie fasi della procedura possono comportare stimoli dolorifici intensi o reazioni vaso-vagali, in particolare durante le erogazioni di radiofrequenza a livello della parete posteriore dell’atrio o a livello di zone ricche di fibre del sistema nervoso autonomo. Viene pertanto indotto uno stato di sedazione più o meno profonda a seconda delle preferenze del laboratorio e della disponibilità di assistenza anestesiológica. In casi particolari, ad esempio pazienti obesi affetti da sindrome delle apnee notturne o pazienti con cardiopatia severa a elevato rischio di sviluppare edema polmonare, oppure per scelta del centro si preferisce eseguire la procedura in anestesia generale con ausilio di intubazione oro-tracheale.

### **Modalità di valutazione dei risultati in acuto**

Oltre agli end-point elettrofisiologici definiti in precedenza, alcuni autori certificano il successo acuto anche mediante il ripristino del ritmo sinusale durante l’ablazione e la mancata inducibilità di FA alla fine della procedura.<sup>513</sup> Non esistono, però, dati univoci in letteratura circa l’utilità e il significato prognostico di tale parametro.<sup>514</sup> 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>515</sup>

### **Modalità di valutazione dei risultati nel follow-up**

A tutt’oggi la valutazione dell’efficacia clinica a medio-lungo termine delle procedure di ablazione TC per la cura della FA 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 grande maggioranza dei pazienti che si sottopone all’ablazione transcateretere ha episodi sintomatici di FA, 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 FA possono avere anche episodi asintomatici dell'aritmia, che suggeriscono l'utilità e la necessità di un follow-up più attento nel monitoraggio delle recidive aritmiche.<sup>84-91</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 di sistemi di telecardiologia con trasmissione transtelefonica giornaliera e in presenza di sintomi di un ECG, l'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 FA 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>85,86</sup>

#### **Efficacia dell'ablazione transcateretere della FA**

L'efficacia acuta e a lungo termine dell'ablazione per la FA non è facile da stabilire per una serie di motivi. Anzitutto l'efficacia di qualsiasi tipo di procedura ablativa è influenzata dalla diversità delle fonti da cui i dati provengono, in particolare: trial clinici multicentrici o da singolo centro, prospettici o retrospettivi, randomizzati o meno, o "surveys" di larga estensione. In ogni caso, i dati presenti in letteratura non sono spesso facilmente confrontabili tra loro per la diversa tecnica ablativa usata, per le diverse caratteristiche dei pazienti sottoposti ad ablazione, per le diverse terapie farmacologiche seguite nel follow-up, per la mancanza di uniformità nelle modalità di valutazione dei risultati in acuto (per es., indu-

cibilità di FA alla fine della procedura, verifica dell'isolamento elettrico delle vene polmonari) e nel lungo termine (tipo e frequenza dei controlli clinici e di monitoraggio elettrocardiografico).

Recidive precoci, nel primo periodo dopo l'ablazione (15 giorni-3 mesi), si verificano in una percentuale elevata di casi (35%-46%).<sup>460,516,517</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 recidive aritmiche, pur in assenza di terapia antiaritmica.<sup>460,516,517</sup>

Comunque, l'uso di farmaci antiaritmici nelle prime settimane dopo ablazione sembra ridurre l'incidenza di queste aritmie atriali precoci e la necessità di cardioversione/ospedalizzazione per il loro trattamento, per cui, se ben tollerato, sarebbe raccomandato.<sup>518</sup> Inoltre, da alcuni dati sembra che una strategia aggressiva con una cardioversione elettrica precoce delle recidive aritmiche (< 30 giorni dall'ablazione) dia un migliore risultato a distanza con una minore incidenza di recidive tardive (50% vs. 96%).<sup>519</sup>

Per quanto riguarda l'efficacia a medio e lungo termine, numerosi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia medica nel prevenire le recidive di FA a 6-12 mesi.<sup>520-525</sup> Anche studi di metanalisi hanno confermato questo dato.<sup>526-530</sup> In particolare, secondo una recente revisione della letteratura una singola procedura di ablazione previene recidive di FA nel 57% dei pazienti, mentre procedure ripetute e l'associazione con la terapia antiaritmica alzano la percentuale di successo al 77%.<sup>528</sup> Un'altra metanalisi degli studi randomizzati di confronto tra l'ablazione e la terapia antiaritmica ha dimostrato una chiara superiorità dell'ablazione sia in termini di libertà dalla FA a 12 mesi (77% vs. 29%) sia di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari

(14% vs. 93% per anno).<sup>529</sup> Dati simili sono stati riportati in una recente survey mondiale, nella quale sono state analizzate 20.825 procedure ablativie eseguite in 16.309 pazienti.<sup>531</sup> Durante un follow-up medio di 18 mesi, il 70% dei pazienti era asintomatico in assenza di terapia antiaritmica, e un altro 10% rimaneva asintomatico con una terapia antiaritmica inefficace prima dell'ablazione (Tabella 16A).

La probabilità di successo dell'ablazione transcatetere dipende, tuttavia, dal tipo di FA. Nella FA parossistica il solo isolamento segmentale o antrale delle vene polmonari garantisce libertà da recidive dopo una o due procedure sino al 90% dei casi.<sup>523,524</sup> Nella FA persistente la sola eliminazione dei trigger mediante isolamento delle vene polmonari presenta risultati più modesti, con percentuali di successo, durante un follow-up a 18 mesi, del 65%, in assenza di terapia antiaritmica, e del 75%, in presenza di terapia antiaritmica.<sup>531</sup> Per tale motivo spesso è necessario associare lesioni lineari e l'ablazione dei CAFE in atrio sinistro e destro.<sup>532</sup> Ancora più modesta è l'efficacia nella FA persistente di lunga durata (> 12 mesi), ove discreti risultati (38%-62% di successo) si ottengono solo con un approccio "a scalini" al prezzo di molteplici e impegnative procedure.<sup>513,533</sup>

Nonostante l'ablazione transcatetere causi una perdita del 20%-30% del tessuto atriale,<sup>472</sup> la mag-

gior parte degli studi clinici hanno evidenziato, a distanza di 3 mesi o più dalla procedura, un recupero della contrattilità e della funzione e una riduzione dei diametri e dei volumi atriali, probabilmente come espressione di un rimodellamento inverso secondario al ripristino e mantenimento del ritmo sinusale.<sup>472,534-542</sup> Tale evoluzione favorevole sembra indipendente dal tipo di FA (parossistica, persistente o persistente di lunga durata).

Gran parte degli studi presenti in letteratura riguardano pazienti di età < 65 anni. La fragilità del paziente anziano lascia prevedere un aumento dei rischi e una minor efficacia dell'ablazione. Tuttavia, in letteratura troviamo alcune segnalazioni che confortano circa la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione della FA anche in pazienti settuagenari.<sup>543-546</sup>

L'effetto dell'ablazione della FA in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è stato preso in considerazione in diversi studi.<sup>547-550</sup> Nell'insieme questi studi hanno mostrato che l'ablazione determina un miglioramento della qualità della vita e della funzione ventricolare sinistra, anche se sono necessari studi di maggiore numerosità per valutare esattamente quanto questo sia dovuto al ripristino del ritmo sinusale e quanto al controllo della frequenza cardiaca.

Anche nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica i risultati a medio e lungo termine dell'ablazione

**TABELLA 16A.**

**Percentuali di successo dell'ablazione transcatetere della FA in rapporto al tipo di FA.**

Tipo di FA	N. centri	N. pz	SUCCESSO SENZA TERAPIA AA		SUCCESSO IN TERAPIA AA		SUCCESSO TOTALE	
			N. pz	Percentuale *Mediana [range interquartile]	N. pz	Percentuale *Mediana [range interquartile]	N. pz	Percentuale *Mediana [range interquartile]
Parossistica	85	9,590	6,580	74,9 [64,9-82,6]	1,290	9,1 [0,2-14,7]	7,870	84,0 [79,7-88,6]
Persistente	73	4,712	2,800	64,8 [52,4-72,0]	595	10,0 [0,8-15,2]	3,395	74,8 [66,1-80,0]
Permanente	40	1,853	1,108	63,1 [53,3-71,4]	162	7,9 [0,9-15,9]	1,270	71,0 [67,4-76,3]

\*La mediana e l'intervallo interquartile sono stati calcolati utilizzando i centri come unità di analisi (Modificata da: Cappato R et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:32-38). AA = antiaritmica.

**TABELLA 16B.**  
Efficacia a lungo termine dell'ablazione transcatetere della FA. Dati della letteratura.

Autori	N. pz	Follow-up (mesi)	Recidive (%)
Shah <sup>555</sup>	264*	28	8,7%
Barghava <sup>557</sup>	1404	57	12%
Medi <sup>559bis</sup>	100	39	18%
Tzou <sup>558</sup>	123*	60	19%
Wokhlu <sup>559</sup>	774	24	15-23%
Bertaglia <sup>556</sup>	177*	49	42%
Katritsis <sup>554</sup>	35	42	54%

\*Pazienti liberi da recidive ad 1 anno di follow-up.

transcatetere sono meno brillanti che nella popolazione generale,<sup>551,552</sup> anche se di recente l'efficacia è risultata soddisfacente in pazienti giovani e con atrio sinistro ancora di piccole dimensioni.<sup>553</sup>

Ancora poco chiaro è quanto possa durare l'efficacia dell'ablazione transcatetere. Infatti, la maggior parte degli studi pubblicati sino a ora riportano dati acquisiti durante follow-up di durata non superiore ai 12 mesi. Pochi studi hanno valutato la persistenza dei risultati dell'ablazione dopo il primo anno,<sup>554-559,559bis</sup> rilevando che anche un'ablazione efficace dopo i primi 12 mesi non garantisce un successo permanente. La ripetizione dell'ablazione transcatetere può, tuttavia, prolungare il successo clinico della procedura. Nella Tabella 16B vengono riportati i dati della letteratura relativi ai risultati a lungo termine dell'ablazione TC della FA.

#### **Complicanze dell'ablazione transcatetere della FA**

L'ablazione transcatetere della FA rappresenta una delle più complesse procedure elettrofisiologiche ed è quindi ragionevole aspettarsi che il rischio associato sia più alto che per l'ablazione di altre aritmie. Nella survey citata in precedenza<sup>531</sup> la mortalità è stata dello 0,15%, l'incidenza di complicanze maggiori del 4,5% e fra queste il tamponamento cardiaco era la più omune (1,3%) (Tabella 17). Altre complicanze frequenti o rilevanti sono gli accidenti cerebrovascolari (TIA o ictus), la stenosi delle vene polmonari, la paralisi del nervo frenico, la fistola atrio-esofagea e le

lesioni vascolari locali. Analisi più recenti hanno evidenziato una progressiva riduzione delle complicanze maggiori, ora attestatesi attorno al 3,5%.<sup>557,560,561</sup>

Per quanto riguarda la mortalità, la prevalenza è risultata di circa 1 per 1000 in 32.569 pazienti sottoposti a 45.115 procedure.<sup>562</sup> Le complicanze che hanno determinato la morte e la percentuale di mortalità di ciascuna di esse sono illustrate nella Tabella 18. Da questa risulta ad esempio come il tamponamento cardiaco, la complicanza relativamente più frequente, mostri la mortalità più bassa, mentre la fistola atrio-esofagea, complicanza rara, abbia una mortalità molto elevata (71%).

La comparsa ex novo di tachicardie atriali sinistre e/o di flutter atriali atipici dopo una procedura di ablazione di FA, come effetto pro aritmico delle lesioni indotte, si osserva in una percentuale di casi variabile dall'1,2% al 24% (in media 10%, 251 pazienti su 2718, cumulando i dati della letteratura).<sup>470,477,480,481,496,509,563-570</sup> Queste aritmie compaiono a una distanza media di 2-3 mesi dalla procedura

**TABELLA 17.**  
Incidenza delle complicanze maggiori nella popolazione dei pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere di FA.

Tipo di complicanza	N. di pz	%
Morte	25	0,15
Tamponamento	213	1,31
Pneumotorace	15	0,09
Emotorace	4	0,02
Sepsi, ascesso o endocardite	2	0,01
Paralisi diaframmatica permanente	28	0,17
Pseudoaneurisma femorale	152	0,93
Fistola artero-venosa	88	0,54
Danno valvolare con necessità di intervento correttivo	11/7	0,07
Fistola atrio-esofagea	6	0,04
Ictus	37	0,23
TIA	115	0,71
Stenosi vene polmonari con necessità di intervento correttivo	48	0,29
<b>TOTALE</b>	<b>741</b>	<b>4,54</b>

(Modificata da: Cappato R et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:32-38).

**TABELLA 18.**  
**Mortalità per ciascun tipo di complicanza.**

Complicanza	Morti / Eventi totale	
	N.	%
Tamponamento	7/331	2,3
Fistola atrio-esofagea	5/7	71,4
Polmonite massiva	2/2	100,0
Tromboembolie		
• Ictus cerebrali	3/59	5,1
• Infarto miocardico	1/3	33,3
Torsade de pointes	1/1	100,0
Setticemia (3 settimane dopo procedura)	1/3	33,3
Arresto respiratorio	1/1	100,0
Occlusione acuta delle vene polmonari laterali	1/6	16,7
Sanguinamento interno (emotorace, ematoma succlavia, perforazione extra-pericardica di vena polmonare)	3/21	14,3
Anafilassi	1/6	16,7
Sindrome da distress respiratorio acuto	1/1	100,0
Perforazione esofagea intraope- ratoria da sonda ETE	1/1	100,0
Sanguinamento intracranico durante terapia anticoagulante orale	1/4	25,0

(Modificata da: Cappato R et al. J Am Coll Cardiol 2009;53:1798-803).

e riconoscono, come loro meccanismo principale, un macrorientro (76% dei casi), più raramente un focus.<sup>569</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>481,496,566</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>570</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>481,508</sup> La reale

utilità di tali lesioni è comunque ancora oggetto di controversia e, secondo l'opinione di alcuni autori, possono di per sé favorire le tachiaritmie atriali post-ablazione invece di prevenirle (effetto pro aritmico).<sup>564,568,570</sup>

### Considerazioni conclusive

Molte delle informazioni riguardanti i vari aspetti delle procedure di ablazione della FA derivano dall'esperienza di grandi centri ospedalieri-accademici, i cui risultati potrebbero non corrispondere a quelli di centri di minore esperienza. Attualmente rimangono comunque ancora irrisolti parecchi quesiti, in particolare: l'efficacia a lungo termine (5-10 anni) delle tecniche ablativie; l'impatto dell'ablazione sulle dimensioni e funzione dell'atrio; il beneficio relativo dell'ablazione nei pazienti con vari tipi di patologia cardiaca e non cardiaca; la strategia ablativa ottimale per la FA persistente di lunga durata; la valutazione di sicurezza ed efficacia delle tecniche ablativie di più recente introduzione (ultrasuoni, laser). Oltre a questi, molti altri quesiti non hanno ancora potuto avere una risposta dai dati attualmente disponibili e costituiscono uno stimolo per condurre studi clinici con disegni specifici, adeguati a fornire una risposta ai problemi irrisolti.

Le raccomandazioni per il trattamento della FA mediante ablazione transcateretere sono riassunte nella Tabella 19.

### Ablazione chirurgica della FA

Il trattamento chirurgico della FA attraverso la creazione di "barriere elettriche" biatriali fino alla formazione di una sorta di labirinto (*maze*), così come proposto da Cox e collaboratori nel 1987, rappresenta l'applicazione in senso terapeutico dei concetti sviluppati fino allora riguardo i meccanismi elettrofisiologici alla base di questa aritmia.<sup>6,571,572</sup> Anche grazie ai lusinghieri risultati ottenuti, quest'approccio terapeutico ha indicato una direzione che ha profondamente ispirato la nascita e l'evoluzione dell'ablazione transcateretere della FA.

La tecnica di Cox-Maze è stata quindi ottimiz-

TABELLA 19.

**Raccomandazioni per il trattamento della FA mediante ablazione transcateretere (raccomandazioni ricavate dai dati di Centri ad alto volume di procedure).**

**Classe I**

1. FA parossistica/persistente, senza cardiopatia o con cardiopatia lieve, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (livello di evidenza A).

**Classe IIa**

1. FA persistente di lunga durata, senza cardiopatia o con cardiopatia lieve, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (livello di evidenza C).
2. FA parossistica/persistente con cardiopatia organica, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (livello di evidenza C).
3. FA parossistica/persistente o persistente di lunga durata, quando la comparsa e la persistenza dell'aritmia comportano un significativo peggioramento della funzione di pompa del cuore, nonostante adeguata terapia farmacologica antiaritmica e per l'insufficienza cardiaca (Livello di evidenza B).

**Classe IIb**

1. FA persistente di lunga durata, con cardiopatia organica, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (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).

zata dallo stesso gruppo nel numero e tipo di lesioni atriali fino alla Cox-Maze III del 1992 che è considerata il gold standard del trattamento chirurgico della FA con una percentuale di conversione a ritmo sinusale del 97-99%<sup>573,575</sup> e di prevenzione di recidive aritmiche, in follow-up prolungati, > 90%.<sup>576-579</sup> Nonostante la dimostrata efficacia, la Cox-Maze non ha però trovato una proporzionale diffusione nella pratica chirurgica a causa della complessità e delle difficoltà tecniche nell'esecuzione, restando di pertinenza di pochi centri esperti. Nel tentativo di semplificare la procedura, anche grazie allo sviluppo di nuove tecnologie, si è cercato di sostituire le classiche

incisioni "taglia e cucì" della Cox-Maze con linee di ablazione utilizzando una varietà di sorgenti di energia quali radiofrequenza, crioablazione, ultrasuoni, laser e microonde.<sup>580-582</sup> Ognuna di queste energie ha dimostrato vantaggi e limitazioni anche in virtù della modalità d'erogazione, unipolare o bipolare, che può condizionare il raggiungimento dell'obiettivo principale, cioè la possibilità di creare una lesione "transmurale". Parallelamente l'evoluzione verso un approccio chirurgico mininvasivo ha condizionato in molte esperienze l'esecuzione dell'originario schema di linee della Cox-Maze a favore di un numero ridotto di linee di ablazione o del solo isolamento elettrico delle vene polmonari. Questa eterogeneità nel tipo d'intervento effettuato (e spesso anche delle popolazioni arruolate) rende non sempre univoca l'interpretazione dei risultati degli studi che hanno valutato l'efficacia della terapia chirurgica della FA.

**Ablazione chirurgica della FA associata a intervento cardiocirurgico**

L'ablazione chirurgica della FA viene solitamente effettuata in concomitanza con procedure cardiocirurgiche e in particolare con interventi di sostituzione/riparazione valvolare (generalmente mitralica).<sup>578</sup> A favore di questo approccio vi è il fatto che la FA è un fattore di rischio indipendente di mortalità dopo intervento cardiocirurgico,<sup>583-587</sup> anche se finora non è stato ancora dimostrato con sicurezza che l'aggiunta della Cox-Maze è in grado effettivamente di migliorare la sopravvivenza nei pazienti operati.<sup>588,589</sup> Al contrario, l'effetto della Cox-Maze sul controllo delle recidive sintomatiche di FA sembra certo, con percentuali di successo fino oltre il 90% a un anno.<sup>590-595</sup> Interessante è anche il fatto che il risultato clinico non appare essere criticamente correlato al tipo e alla metodologia operatoria impiegata, ad esempio all'uso di fonti di energia per ablazione rispetto alla tecnica originale "taglia e cucì".<sup>580,596,597</sup> Va comunque detto che lesioni estese negli atri, in genere, comportano una percentuale di mantenimento del ritmo sinusale più alta nel corso

del follow-up rispetto al solo isolamento delle vene polmonari.<sup>598</sup> Nonostante la complessità, l'aggiunta della Cox-Maze non incrementa la mortalità e la morbilità operatoria.<sup>577,599</sup> In particolare, la procedura di Cox-Maze classica, anche quando combinata a intervento di sostituzione valvolare con protesi meccanica, si associa nel corso del follow-up a una bassa incidenza di eventi ischemici cerebrali (< 1% a 10 anni). Non è noto, però, se questo effetto sia ascrivibile solo al mantenimento della contrazione atriale o anche alla associata chiusura/rimozione della auricola sinistra.<sup>576,577,600,601</sup>

#### **Procedure chirurgiche “stand-alone” per il trattamento della FA**

La procedura di Cox-Maze è stata proposta fin dagli esordi anche in soggetti con FA ma senza indicazione a intervento cardiocirurgico per altri motivi (chirurgia stand-alone per la FA). Anche in questa situazione la procedura avrebbe un'elevata efficacia circa il mantenimento del ritmo sinusale nel corso del follow-up (92% di soggetti asintomatici a 14 anni di cui 80% senza farmaci antiaritmici e/o anticoagulanti).<sup>602</sup> L'avvento delle tecniche di chirurgia mininvasiva e la disponibilità di specifici dispositivi tecnologici per l'ablazione hanno riportato interesse per questo approccio terapeutico.<sup>603-606</sup> Non sono però al momento disponibili risultati solidi in popolazioni ampie né dati di confronto con l'ablazione transcateretere.

#### **Conclusioni**

In conclusione possiamo dire che l'ablazione chirurgica della FA è praticata con risultati positivi da oltre vent'anni, nel corso dei quali essa è andata incontro a una progressiva evoluzione verso una minore invasività, anche se sono stati sostanzialmente mantenuti i principi che hanno ispirato l'originaria procedura di Maze, così come proposta da Cox. La dimostrazione dell'effettiva efficacia e sicurezza dell'ablazione chirurgica della FA è stata riportata in numerosi studi, soprattutto retrospettivi, che hanno esaminato la Cox-Maze combinata a intervento cardiocirurgico per altri

#### **TABELLA 20.**

#### **Raccomandazioni all'ablazione chirurgica della FA.**

##### **Indicazioni di Classe I**

Pazienti con FA, sintomatici, sottoposti a concomitante intervento cardiocirurgico (sia di sostituzione/riparazione valvolare sia di rivascularizzazione miocardica) (livello di evidenza A).

##### **Indicazioni di Classe IIb**

Pazienti sintomatici con FA refrattaria alla terapia medica e/o all'ablazione transcateretere o in cui l'ablazione transcateretere non può essere eseguita e che non hanno indicazioni concomitanti per intervento cardiocirurgico (livello di evidenza B).

motivi (per lo più di sostituzione/riparazione valvolare). L'ablazione chirurgica della FA non associata a intervento cardiocirurgico per altri motivi (cosiddetto “stand-alone”) è, invece, meno supportata da evidenza scientifica.

In base a queste conclusioni si possono proporre come raccomandazioni all'ablazione chirurgica della FA quelle riassunte nella Tabella 20.

## **Controllo della frequenza ventricolare**

Il controllo della frequenza ventricolare, al pari della profilassi delle recidive di FA, include misure farmacologiche e non-farmacologiche. Le *misure farmacologiche* comprendono farmaci che, deprimendo la conduzione AV, riducono il numero di impulsi che in corso di FA vengono trasmessi dagli atri ai ventricoli. Le *misure non-farmacologiche*, invece, comprendono l'ablazione della giunzione AV associata alla stimolazione ventricolare destra o biventricolare (cosiddetta terapia di “ablate and pace”).

### **Controllo della frequenza ventricolare mediante farmaci**

#### **Razionale**

La risposta ventricolare durante FA dipende dalle caratteristiche elettrofisiologiche del sistema di conduzione e dal tono neurovegetativo. Pertanto, farmaci in grado di influenzare tali parametri possono risultare utili al fine di ridurre i sin-



tomi prodotti dall'elevata e irregolare frequenza cardiaca, principalmente rappresentati da palpitazioni, astenia e ridotta capacità di esercizio. Più raramente, soprattutto in presenza di vie accessorie della conduzione atrio-ventricolare dotate di elevate capacità conduttive, l'elevata risposta ventricolare può determinare presincope e/o sincope. Inoltre, in soggetti predisposti, essa può essere responsabile di una disfunzione ventricolare sinistra di grado più o meno severo nota con il nome di "tachicardiomiopatia".<sup>607-610</sup> La modalità di somministrazione dei farmaci a effetto dromotropo negativo è solitamente orale, tranne nei casi in cui la somministrazione endovena si ritiene più opportuna al fine di ottenere l'effetto terapeutico in un tempo più breve. Il controllo della risposta ventricolare dovrebbe essere perseguito nelle forme parossistiche/persistenti (in attesa dell'arresto spontaneo e/o della cardioversione farmacologica o elettrica) e, soprattutto, nei pazienti con FA permanente.

### **Obiettivo**

A oggi non è dato di sapere quale sia la frequenza cardiaca ottimale che dovrebbe essere ottenuta nei pazienti in FA sulla base dei dati della letteratura scientifica. Studi emodinamici suggeriscono che la frequenza ventricolare durante FA dovrebbe essere di poco superiore a quella in ritmo sinusale, al fine di compensare la perdita del contributo atriale. Generalmente, si ritiene che un obiettivo ragionevole sia quello di mantenere una frequenza ventricolare compresa tra 60 e 90 b/min a riposo e tra 110 e 130 b/min durante esercizio fisico moderato.<sup>103</sup> Va comunque detto che, in un recente studio randomizzato (RACE II), una strategia mite di riduzione della frequenza ventricolare (frequenza a riposo < 110 b/min) non è apparsa inferiore a una strategia aggressiva (frequenza a riposo < 80 b/min e durante esercizio moderato < 110 b/min), per quanto riguarda un end-point composito costituito da mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o stroke, embolie sistemiche, emorragie ed eventi aritmici minacciosi per la vita.<sup>611</sup> In ogni caso, il raggiungimento della

frequenza target dovrebbe essere controllato periodicamente mediante registrazioni Holter di 24 ore, test ergometrico sub-massimale o test della camminata di 6 minuti. Controlli aggiuntivi dovrebbero essere eseguiti in caso di sintomi riferiti dal paziente, possibilmente correlati a un inadeguato controllo della risposta ventricolare. Qualora ciò fosse vero, è opportuno modificare la posologia e/o il tipo di farmaco somministrato. Infine, nei casi in cui non sia possibile ottenere un adeguato controllo della risposta ventricolare con i farmaci, l'ablazione transcateretere della giunzione atrio-ventricolare e l'impianto di un pacemaker dovrebbero essere considerate (Figura 1).

### **Efficacia**

Sebbene un efficace controllo della risposta ventricolare con i farmaci possa essere ottenuto nel 64-80% dei pazienti,<sup>103,612</sup> il beneficio clinico è tuttora controverso. Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato una significativa riduzione delle palpitazioni<sup>613</sup> o, in maniera aneddotica, una regressione della disfunzione ventricolare sinistra indotta dall'aritmia.<sup>607,609,610</sup> Al contrario, nei grandi trial randomizzati e controllati, nessun beneficio significativo in termini di miglioramento della qualità di vita e/o di tolleranza all'esercizio è stato dimostrato a fronte di un ottimale controllo della risposta ventricolare.<sup>103,611,614</sup> Il mancato effetto sulla capacità di esercizio potrebbe essere spiegato dalla perdita del contributo atriale non compensato dall'aumento della frequenza cardiaca, nonché dal detrimento emodinamico provocato dall'irregolarità degli intervalli R-R.

### **Farmaci utilizzabili per il controllo della risposta ventricolare**

#### **Digitale**

La digitale riduce la frequenza cardiaca in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo; tale effetto è ottenuto attraverso un'azione sul tono vagale e, per questo motivo, essa non è in grado di influenzare la risposta ventricolare durante esercizio fisico. La riduzione media della

frequenza cardiaca a riposo è del 10-20%.<sup>615,616</sup> Studi clinici hanno dimostrato l'inefficacia del farmaco nel controllo della frequenza ventricolare in soggetti con FA parossistica,<sup>617,618</sup> così come nell'aumentare la tolleranza allo sforzo.<sup>619,620</sup> Al contrario, in virtù della sua azione inotropa positiva, la digitale è il farmaco di prima scelta per il controllo della risposta ventricolare in soggetti con insufficienza cardiaca. Se somministrata per via e.v., l'azione rallentante della digitale si manifesta dopo circa 60 min e raggiunge il picco dopo circa 6 ore.

#### *Ca-antagonisti non-didropiridinici*

Verapamil (160-240 mg/die) e diltiazem (120-240 mg/die) hanno una simile efficacia nel controllo della risposta ventricolare e dei sintomi. Il loro effetto è paragonabile alla digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico.<sup>621-626</sup> In particolare, verapamil riduce la frequenza di 8-23 b/min a riposo e di 20-34 b/min durante sforzo.<sup>616</sup> Questi effetti benefici si traducono in una migliore tolleranza all'esercizio fisico.<sup>626,627</sup> Se usati per via e.v., la durata d'azione è relativamente breve e una somministrazione continua potrebbe essere necessaria per prolungare l'effetto sulla frequenza di risposta ventricolare. A causa del loro effetto inotropo negativo, questi farmaci dovrebbero essere usati con estrema cautela o evitati in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Al contrario, potrebbero essere preferiti ai beta-bloccanti nei pazienti con asma bronchiale o broncopneumopatie ostruttive.

#### *Beta-bloccanti*

Come i Ca-antagonisti, anche i beta-bloccanti (alle posologie terapeutiche comunemente impiegate per le diverse molecole) producono un rallentamento della risposta ventricolare paragonabile a quello della digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico.<sup>622</sup> Tuttavia, a causa del loro effetto inotropo negativo, possono talora ridurre la tolleranza allo sforzo.<sup>628,629</sup> Tale effetto non è presente con tutti gli agenti; infatti, labetalolo, grazie alla sua azione combinata alfa- e beta-bloccante, ha determinato in uno

studio un aumento del 13% della tolleranza allo sforzo.<sup>630</sup> In maniera simile, la capacità di esercizio non viene modificata da sotalolo per effetto del prolungamento della durata della fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione e della vasodilatazione indotta.<sup>631</sup> Nei pazienti con insufficienza cardiaca, i beta-bloccanti devono essere preferiti ai Ca-antagonisti per il loro effetto favorevole sui sintomi dello scompenso e sulla sopravvivenza. Tuttavia, la dose somministrata deve essere opportunamente graduata al fine di evitare di precipitare episodi di insufficienza ventricolare sinistra provocati dall'effetto inotropo negativo.

#### *Amiodarone*

A causa dell'effetto Ca-antagonista e antiadrenergico non selettivo, amiodarone rallenta la conduzione a livello del nodo atrio-ventricolare favorendo quindi il controllo della risposta ventricolare durante FA. Sebbene sia stato studiato prevalentemente per la sua azione antiaritmica ai fini del ripristino/mantenimento del ritmo sinusale, in uno studio clinico amiodarone si è dimostrato in grado di ridurre del 25% la frequenza cardiaca a riposo.<sup>632</sup> Tuttavia, a causa degli importanti effetti indesiderati, questo farmaco deve essere considerato di seconda scelta e utilizzato, a questo proposito, solo quando altri presidi si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.

#### *Dronedarone*

Dronedarone è un recente derivato di amiodarone che, come il capostipite, ha effetto su più canali ionici (potassio, sodio e calcio) ed esercita un'azione antiadrenergica non competitiva. In virtù di tutto ciò, dronedarone è in grado di rallentare la risposta ventricolare durante FA. In uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, condotto in 174 pazienti con FA permanente, dronedarone alla dose di 800 mg/die (in 2 somministrazioni) si è dimostrato in grado di ridurre significativamente la frequenza ventricolare media all'Holter di 24 ore eseguito a 2 settimane (-11 b/min vs. +0,7 b/min nel

gruppo placebo) e a distanza di 6 mesi (-10,1 b/min vs. -1,3 b/min nel gruppo placebo) dall'inizio del trattamento.<sup>302</sup> Analogamente, durante esercizio massimale, la frequenza ventricolare è risultata significativamente più bassa nel gruppo di pazienti trattati con dronedarone rispetto al placebo (-27,4 b/min vs. -2,9 b/min) senza però compromettere la tolleranza allo sforzo. Analoghi risultati sulla frequenza ventricolare erano stati dimostrati in altri due grandi trial multicentrici eseguiti in Europa e in Nord America in pazienti con FA parossistica/persistente.<sup>301</sup>

*Associazione della digitale con Ca-antagonisti o beta-bloccanti*

L'associazione della digitale ai Ca-antagonisti o ai beta-bloccanti si rende necessaria al fine di potenziare l'effetto rallentante dei singoli farmaci e migliorare il controllo della frequenza ventricolare soprattutto durante sforzo. In confronti randomizzati, l'associazione tra Ca-antagonisti e digitale si è dimostrata significativamente superiore alla sola digitale nella riduzione della frequenza ventricolare a riposo, durante sforzo e nella media di 24 ore.<sup>621,623,625,627,633-637</sup> Risultati analoghi sono riportati in studi che hanno valutato la digitale associata ai beta-bloccanti in confronto alla sola digitale.<sup>628,629,631</sup> In un confronto intrapaziente, sono stati testati tra loro la digitale (0,25 mg/die), diltiazem (240 mg/die), atenololo (50 mg/die), l'associazione digitale-diltiazem e l'associazione digitale-atenololo.<sup>622</sup> La frequenza ventricolare media nelle 24 ore è stata 79 ± 16 b/min con digitale, 80 ± 15 b/min con diltiazem, 76 ± 12 b/min con atenololo, 67 ± 14 b/min con digitale-diltiazem e 65 ± 9 b/min con digitale-atenololo. La maggiore efficacia delle associazioni si è anche mantenuta durante sforzo a tutti i carichi di lavoro testati. Questi dati suggeriscono che le associazioni farmacologiche rappresentano la terapia ottimale per il controllo della risposta ventricolare durante fibrillazione atriale. Tuttavia, una particolare attenzione deve essere posta alla eventuale eccessiva riduzione della frequenza cardiaca provocata dall'associazione farmacologica attraverso un accurato

**TABELLA 21.**  
Raccomandazioni al controllo della frequenza ventricolare mediante farmaci.

Farmaco	Raccomandazione	Evidenza
<b>Pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra</b>		
Ca-antagonisti	I	B
Beta-bloccanti	I	B
Digitale + Ca-antagonisti o beta-bloccanti	IIa	B
Dronedarone	IIa	B
Digitale	IIb	B
Amiodarone	IIb	B
<b>Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra</b>		
Digitale	I	B
Digitale + Ca-antagonisti o beta-bloccanti	I	C
Amiodarone	IIa	B
Ca-antagonisti	IIa	C
Beta-bloccanti	IIa	C

monitoraggio dei sintomi e registrazioni Holter periodiche.

Le raccomandazioni al controllo della frequenza ventricolare mediante farmaci sono riassunte nella Tabella 21.

**Ablazione e stimolazione**

La terapia di ablazione e stimolazione (ablate and pace) per il controllo della frequenza ventricolare in pazienti con FA include due possibilità:

1. ablazione del giunto AV ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro;
2. ablazione del giunto AV e terapia di resincronizzazione cardiaca.

**Ablazione del giunto AV ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro**

L'ablazione del giunto AV con produzione di blocco AV e impianto di pacemaker (ablate and pace) è un trattamento ben stabilito per pazienti con FA non controllata dai farmaci antiaritmici.<sup>638</sup> Tuttavia è palliativa perché, a differenza di altre ablazioni considerate curative, come quelle della tachicardia nodale o atrio-ventricolare, essa agisce

solo attraverso il controllo della frequenza cardiaca e la regolarizzazione del ritmo ventricolare. I vantaggi e gli svantaggi di tale terapia rispetto ai farmaci sono elencati nella Tabella 22.

Per evitare l'elettrostimolazione permanente, si è tentato di controllare la frequenza cardiaca attraverso la modificazione mediante radiofrequenza delle proprietà del nodo AV senza indurre blocco AV completo (*modulazione AV*). Nonostante studi iniziali non controllati<sup>639,640</sup> avessero dato risultati incoraggianti, tuttavia due studi clinici randomizzati e controllati<sup>641,642</sup> di confronto degli effetti sulla performance cardiaca di ablate and pace e della modulazione del nodo AV in pazienti con scompenso cardiaco congestizio e FA non controllata parossistica o permanente 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>643,644</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>638</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%, con coinvolgimento quasi esclusivo di pazienti con grave scompenso cardiaco.<sup>638</sup>

### **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.

FA parossistica: uno studio non controllato<sup>645</sup> e due trial randomizzati e controllati<sup>646,647</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.

**TABELLA 22.**

**Vantaggi e svantaggi dell'ablazione transcatetere del giunto AV rispetto alla terapia farmacologica per il controllo della frequenza cardiaca.**

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

FA permanente: studi osservazionali di confronto intrapaziente<sup>648,649</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 del 30%-60% anche se, in uno studio controllato,<sup>650</sup> circa il 40% di tale effetto è stato attribuito a effetto placebo. Tali risultati sono stati confermati parzialmente in due trial randomizzati e controllati,<sup>612,651</sup> dove ablate and pace, confrontato in parallelo con il 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 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>648,650,652-654</sup> Anche la capacità da sforzo migliorò dopo ablazione.<sup>645,650,654</sup> In uno studio parallelo randomizzato controllato non si osservarono sostanziali modifiche dei parametri ecocardiografici e di capacità allo sforzo.<sup>651</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 FA. Questi criteri sono soddisfatti dal modo DDD(R). Il modo VVIR, adeguato durante la FA, è inadeguato durante il ritmo sinusale perché non mantiene il sincronismo AV e può causare sindrome da pacemaker.<sup>638</sup> L'ablazione con impianto di PM DDD(R) con cambio-modo automatico produce un miglioramento sintomatologico maggiore della modalità VVIR.<sup>647</sup> Il modo VVIR è preferito in pazienti con FA permanente

o con FA persistente ad alto rischio di sviluppare FA permanente dopo ablazione del giunto AV, cioè quelli con età > 75 anni o precedentemente sottoposti a cardioversione elettrica.<sup>655,656</sup>

### **Follow-up a lungo termine**

Alcuni dati sugli effetti a lungo termine suggeriscono un'alta frequenza di progressione verso la FA permanente a seguito di ablate and pace di forme inizialmente parossistiche o persistenti (circa 20% per anno).<sup>657</sup> A tutt'oggi non sembra che ablate and pace incrementi il rischio tromboembolico in pazienti con FA.<sup>658</sup> Pertanto, la terapia anticoagulante deve essere prescritta in accordo con le attuali Linee Guida. Infine, i risultati degli studi randomizzati e controllati<sup>646-648</sup> non mostrano un aumentato rischio di morte. Una metanalisi realizzata su 1073 pazienti da 16 studi "peer reviewed" mostrava una mortalità totale a un anno del 6,3% (95% CI, 5,5%-7,2%) e una mortalità per morte improvvisa a un anno del 2% (95% CI, 1,5%-2,6%). Questo era molto simile al 6,7% di mortalità totale e 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>659</sup> Quindi, è più probabile che l'outcome a distanza sia da attribuire al decorso naturale della malattia sottostante piuttosto che a un effetto avverso di ablate and pace. In un recente studio, Ozcan e collaboratori<sup>659</sup> hanno concluso che: 1) in assenza di cardiopatia, la sopravvivenza tra i pazienti con FA dopo ablate and pace è simile a quella della popolazione generale; 2) la sopravvivenza a lungo termine è simile sia per i pazienti sottoposti ad ablazione che per quelli in terapia farmacologica; 3) ablate and pace non interferisce sulla mortalità a lungo termine.

Contrariamente agli usuali eccellenti risultati, ablate and pace è inefficace in una minoranza di pazienti. Per la FA parossistica, questo si verificava nel 14% dei pazienti nello studio di Rosenqvist<sup>648</sup> e nel 7% dei casi in quello di Kamalvand.<sup>660</sup> Ci sono diverse possibili spiegazioni. Un'analisi attenta del follow-up dei pazienti ha suggerito che le recidive di FA erano solo parzialmente

responsabili della sintomatologia. È possibile che i sintomi fossero correlati al pacing DDD(R) o a inappropriata programmazione o all'effetto emodinamico sfavorevole dell'elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro. Inoltre, Weber e collaboratori<sup>661</sup> hanno trovato che una malattia psichiatrica spiega l'eziologia delle palpitazioni in quasi un terzo di tutti i pazienti. In casi di scompenso cardiaco congestizio, un deterioramento emodinamico precoce era osservato nel 7% dei casi di Vanderheiden<sup>662</sup> e nel 99% dei casi in uno studio di Twidale.<sup>663</sup> La presenza di rigurgito mitralico significativo prima dell'ablazione e 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>651</sup> è accettato che il pacing dall'apice del ventricolo destro non è ottimale perché determina una contrazione asincrona non fisiologica.<sup>664</sup> Questo indica che il miglioramento emodinamico della regolarizzazione del ritmo cardiaco è ostacolato dall'effetto sfavorevole di un pacing non fisiologico.

Le raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione del giunto AV ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro sono riassunte nella Tabella 23.

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

Occorre considerare due situazioni cliniche: terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) in pazienti candidati ad ablazione del giunto AV e ablazione del giunto AV in pazienti candidati a TRC.

#### ***TRC in pazienti candidati ad ablazione del giunto AV***

In pazienti che necessitano di controllo della risposta ventricolare mediante ablazione del giunto AV (vedi sezione precedente), l'aggiunta di TRC (upstream) è giustificata dal fatto che i benefici emodinamici derivanti dalla regolarizzazione del ritmo cardiaco possono essere parzialmente contrastati dagli effetti avversi della stimolazione non fisiologica del ventricolo destro.<sup>651,665</sup> Infatti,

durante stimolazione del ventricolo destro, la sequenza di attivazione ventricolare assomiglia a quella del blocco di branca sinistra, cioè il ventricolo destro è attivato prima del ventricolo sinistro (dissincronia interventricolare) e il setto interventricolare prima della parete libera del ventricolo sinistro (dissincronia intraventricolare). Si è visto che la stimolazione del ventricolo destro induce dissincronia del ventricolo sinistro sia in studi in acuto<sup>666</sup> che in cronico<sup>667</sup> in circa il 50% dei casi. Alcuni piccoli studi<sup>655,668</sup> inoltre, suggeriscono che il pacing biventricolare può esercitare un effetto emodinamico benefico additivo a quello della regolarizzazione del ritmo ventricolare ottenuta mediante ablazione del giunto AV. In sintesi, nei suddetti studi si osservò che l'ablazione del giunto AV associata al pacing del ventricolo destro fu in grado di aumentare la frazione di eiezione e di ridurre l'entità del rigurgito mitralico, ma che il pacing biventricolare raddoppiò tali effetti.

#### **TABELLA 23.**

#### **Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione del giunto AV ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro.**

##### **Indicazioni di Classe I**

1. Pazienti anziani con FA parossistica/persistente o FA permanente refrattaria alla terapia farmacologica, responsabile di sintomi severi (con compromissione significativa della qualità di vita), quando la strategia clinica preferibile sia il controllo della frequenza (livello di evidenza A).
2. Pazienti anziani affetti da malattia del nodo del seno tipo tachicardia-bradicardia, già portatori di pacemaker con episodi sintomatici frequenti di FA ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico (livello di evidenza C).

##### **Indicazioni di Classe IIa**

1. Pazienti anziani con FA parossistica/persistente o FA permanente responsabile di tachicardiomiopatia, quando la strategia clinica preferibile sia il controllo della frequenza (livello di evidenza B).

##### **Indicazioni di Classe IIb**

1. Pazienti anziani affetti da malattia del nodo del seno tipo tachicardia-bradicardia, con indicazione all'impianto di pacemaker ed episodi sintomatici frequenti di FA ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico, quando la strategia clinica preferibile sia il controllo della frequenza (livello di evidenza C).

Tre studi randomizzati,<sup>649,669,670</sup> per un totale di 347 pazienti, confrontarono i risultati clinici a breve termine della stimolazione biventricolare con quello della stimolazione del ventricolo destro. Individualmente questi trial non furono in grado di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo riguardo sopravvivenza, stroke, ricoveri, o riduzione dei costi. Il pacing biventricolare causò miglioramento significativo della frazione di eiezione e della capacità di sforzo in due studi. D'altra parte, l'upgrading a pacing biventricolare in quei pazienti che svilupparono scompenso cardiaco mesi o anni dopo ablazione del giunto AV e pacing del ventricolo destro risultò in un grande beneficio clinico in studi osservazionali non controllati.<sup>671,672</sup> Per esempio, Leon e collaboratori<sup>671</sup> aggiunsero la stimolazione biventricolare a 20 pazienti che erano diventati gravemente sintomatici 17 mesi dopo l'ablazione del giunto AV ottenendo un miglioramento della classe NYHA del 29%, del punteggio del questionario Minnesota LHFQ del 33% e una riduzione dei ricoveri dell'81%. Risultati simili furono ottenuti da Valls-Bernault e collaboratori.<sup>672</sup> In conclusione, i dati a disposizione non permettono nessuna conclusione definitiva e sono necessari i risultati di trial clinici di maggiori dimensioni con lungo follow-up.

#### ABLAZIONE DEL GIUNTO AV IN PAZIENTI CANDIDATI A TRC

Nei pazienti con scompenso cardiaco che hanno indicazione a TRC, la regolarizzazione del ritmo ventricolare mediante ablazione del giunto AV permette di ottimizzare la stimolazione biventricolare.

I grandi trial sulla TRC non hanno incluso i pazienti con FA. Una possibile spiegazione deriva dal fatto che la FA riduce potenzialmente i vantaggi offerti dalla TRC. Anzitutto viene persa la possibilità di una resincronizzazione AV e quindi i benefici che possono derivare dall'allungamento della fase di riempimento diastolico, potendo quindi essere solo corretta la dissincronia intra- e interventricolare. In secondo luogo, l'efficacia della TRC può essere compro-

messa dalla presenza di una elevata frequenza cardiaca intrinseca che rende incompleta la stimolazione biventricolare. In un piccolo studio con controllo Holter<sup>673</sup> soltanto il 47% dei pazienti ebbe stimolazione biventricolare completa in > 90% dei battiti, avendo gli altri pazienti battiti di fusione (16% dei battiti) e pseudo-fusione (24% dei battiti); i pazienti con cattura completa risposero clinicamente meglio alla TRC (responder 86% vs. 67%,  $p = 0,03$ ). L'ablazione del nodo AV è la migliore soluzione per permettere un completo controllo della frequenza cardiaca e, nello stesso tempo, per ottenere un ritmo ventricolare regolare. Inoltre, tale procedura offre il vantaggio, ancora più rilevante, di garantire una effettiva TRC mediante una stimolazione biventricolare costante.

Gasparini e collaboratori<sup>674</sup> hanno confrontato l'efficacia della stimolazione biventricolare in 48 pazienti con FA permanente non sottoposti ad ablazione del giunto AV perché la frequenza ventricolare era apparentemente ben controllata dai farmaci (> 85% dei battiti erano stimolati in modo biventricolare) con 114 pazienti che avevano, invece, eseguito stimolazione biventricolare dopo ablazione del giunto AV. Durante i 4 anni successivi di follow-up, miglioramento della frazione di eiezione, rimodellamento inverso e aumento della capacità di sforzo furono osservati solo nei pazienti sottoposti ad ablazione. Il miglioramento osservato fu di entità simile a quello osservato nei pazienti in ritmo sinusale. Analogamente, nello studio di Ferreira e collaboratori<sup>675</sup> la percentuale di pazienti responder (52%) era significativamente minore nei pazienti con FA non sottoposti ad ablazione del giunto AV che nei pazienti sottoposti ad ablazione (85%) o a quelli in ritmo sinusale (79%). In effetti Koplan e collaboratori<sup>676</sup> hanno dimostrato che l'efficacia clinica della TRC è proporzionale alla percentuale di stimolazione biventricolare raggiunta. I pazienti che avevano dal 93% al 100% dei loro battiti stimolati in biventricolare ebbero una riduzione del 44% del rischio di eventi nel follow-up in confronto ai pazienti che avevano dallo 0% al 92% di stimolazione biventricolare

( $p < 0,001$ ). I pazienti con storia di tachiaritmia avevano maggiori probabilità di avere  $< 92\%$  dei battiti stimolati in biventricolare.

Non mancano, tuttavia, studi in cui gli effetti favorevoli della TRC sono emersi anche in assenza dell'ablazione del giunto AV. Alcuni autori<sup>677,678</sup> hanno riportato analoghi risultati in termini di mortalità e capacità funzionale nei pazienti con FA rispetto a quelli in ritmo sinusale non sottoposti ad ablazione del giunto AV. In uno studio multicentrico<sup>679</sup> non vi erano differenze in termini di capacità funzionale e rimodellamento ventricolare tra i pazienti sottoposti e quelli non sottoposti ad ablazione del giunto AV durante TRC.

In conclusione, pur in assenza di studi controllati conclusivi, i presupposti della fisiopatologia e i risultati clinici suggeriscono che l'ablazione del giunto AV è utile per ottenere buoni risultati clinici in tutti i casi in cui la frequenza intrinseca impedisce la stimolazione biventricolare costante.

Le raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione del giunto AV e TRC sono riassunte nella Tabella 24.

## Terapia antitrombotica per la prevenzione delle tromboembolie

### Il rischio tromboembolico nella FA

La FA comporta un aumento del rischio di morte di 1,5-1,9 volte, prevalentemente a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici e indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari.<sup>102</sup> In oltre il 70% dei casi gli emboli, a partenza da trombosi dell'atrio sinistro o dell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a stroke di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti.<sup>680</sup> Il rischio di stroke non è tuttavia uniforme, variando ampiamente dallo 0,4% al 12% per anno, a seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente. Pertanto è importante una corretta valutazione del profilo

### TABELLA 24.

#### Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione del giunto AV e TRC.

##### Indicazioni di Classe IIa

1. In pazienti anziani con FA parossistica/persistente/permanente refrattaria alla terapia farmacologica, responsabile di sintomi severi (con compromissione significativa della qualità di vita) e disfunzione ventricolare sinistra, in cui vi sia indicazione a regolarizzazione della frequenza cardiaca mediante ablazione del giunto AV, la TRC può essere indicata per prevenire la dissincronia ventricolare causata dalla stimolazione dall'apice del ventricolo destro (livello di evidenza B).
2. In pazienti con scompenso cardiaco refrattario, in cui vi sia indicazione a TRC con o senza aggiunta di defibrillatore, l'ablazione del giunto AV è indicata quando il ritmo intrinseco, nonostante terapia ottimizzata, impedisce una stimolazione biventricolare costante (livello di evidenza B).

di rischio tromboembolico dei pazienti con FA ai fini delle scelte terapeutiche.

### Stratificazione del rischio tromboembolico

Un'accurata stratificazione del rischio tromboembolico costituisce il primo step per la scelta della terapia antitrombotica nel singolo paziente, limitando la terapia anticoagulante ai soggetti a effettivo rischio elevato. Può essere realizzata sulla base di fattori di rischio clinici ed ecocardiografici, identificati in numerosi studi che hanno arruolato pazienti affetti da FA non valvolare.<sup>680-682</sup>

Attualmente per la stima del rischio tromboembolico vengono applicati diversi sistemi a punteggio, tra cui l'AFI, lo SPAF, il CHADS<sub>2</sub> (Tabella 25A) e il Framingham Risk Score, elaborati sull'esperienza di grandi trial e ampi registri.<sup>680,683,684</sup> I fattori clinici indipendenti di rischio tromboembolico maggiormente riconosciuti e comuni a tutti i suddetti sistemi a punteggio sono: età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica, protesi valvolari, pregresso stroke/TIA. Tali fattori, distinti in maggiori e minori, vengono sommati e, in relazione al punteggio ottenuto, viene raccomandata la terapia



anticoagulante orale (TAO) o quella antiaggregante piastrinica.

Di recente il Working Group dello Stroke Risk in Atrial Fibrillation ha confrontato dodici schemi per la stratificazione del rischio tromboembolico pubblicati in letteratura dal 1995 al 2006. La percentuale di soggetti ad alto rischio di stroke è risultata variare dal 20 all'80% con conseguenti notevoli ripercussioni cliniche.<sup>685</sup> Si evince pertanto che la stratificazione del rischio tromboembolico non sia standardizzata e necessita di ulteriori approfondimenti. Una spiegazione potrebbe derivare dal fatto che tra i fattori di rischio considerati nei sistemi a punteggio, solo alcuni sono stati validati come predittori indipendenti di stroke (età avanzata, ipertensione arteriosa, diabete mellito e precedenti eventi tromboembolici).<sup>686</sup>

Sono stati recentemente pubblicati in letteratura alcuni lavori che hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra il rischio tromboembolico e la durata degli episodi della FA, essendo il rischio tre volte maggiore in caso di FA della durata di più di 12 ore.<sup>83</sup>

Inoltre è stata documentata un'accuratezza maggiore nella stratificazione del rischio tromboembolico correlando il CHADS<sub>2</sub> Risk Score con la

ricorrenza e la durata della FA.<sup>92</sup> In particolare attraverso il monitoraggio quotidiano mediante ECG Holter, è stato rilevato che l'assenza di episodi ricorrenti di FA in concomitanza di un CHADS<sub>2</sub> Risk Score ≤ 2 o la presenza di parossismi di FA della durata di 5 minuti in associazione a un CHADS<sub>2</sub> Risk Score ≤ 1 è garante di una bassissima incidenza di fenomeni tromboembolici, rispetto a episodi di FA della durata di più di 24 ore unitamente a un CHADS<sub>2</sub> Risk Score = 0 (0,8% vs. 5%). Da questo lavoro deriverebbe quindi la rilevante ripercussione clinica di non candidare alla TAO i pazienti a basso rischio tromboembolico, non esponendoli in tal modo a una maggior incidenza di eventi emorragici. Inoltre, è stato da poco pubblicato in letteratura il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score, elaborazione del CHADS<sub>2</sub> Risk Score, che stratifica in maniera più accurata i pazienti a rischio tromboembolico intermedio-basso, i quali peraltro costituiscono la maggioranza (circa 60%) dei soggetti affetti da FA non valvolare.<sup>115</sup> Con l'aggiunta nel sistema a punteggio di altri fattori clinici di rischio tromboembolico (precedentemente chiamati minori), quali età compresa tra 65 e 74 anni, precedenti vascolari anamnestici e sesso femminile (Tabella 25B), un numero consistentemente maggiore

**TABELLA 25A.**  
**CHADS<sub>2</sub> Risk Score.**

Fattori di rischio tromboembolico		Punteggio	
Scompenso cardiaco		1	
Ipertensione arteriosa sistemica		1	
Età ≥ 75 anni		1	
Diabete mellito		1	
Precedente stroke/TIA		2	

CHADS <sub>2</sub> Risk Score	Rischio stroke annuo (%)	CHADS <sub>2</sub> livello di rischio	TAO raccomandata
0	1,9	Basso	No
1	2,8	Moderato	Sì, in alternativa ad Aspirina
2	4,0	Moderato/alto	Sì
3	5,9	Alto	Sì
4	8,5	Alto	Sì
5	12,5	Alto	Sì
6	18,2	Alto	Sì

TAO = terapia anticoagulante orale.

**TABELLA 25B.**  
**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Risk Score.**

Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio attribuito a singolo fattore	Punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc complessivo	Rischio stroke annuo rapportato al punteggio complessivo
		0	0%
<b>C</b> Scompenso cardiaco congestizio/disfunzione ventricolare sinistra ( $\leq 40\%$ )	1	1	1,3%
<b>H</b> Ipertensione	1	2	2,2%
<b>A<sub>2</sub></b> Età $\geq 75$	2	3	3,2%
<b>D</b> Diabete mellito	1	4	4,0%
<b>S<sub>2</sub></b> Stroke/TIA/Tromboembolismo	2	5	6,7%
<b>V</b> Malattia vascolare – coronaropatia, pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica	1	6	9,8%
<b>A</b> Età 65-74	1	7	9,6%
<b>Sc</b> Sesso femminile	1	8	6,7%
		9	15,2%

Il punteggio può variare da un minimo di 0, in assenza di fattori di rischio tromboembolico a un massimo di 9, in presenza di tutti i fattori di rischio tromboembolico. Un punteggio  $\geq 2$  configura un rischio alto, un punteggio = 1 un rischio intermedio e un punteggio = 0 un rischio basso.

di pazienti (circa il 75% vs. il 10% riportato in altri algoritmi) risulta avere uno score di rischio tromboembolico elevato ( $\geq 2$ ) ed è quindi da candidare alla TAO. Al contrario i pazienti effettivamente a basso rischio tromboembolico costituiscono soltanto circa il 9%.

Le più recenti linee guida europee e americane della FA<sup>2,680</sup> raccomandano la terapia anticoagulante con warfarin nei soggetti con un fattore di rischio elevato (precedente stroke/TIA/embolia sistemica, stenosi mitralica, protesi valvolare) o con almeno due fattori di rischio moderato (età  $\geq 75$  anni, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito, frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 35\%$ ). Nei restanti casi può essere prescritta a discrezione in alternativa alla TAO la terapia antiaggregante con Aspirina.

I marker ecocardiografici di rischio tromboembolico segnalati in letteratura vengono meglio indagati mediante l'utilizzo dell'ecocardiografia transesofagea.<sup>145,680,687</sup> In particolare, il riscontro di trombi o di effetto econtrastografico spontaneo

in atrio sinistro o in auricola sinistra, di disfunzione auricolare sinistra con bassa velocità di contrazione ( $< 20$  cm/sec), nonché di placche aortiche complicate è indice di elevato rischio tromboembolico.<sup>145,687</sup> Il valore predittivo di questi marker è stato validato in due ampi studi, lo SPAF III<sup>688</sup> e il FASTER.<sup>689</sup>

### 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 FA non valvolare.<sup>690</sup>

#### Terapia anticoagulante orale "dose-adjusted"

L'efficacia della TAO nella prevenzione dello stroke e delle tromboembolie sistemiche è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria. La metanalisi di tali trial, cinque di prevenzione primaria (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF I,

SPINAF)<sup>110,691-694</sup> e uno di prevenzione secondaria (EAFT),<sup>695</sup> che hanno incluso complessivamente 2900 pazienti affetti da FA non valvolare, ha documentato che 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 e dell'8,4% per anno per la prevenzione secondaria, con rischio emorragico associato complessivamente basso. L'incidenza annuale di emorragie maggiori è stata infatti 1,3% nei pazienti trattati con warfarin (vs. 1,0% nei soggetti del gruppo placebo o controllo e 1,0% nei pazienti trattati con Aspirina).<sup>696</sup> Purtroppo è noto che i pazienti arruolati nei trial clinici non rispecchiano il mondo reale, in quanto accuratamente selezionati (solo il 7%-39% dei pazienti inizialmente considerati, viene effettivamente arruolato) e seguiti con follow-up ravvicinati. Pertanto è altamente probabile che il rischio emorragico secondario alla TAO sia maggiore, anche perché influenzato non solo dal trattamento stesso, ma maggiormente da fattori intrinseci del paziente, quali età avanzata, scarsa compliance alla terapia e comorbidità rilevanti (ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia medica, precedenti stroke/TIA, neoplasie, cadute ricorrenti, sanguinamenti gastrointestinali, insufficienza renale).<sup>696</sup> I fattori intrinseci al trattamento stesso, sono l'intensità e la variabilità di scoagulazione, l'adeguatezza dei follow-up e il tipo di monitoraggio della terapia, nonché l'interferenza farmacologica con altre terapie intercorrenti. Esiste, inoltre una forte relazione tra 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, quando l'incidenza di sanguinamenti si stabilizza.<sup>696</sup> Questo problema è particolarmente rilevante negli anziani dove la TAO spesso slatentizza lesioni ad alto rischio emorragico misconosciute o occulte e dove il controllo della TAO all'inizio del trattamento può essere scarso. Attualmente per selezionare al meglio i pazienti da candidare alla TAO sono

**TABELLA 26.**  
**HAS-BLED Risk Score.**

Fattori di rischio emorragico		Punteggio Massimo 9 punti
<b>H</b>	Hypertension/Ipertensione	1
<b>A</b>	Abnormal renal and liver function/Anormale funzione renale ed epatica (1 punto ciascuno)	1 o 2
<b>S</b>	Stroke/Stroke	1
<b>B</b>	Bleeding/Emorragia pregressa	1
<b>L</b>	Labile INR/INR labile	1
<b>E</b>	Elderly/età avanzata (> 65 anni)	1
<b>D</b>	Drugs or alcohol/Farmaci o alcol (1 punto ciascuno)	1 o 2

stati pubblicati sistemi a punteggio per la stima del rischio emorragico, come l'HAS-BLED Risk Score<sup>697</sup> (Tabella 26).

Una terapia anticoagulante orale a bassa dose con ridotta intensità di scoagulazione è stata ampiamente dimostrata essere inefficace (SPAF III, MIWAF e AFASAK II).<sup>698-700</sup> In particolare lo studio SPAF III<sup>698</sup> ha confrontato warfarin a basse dosi con range INR 1,2-1,5 in associazione ad Aspirina (325 mg/die) con warfarin "dose-adjusted". Lo studio è stato interrotto precocemente poiché l'incidenza annuale di stroke ed embolie sistemiche è risultata molto più bassa (1,9% per anno) con warfarin a dosi adeguate (range INR 2,0-3,0) rispetto alla terapia di associazione (7,9% per anno). Nello studio AFASAK II<sup>700</sup> è stato effettuato un confronto tra warfarin a mini-dosi fisse (1,25 mg/die), warfarin a mini-dosi fisse (1,25 mg/die) in aggiunta ad Aspirina (300 mg/die), Aspirina (300 mg/die) e warfarin a dosi adeguate con range INR 2,0-3,0 in una coorte di 677 pazienti affetti da FA non valvolare. L'incidenza cumulativa di eventi primari a un anno è stata 5,8% nei pazienti trattati con warfarin a mini-dosi fisse, 7,2% nel gruppo warfarin in associazione ad Aspirina, 3,6% nel gruppo Aspirina e 2,8% nel gruppo warfarin "dose-adjusted", confermando la netta superiorità di warfarin a dosi adeguate (range INR 2-3) rispetto alle altre strategie terapeutiche. Infine,

L'inefficacia di warfarin a basse dosi (INR 1,1-1,6) è stata documentata anche nello studio PATAF,<sup>701</sup> effettuato in un sottogruppo di pazienti con FA e controindicazioni alla TAO "dose-adjusted". Nello studio ACTIVE W invece è stata testata l'associazione clopidogrel e Aspirina in confronto a warfarin, con dimostrazione di netta inferiorità della doppia antiaggregazione piastrinica.<sup>702</sup> Infine, anche la strategia del controllo del ritmo, mediante cardioversione e profilassi antiaritmica della FA, ha dimostrato di non garantire una protezione tromboembolica sufficiente qualora non sia accompagnata dalla TAO, come evidenziato nello studio AFFIRM,<sup>103</sup> e da una metanalisi di tutti i trial randomizzati di confronto tra controllo della frequenza e controllo del ritmo.<sup>703</sup> Soltanto lo studio ATHENA ha di recente documentato in pazienti affetti da FA parossistica o persistente una significativa riduzione dell'incidenza di stroke con l'impiego di dronedarone, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di TAO.<sup>304</sup>

### Terapia antiaggregante piastrinica

Il temuto rischio emorragico della TAO a dosi piene (range INR 2-3), soprattutto nei pazienti più anziani, e la sostanziale inefficacia di warfarin a basse dosi, hanno giustificato l'interesse degli studi sui farmaci antiaggreganti.

*Aspirina confrontata con placebo.* L'efficacia dell'Aspirina nella prevenzione dello stroke nei pazienti affetti da FA è complessivamente modesta e controversa. Sei trial (AFASAK, SPAF I, EAFT, LASAF, UK TIA e ESFS II)<sup>110,691,695,704-706</sup> hanno confrontato l'Aspirina (a dosaggio compreso tra 50-1300 mg/die) con il placebo. La metanalisi di tali studi ha dimostrato che l'Aspirina riduce l'incidenza di stroke del 22% (95% CI, 2%-38%). Sebbene tutti i trial abbiano evidenziato una tendenza a una riduzione del rischio di stroke con l'Aspirina, questo è risultato significativo solo nello studio SPAF I.<sup>110</sup> Inoltre, considerando 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>707</sup> Infine, un'analisi eseguita nell'ambito dello studio SPAF I ha dimostrato che l'efficacia preventiva dell'Aspirina è diversa a seconda del tipo di stroke,<sup>680</sup> in quanto in questo trial 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 con Aspirina a seconda del differente meccanismo fisiopatologico dello stroke spiega in parte i risultati controversi ottenuti nei trial clinici ed è da considerare per la scelta della miglior profilassi antitrombotica nel singolo paziente.

*Aspirina confrontata con la terapia anticoagulante orale.* Un confronto diretto tra TAO a dosi adeguate (range INR 2-3) e Aspirina è stato condotto in cinque trial randomizzati (AFASAK, EAFT, AFASAK II, PATAF, SPAF II)<sup>691,695,700,701,706</sup> che hanno arruolato 2837 pazienti con un totale di 205 stroke, durante un follow-up medio di 2,2 anni. Considerando soltanto gli stroke ischemici, warfarin "dose-adjusted" ha ridotto il rischio relativo di stroke del 46% (95% CI, 27%-60%) rispetto all'Aspirina.<sup>708</sup>

### Nuovi anticoagulanti orali

In considerazione della scarsa maneggevolezza di warfarin (ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, interazioni farmacologiche multiple, ampie fluttuazioni dell'INR) negli ultimi anni sono stati studiati nei pazienti con FA altri farmaci anticoagulanti orali quali ximelagatran e dabigatran (inibitori diretti orali della trombina), rivaroxaban, edoxaban, apixaban e betrixaban (inibitori orali del fattore Xa), che non necessitano di monitoraggio dell'INR.

Gli studi SPORTIF III e SPORTIF V, nonostante la dimostrazione di non inferiorità di ximelagatran rispetto a warfarin (range INR 2-3), hanno avuto esito negativo per eccesso di epatotossicità del farmaco.<sup>709,710</sup>

Nello studio RELY<sup>711</sup> sono stati arruolati 18.000 soggetti affetti da FA non valvolare, trattati con

dabigatran 110 mg o 150 mg in duplice somministrazione giornaliera. Lo studio costituisce la prima dimostrazione di un'alternativa efficace, sicura e maneggevole, avendo documentato la non inferiorità di dabigatran 110 mg rispetto a warfarin con un'incidenza più bassa di emorragie maggiori e la superiorità di dabigatran 150 mg rispetto a warfarin con un'incidenza sovrapponibile di emorragie maggiori. Inoltre, un dato altrettanto importante è la sovrapponibilità dei risultati del confronto di dabigatran con warfarin nei pazienti "warfarin-naive" e in quelli "warfarin-experienced".

Entro un paio di anni saranno disponibili anche i risultati di altri trial, che stanno testando, sempre con l'obiettivo di non inferiorità nei confronti di warfarin gli inibitori orali del fattore Xa.

### **Scelta del trattamento antitrombotico**

Dal momento che la TAO è più efficace della terapia antiaggregante piastrinica, ma si associa a un maggior rischio emorragico e a numerose difficoltà logistiche, la scelta del trattamento antitrombotico più opportuno deve essere basata principalmente su tre criteri:

1. la stratificazione del rischio tromboembolico;
2. la qualità della TAO attuabile;
3. il rischio emorragico del singolo paziente.<sup>680,682</sup>

Inoltre, è sempre opportuno condividere con il paziente la scelta della strategia terapeutica e del rapporto rischio-beneficio. Quest'ultimo punto è particolarmente rilevante nei casi con indicazioni poco chiare o nei pazienti anziani dove la scarsa compliance alla terapia spesso ne condiziona la scelta.<sup>712</sup>

La stratificazione del rischio tromboembolico costituisce il punto iniziale e cruciale per la scelta tra la TAO e la terapia antiaggregante piastrinica. L'anamnesi e la valutazione clinica, integrate dall'ecocardiografia transtoracica, sono sufficienti per stratificare il rischio tromboembolico nella maggioranza dei pazienti con FA.<sup>680,682</sup>

La disponibilità di un monitoraggio di elevata qualità della TAO rappresenta l'elemento

fondamentale per ridurre al minimo il rischio emorragico e ottenere il massimo dei risultati.<sup>680</sup> Una gestione coordinata della TAO, come quello attuata 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 di 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*) e offre risultati significativamente superiori.<sup>713-716</sup>

Il rischio emorragico connesso alla TAO nel singolo paziente è il terzo elemento da considerare nella scelta. Le emorragie maggiori o minori sono infatti la complicanza più importante della TAO e in particolare il rischio di emorragia cerebrale risulta aumentato di 7-10 volte.

Attualmente, le linee guida europee e americane<sup>2,680</sup> raccomandano nei pazienti ad alto rischio la TAO con warfarin (range INR 2-3) e nei pazienti a basso rischio l'Aspirina (81-325 mg/die). Nei pazienti a rischio intermedio la scelta tra la TAO e l'Aspirina è discrezionale e deve essere basata sulla stima del rischio emorragico individuale e sulla fattibilità di un monitoraggio sicuro della TAO (Tabella 27).

Nei pazienti in cui un rischio emorragico elevato controindichi la TAO, può essere utilizzata come profilassi tromboembolica della FA l'associazione clopidogrel-ASA, unica strategia attualmente disponibile, sebbene lo studio ACTIVE W ne abbia documentato l'inferiorità rispetto a warfarin e un'incidenza di emorragie doppia rispetto all'ASA.<sup>702,717</sup>

### **Profilassi antitrombotica in corso di cardioversione elettrica/farmacologica**

L'embolia sistemica rappresenta la complicanza più grave della CVE, cardioversione farmaco-

**TABELLA 27.**  
**Raccomandazioni per la terapia**  
**antitrombotica.**

	<b>Terapia antitrombotica raccomandata</b>	<b>Classe e livelli di evidenza</b>
FA con CHADS <sub>2</sub> Risk Score 0	Terapia antiaggregante: • ASA 81-325 mg/die	I B
FA con CHADS <sub>2</sub> Risk Score 1	Terapia anticoagulante orale: • dicumarolici (INR 2-3) • dabigatran	I B IIa B
	oppure Terapia antiaggregante: • ASA 81-325 mg/die	I B
FA con CHADS <sub>2</sub> Risk Score ≥ 2	Terapia anticoagulante orale: • dicumarolici (INR 2-3) • dabigatran	I A IIa B

logica o spontanea della FA, ed è dovuta alla mobilizzazione di emboli da trombi atriali.<sup>680</sup> Studi osservazionali effettuati nei primi anni Sessanta hanno infatti documentato un'incidenza del 5,3% di embolia sistemica in caso di CVE effettuata in assenza di TAO, e dello 0,8% nei casi di ripristino del ritmo sinusale in TAO.<sup>247,680</sup> È pertanto attualmente raccomandato l'utilizzo della TAO "dose-adjusted" (range INR 2-3) prima della CVE in considerazione del fatto che nella maggior parte dei casi i trombi atriali si formano ed embolizzano nelle prime 72 ore dalla procedura. Questo fenomeno è stato confermato con l'applicazione dell'ecocardiografia transesofagea, che ha dimostrato come la somministrazione della TAO per almeno tre settimane prima della CVE possa facilitare la risoluzione del trombo endocavitario o comunque ne possa favorire l'adesione-organizzazione sulle pareti atriali.<sup>680</sup> Inoltre, gli stessi studi osservazionali hanno dimostrato che anche il periodo immediatamente successivo alla CVE (quattro settimane) è a rischio per la formazione di trombi atriali, in seguito alla disfunzione contrattile atriale.<sup>718,719</sup> Pertanto si raccomanda di proseguire dopo il ripristino del ritmo sinusale la TAO per almeno un mese, da continuare

indefinitamente in caso di elevato profilo di rischio tromboembolico (CHADS<sub>2</sub> Risk Score ≥ 2), anche in considerazione delle frequenti recidive asintomatiche della FA.

Quando la FA data più di 48 ore dall'insorgenza, in alternativa a un'adeguata profilassi tromboembolica con la TAO per la durata di tre settimane, può essere attuata una strategia eco-guidata. Infatti, mediante l'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo, escludendo formazioni trombotiche endocavitari o elementi pretrombotici in atrio e in auricola sinistra, si può procedere a CVE in associazione a infusione di eparina non frazionata con un target PTT di 60 sec (range 50-70). Lo studio randomizzato ACUTE, confrontando queste due strategie non ha rilevato alcuna differenza.<sup>720</sup> Nel caso in cui l'ecocardiogramma transesofageo sia positivo per fenomeni trombotici, la cardioversione deve essere procrastinata e la TAO continuata a tempo indeterminato. Prima di un ulteriore tentativo di ripristino del ritmo sinusale, deve comunque essere ripetuto un controllo ecocardiografico transesofageo.

Nei casi in cui la FA sia insorta da meno di 48 ore, l'atteggiamento abituale è rappresentato dall'immediata CVE senza effettuare preliminarmente un ecocardiogramma transesofageo o un periodo prolungato di TAO periprocedurale.<sup>680</sup> Tuttavia, dal momento che alcuni studi hanno segnalato la possibilità di formazione di trombi in soggetti con FA insorta da meno di 48 ore (13% dei casi) e in considerazione del fatto che sia durante la CVE che nel periodo immediatamente successivo si possono formare trombi atriali, solitamente la CVE viene effettuata contemporaneamente all'infusione di eparina non frazionata (target PTT di 60 sec, range 50-70) o alla somministrazione sottocute di eparina a basso peso molecolare a dosi piene.<sup>680,721</sup> L'ecocardiogramma transesofageo viene riservato soltanto ai pazienti a elevato rischio di trombosi atriale (ad esempio anziani o con precedenti episodi FA).

Per la cardioversione del flutter atriale valgono sostanzialmente le stesse regole di profilassi tromboembolica della FA (Tabella 28).

**TABELLA 28.**  
**Raccomandazioni per la terapia antitrombotica in corso di cardioversione elettrica/farmacologica.**

	<b>Terapia antitrombotica raccomandata</b>	<b>Classe e livelli di evidenza</b>
FA insorta < 48 ore	Cardioversione senza anticoagulazione	Ila C
FA insorta ≥ 48 ore o non databile per insorgenza	Terapia anticoagulante orale per 3 settimane pre-cardioversione e per 4 settimane post-cardioversione (indefinitamente in caso di CHADS <sub>2</sub> ≥ 2)	I B
FA insorta ≥ 48 ore o non databile per insorgenza	Strategia eco-guidata, seguita da terapia anticoagulante orale per 4 settimane post-cardioversione (indefinitamente in caso di CHADS <sub>2</sub> ≥ 2)	I B

### **Profilassi antitrombotica dopo ablazione transcatetere**

L'ablazione transcatetere pur essendo considerata un trattamento risolutivo della FA, è gravata da una non piccola percentuale di recidive sintomatiche e asintomatiche.<sup>3,144</sup> Inoltre, è da sottolineare il fatto che il rischio tromboembolico è maggiore nei pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere rispetto a quelli sottoposti a semplice cardioversione, in quanto la radiofrequenza danneggia estese aree di endocardio atriale, favorendo in tal modo la formazione di trombi. Pertanto, rimane aperto il problema della durata della TAO post-procedurale. Le linee guida<sup>3,144</sup> in tal senso non specificano raccomandazioni particolari, se non quella di continuare la TAO nei pazienti ad alto rischio tromboembolico per un periodo prolungato/indefinito fino a dimostrazione di assenza di parossismi di FA.

In un recente studio non randomizzato è stata confrontata la sicurezza della sospensione vs. il proseguimento della TAO a 3-6 mesi dalla procedura di ablazione su un'ampia casistica di oltre 3000 pazienti.<sup>512</sup> Al termine di un follow-up della durata di circa due anni non sono emerse differenze statisticamente significative nella frequenza degli eventi tromboembolici (0,07% nei soggetti non trattati vs. 0,45% nei soggetti trattati con TAO) nei due gruppi di pazienti, sovrapponibili per CHADS<sub>2</sub> Risk Score. Al contrario, si sono verificati 13 casi (2%) di emorragie maggiori nel gruppo in TAO vs. 1 caso (0,04%) nel gruppo non sottoposto a terapia anticoagu-

lante orale ( $p < 0,0001$ ). Tale evidenza costituisce la premessa per la possibile sospensione della TAO dopo 3-6 mesi da procedura di ablazione, purché in presenza di documentata attività meccanica atriale e in assenza di recidive di FA sintomatiche/asintomatiche a un monitoraggio prolungato. Studi osservazionali precedenti su un numero più limitato di pazienti avevano già suggerito una tale possibilità.<sup>488,722,723</sup> Sono comunque necessarie ulteriori conferme mediante trial clinici randomizzati di ampie dimensioni.<sup>724</sup>

### **Profilassi antitrombotica dopo stenting coronarico**

Approssimativamente il 70-80% dei pazienti affetti da FA ha indicazione alla TAO a lungo termine, e tra questi il 20-30% ha una coronaropatia associata. Nella pratica clinica è pertanto divenuto frequente trattare tali pazienti con angioplastica coronarica con impianto di stent (PCI-S), con successiva necessità di doppia terapia antiaggregante piastrinica (ASA e tienopiridina: ticlopidina o clopidogrel) per un periodo variabile, compreso tra 1 e 12 mesi a seconda del tipo di stent utilizzato.<sup>725</sup>

Il trattamento antitrombotico ottimale in tale sottogruppo di pazienti non è noto, data l'assenza di consistenti dati evidence based, e una notevole variabilità nelle strategie adottate è stata di recente riportata.<sup>726</sup> In attesa che studi clinici e registri di ampie dimensioni producano l'evidenza necessaria alla gestione ottimale di questa problematica, le strategie antitromboti-

che da impiegare attualmente dopo PCI-S nei pazienti con indicazioni a TAO vanno in parte derivate da casistiche di piccole dimensioni, non controllate e analizzate retrospettivamente.<sup>727-734</sup> Di conseguenza, le raccomandazioni derivano da consensi di esperti.<sup>735</sup> Poiché la duplice antiaggregazione piastrinica è meno efficace della TAO nelle condizioni in cui quest'ultima è indicata<sup>702</sup> e la TAO (anche associata ad Aspirina) è inferiore alla duplice antiaggregazione piastrinica nella prevenzione degli eventi cardiaci avversi dopo PCI-S<sup>736</sup> la combinazione di TAO e duplice antiaggregazione piastrinica costituisce la strategia più razionale nei pazienti sottoposti a PCI-S e/o con sindrome coronarica acuta, nei quali coesiste un'indicazione all'anticoagulazione a lungo termine.

La triplice terapia, tuttavia, viene generalmente considerata a rischio elevato di complicanze emorragiche (incidenza compresa tra 0 e 21% nelle varie casistiche).

In generale, una durata di trattamento con TAO e duplice antiaggregazione piastrinica limitato a 1 mese (in caso di impianto di stent non medicato) appare associata a una minore incidenza di sanguinamenti maggiori (< 5%) rispetto a durate di 12 mesi (> 10%) (nei casi di impianto di stent medicato).

D'altra parte il rischio tromboembolico dopo sospensione della TAO per la FA risulta compreso tra 1 e 7%/anno. Pertanto nei pazienti a rischio tromboembolico basso è adeguata la semplice sospensione pre-procedurale della TAO e la sua sostituzione con la duplice antiaggregazione piastrinica.<sup>737</sup> Appare peraltro ragionevole evitare, per quanto possibile, l'impianto di stent medicati per i quali viene attualmente raccomandato un periodo di duplice antiaggregazione piastrinica protratto (almeno 12 mesi)<sup>738</sup> anziché di un solo mese, come prescritto in caso di impianto di stent non medicato.

Nei casi a rischio tromboembolico medio-elevato, la prosecuzione dell'anticoagulazione è essenziale, e pertanto si raccomanda la triplice terapia con ASA, tienopiridina e TAO per l'intero tempo previsto per la riendotelizzazione dello stent.

In seguito, il trattamento antitrombotico a lungo termine da raccomandare nei pazienti con indicazione a TAO per FA e sottoposti a PCI-S è rappresentato dall'associazione di TAO a moderata intensità (INR 2-3) e ASA 75-100 mg/die o clopidogrel 75 mg/die, indipendentemente dal rischio tromboembolico.<sup>735</sup>

### **Gestione perioperatoria della terapia anticoagulante orale**

In occasione di interventi chirurgici o manovre invasive l'interruzione della TAO può aumentare il rischio tromboembolico, mentre la sua continuazione può aumentare il rischio di emorragie.

La scelta della strategia più idonea dipende dal rischio tromboembolico inerente alle diverse situazioni cliniche, per le quali è stata prescritta la TAO, e dal rischio tromboembolico specifico del paziente, nonché dal rischio emorragico legato alla TAO perioperatoria, al tipo e sede di intervento, alle comorbidità associate (epatopatia, nefropatia), all'assunzione di farmaci interferenti con l'emostasi e alla possibilità di adottare idonee misure emostatiche locali. Infine non sono da trascurare nella scelta della strategia più idonea, conseguenze cliniche di un eventuale evento tromboembolico o emorragico.

Nei pazienti a rischio elevato di tromboembolismo, ovvero portatori di:

- protesi meccanica mitralica;
- protesi meccanica aortica non recente o associata a FA;
- protesi valvolare con pregresso tromboembolismo arterioso;
- FA con pregresso tromboembolismo arterioso o valvulopatia mitralica;
- tromboembolismo venoso recente (< 1 mese);

in caso di necessità di temporanea sospensione della TAO è raccomandata l'instaurazione di una terapia antitrombotica bridge, che viene normalmente condotta mediante embridazione con eparina non frazionata per via endovenosa, da iniziare 3-4 giorni prima della procedura, dopo sospensione della TAO per almeno 48 ore (tempo



necessario per il raggiungimento di un INR < 2) e da proseguire, dopo reintroduzione della TAO, fino all'ottenimento dell'INR target.<sup>737</sup>

Data la scarsa maneggevolezza dell'eparina non frazionata, è stato esplorato l'impiego delle eparine a basso peso molecolare.<sup>739</sup> Pur riconoscendo la scadente qualità dei dati disponibili, che provengono da casistiche di dimensioni relativamente piccole, esaminate prospetticamente ma senza gruppo di controllo, l'efficacia e la sicurezza dell'impiego delle eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea (al dosaggio del 70% di quello terapeutico, in duplice somministrazione giornaliera) nel trattamento antitrombotico bridge sono risultate assai soddisfacenti (incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici maggiori rispettivamente pari allo 0,3-0,9 e 1-7%).<sup>739</sup>

Pertanto, attualmente viene raccomandato come terapia antitrombotica bridge l'impiego dell'eparina a basso peso molecolare (eccetto che in pazienti con significativa insufficienza renale) con le stesse modalità dell'utilizzo dell'eparina non frazionata.<sup>737</sup>

Nei pazienti a rischio tromboembolico lieve-moderato è previsto il medesimo schema di embridazione con eparina a basso peso molecolare, ma a dosi profilattiche in mono-somministrazione giornaliera.

La TAO al contrario non va sospesa in caso di chirurgia cutanea, intervento di cataratta in anestesia locale, procedure odontoiatriche semplici (singola estrazione dentaria), punture di vene e arterie superficiali.

## Device per la chiusura dell'auricola sinistra

Le complicanze tromboemboliche nei pazienti con FA generalmente sono dovute alla formazione di trombi in atrio sinistro e in particolare nell'auricola sinistra. Quest'ultima rappresenta la sede più comune di formazione di trombi con un'incidenza del 91% nei pazienti con FA non valvolare.<sup>2,740,741</sup> La terapia anticoagulante orale,

nonostante i suoi dimostrati benefici,<sup>106,110,690-694,742,743</sup> è mal tollerata dai pazienti e sottoutilizzata nella pratica clinica a causa di controindicazioni assolute o relative rappresentate soprattutto dal rischio di eventi emorragici.<sup>744</sup> Essa infatti è utilizzata solo nel 25% della popolazione totale con FA<sup>745</sup> e nel 55% dei pazienti con fibrillazione atriale ad alto rischio tromboembolico.<sup>746</sup> L'efficacia di tale terapia dipende inoltre dal tempo trascorso in range terapeutico il quale, nonostante il frequente monitoraggio dell'INR e il relativo aggiustamento della dose di anticoagulante orale, è risultato essere in media del 50-68%,<sup>747,748</sup> e molto variabile tra i centri, passando dal 44% al 78%.<sup>748</sup> Inoltre, una scarsa aderenza ad assumere dosi appropriate di warfarin è stata riportata nel 22% dei casi<sup>745</sup> e fino al 38% dei pazienti hanno sospeso tale terapia.<sup>691</sup>

Per tali ragioni di recente si sono sviluppati metodi alternativi alla terapia anticoagulante orale nei pazienti che presentano controindicazioni alla stessa o in cui essa non è risultata efficace nel prevenire gli eventi tromboembolici. Uno di essi è rappresentato dalla occlusione meccanica dell'auricola sinistra in modo da escluderla dalla circolazione sistemica. In passato l'esperienza chirurgica aveva dimostrato che l'amputazione o la chiusura dell'auricola sinistra, in corso di intervento di sostituzione o riparazione della valvola mitrale oppure come parte del trattamento chirurgico della FA, era efficace nel ridurre il rischio tromboembolico.<sup>600,749,750</sup>

Tuttavia, mancano ampi studi randomizzati e gli studi osservazionali hanno mostrato risultati controversi per cui dati conclusivi circa l'efficacia e la sicurezza dell'amputazione o occlusione chirurgica dell'auricola sinistra non sono ancora disponibili.<sup>600,749-753</sup> Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi sistemi per chiudere l'auricola sinistra per via percutanea accedendo all'atrio sinistro per via transettale. Tale tecnica rispetto alla chiusura chirurgica tradizionale, ha il vantaggio di essere meno invasiva, riduce i tempi di recupero post-intervento e i potenziali rischi emorragici. Il primo di tali sistemi è stato il PLAATO (ev3 Inc., Plymouth, Minnesota)

disegnato per sigillare il collo dell'auricola sinistra in modo da escluderla dal flusso sanguigno proveniente dall'atrio sinistro.<sup>754-760</sup> Questo dispositivo è composto da una gabbia auto-espandibile di nitinolo ricoperta da una membrana di fluorotilene espanso. Diversi studi hanno riportato l'efficacia del PLAATO nel ridurre il rischio di stroke.<sup>755-760</sup> Tuttavia si tratta di studi non randomizzati e con complicanze periprocedurali maggiori variabili dall'1,6% all'8%. La complicanza più frequente è stata il versamento pericardico con o senza tamponamento cardiaco (fino al 6,7%). Ussia e collaboratori hanno riportato una mortalità periprocedurale dell'1,4% conseguente alla migrazione del dispositivo che ha determinato un'occlusione acuta del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.<sup>759</sup> Ostermayer e collaboratori hanno testato l'efficacia e la sicurezza di tale dispositivo in uno studio multicentrico che ha arruolato 111 pazienti.<sup>757</sup> L'impianto del PLAATO è stato eseguito con successo nel 97% dei casi, ma è stato associato a un considerevole numero di complicanze. In particolare, sono stati riportati 7 eventi avversi maggiori (6,3%) in 5 pazienti rappresentati da: morte per cause cardiache o neurologiche in 4 pazienti (3,6%), 2 stroke (1,8%) e 1 complicanza cardiovascolare correlata al dispositivo richiedente chirurgia cardiaca (0,9%). Inoltre, sono stati osservati 3 TIA (2,7%) e altri 9 eventi avversi non considerati tra i maggiori (8%) e rappresentati da versamento pericardio o tamponamento cardiaco (4 casi), emotorace (1 caso), versamento pleurico (1 caso), dispnea richiedente intubazione (1 caso), trombosi venosa profonda (1 caso), paralisi del plesso brachiale (1 caso). Nel follow-up di 17 mesi è stata osservata un'incidenza di stroke del 2,2% per anno dopo impianto efficace con una riduzione teorica del rischio relativo del 65% in considerazione del rischio atteso per la popolazione studiata sulla base del punteggio CHADS<sub>2</sub>. Block e collaboratori in un altro studio non randomizzato ma con follow-up più lungo (5 anni di durata), hanno confermato l'efficacia di tale dispositivo con una frequenza di stroke/

TIA del 3,8% per anno rispetto a quella attesa sulla base del CHADS<sub>2</sub> score del 6,6% per anno.<sup>758</sup> Attualmente il PLAATO è stato superato da altri dispositivi di seconda generazione rappresentati dal WATCHMAN (Atritech Inc., Plymouth, Minnesota) e dall'AMPLATZER Cardiac Plug (AGA Medical Corporation, Plymouth, Minnesota).

Il WATCHMAN è disponibile in diverse misure in modo da poterlo adattare alle dimensioni dell'auricola sinistra ed è costituito da una struttura auto-espandibile di nitinolo ricoperta sul versante atriale da una membrana permeabile di polietilene, mentre sul versante auricolare si continua con delle barbe che ne consentono l'ancoraggio alla superficie interna dell'auricola stessa. La membrana permeabile che riveste il versante atriale del dispositivo consente, a differenza del PLAATO, il flusso del sangue mentre impedisce la fuoriuscita dall'auricola sinistra di eventuali trombi.<sup>760</sup> Tale dispositivo è stato inizialmente testato in uno studio multicentrico su 75 pazienti.<sup>761</sup> Esso è stato impiantato con successo nell'88% dei casi e dopo un follow-up di circa 25 mesi il 93% dei device impiantati chiudevano efficacemente l'auricola sinistra. In questo studio sono state tuttavia osservate un 9% di complicanze periprocedurali. La complicanza principale, descritta anche in altri studi,<sup>762,763</sup> è stata rappresentata dall'embolizzazione del dispositivo occorsa in 2 pazienti. Altre complicanze periprocedurali, descritte da Sick e collaboratori, sono state il tamponamento cardiaco (3%), le embolie gassose (1,5%) e la frattura del sistema di rilascio del dispositivo richiedente la rimozione chirurgica (1,5%). Nel corso del follow-up 4 pazienti (6%) hanno presentato una trombosi stratificata sulla superficie atriale del device, riscontrata dopo 6 mesi dall'impianto e risolta con l'aggiunta della terapia anticoagulante, e 2 (3%) hanno presentato un TIA.<sup>761</sup> Di recente tale device è stato valutato in uno studio di non inferiorità, prospettico e multicentrico, in cui 707 pazienti con FA non valvolare e CHADS<sub>2</sub> score  $\geq$  1 sono stati randomizzati alla chiusura dell'auricola sinistra con il dispositivo WATCHMAN oppure alla terapia

anticoagulante orale con warfarin.<sup>763</sup> Nel gruppo sottoposto alla chiusura dell'auricola l'impianto del device è stato efficace nell'88% dei casi. La terapia anticoagulante orale è stata sospesa nel 92% dei casi a 6 mesi dall'impianto. Durante un follow-up di circa 1 anno il trattamento con il WATCHMAN si è dimostrato non inferiore a quello con la terapia anticoagulante orale per quanto riguarda l'end-point composito di efficacia (morte, stroke ischemico o emorragico ed eventi embolici periferici). Infatti, nel gruppo trattato con la chiusura dell'auricola sono stati osservati 3 eventi per 100 pazienti-anno contro i 5 del gruppo di controllo (rischio relativo 0,62). Tuttavia, gli stroke ischemici sono stati più frequenti nel gruppo trattato con il WATCHMAN rispetto al gruppo di controllo a causa di 5 eventi periprocedurali. Escludendo questi ultimi, l'incidenza di stroke ischemici non differiva sostanzialmente tra i 2 gruppi (1,3% anno nel gruppo sottoposto all'impianto con successo rispetto all'1,6% anno nel gruppo di controllo). Nel valutare i risultati di tale studio sono da tenere presenti le seguenti considerazioni: a) circa il 30% dei pazienti arruolati avevano un CHADS<sub>2</sub> score di 1 per cui potevano esser candidati alla terapia con Aspirina anche senza la chiusura dell'auricola; b) i pazienti con controindicazioni alla terapia con warfarin sono stati esclusi da questo studio e solo 1/5 dei pazienti arruolati avevano avuto precedenti eventi embolici per cui l'efficacia del dispositivo in questo gruppo di pazienti, che ne avrebbe teoricamente la maggiore necessità, rimane ancora da stabilire; c) il numero relativamente scarso di pazienti arruolati e l'assenza di un follow-up a lungo termine non consente di trarre delle conclusioni definitive relativamente all'efficacia del dispositivo. Infatti, il numero dei pazienti arruolato in questo studio è stato di 5-25 volte inferiore rispetto a quello di altri studi su farmaci alternativi a warfarin. Inoltre, meno di 100 pazienti sottoposti all'impianto del WATCHMAN avevano un follow-up di 2 o più anni.<sup>764</sup> È importante inoltre notare che anche con questo dispositivo è stato osservato un elevato numero di complicanze periprocedurali maggiori

(12%) e che il numero di eventi avversi rimaneva significativamente più elevato nel gruppo trattato con l'impianto del WATCHMAN rispetto a quello di controllo anche dopo 2 anni di follow-up. Le complicanze occorse nel gruppo sottoposto all'impianto sono state: tamponamento cardiaco che ha richiesto il drenaggio con pericardiocentesi o per via chirurgica (5%), emorragie maggiori (3,5%), versamenti pericardici (1,7%), stroke periprocedurali (1%) conseguenti prevalentemente a embolie gassose, embolizzazione del dispositivo (0,6%) richiedente nella maggior parte dei casi (67%) la rimozione per via chirurgica, e induzione di aritmie (0,2%). In totale il 2,2% dei tentativi di impianto di tale device ha richiesto un intervento cardiocirurgico per complicanze a esso correlate. La learning curve ha un ruolo importante nel ridurre tali complicanze, infatti nei centri con minore esperienza è stato osservato circa il doppio dei casi di tamponamento cardiaco.<sup>763</sup>

Per quanto riguarda l'AMPLATZER Cardiac Plug (ACP), questo dispositivo, è stato sviluppato modificando i sistemi AMPLATZER ASD per la chiusura dei difetti interatriali.<sup>765</sup> Tale dispositivo è anch'esso costituito da un doppio disco di cui quello più interno si ancora all'interno dell'auricola mentre quello esterno chiude l'orifizio aderendo alle pareti circostanti in modo da essere in continuità con le stesse e facilitare l'endotelizzazione del suo versante atriale. Allo stato attuale questo dispositivo è ancora in fase di studio e non sono disponibili dati relativi all'efficacia e alla sicurezza del suo utilizzo.

In conclusione, nonostante diversi studi hanno dimostrato la fattibilità della chiusura dell'auricola sinistra per via percutanea, le evidenze relative all'efficacia e alla sicurezza di tali dispositivi di chiusura dell'auricola sinistra sono ancora insufficienti per fornire raccomandazioni relativamente al suo utilizzo. Tali dispositivi allo stato attuale sono da considerarsi ancora investigazionali, il loro impianto deve essere eseguito in centri con elevata esperienza e riservati a pazienti selezionati ad alto rischio tromboembolico con controindicazioni assolute all'utilizzo della

terapia anticoagulante orale a lungo termine o che hanno presentato eventi tromboembolici in corso di adeguata profilassi con TAO (indicazione classe IIa, evidenza C).

### Ringraziamenti

I componenti della Task force ringraziano il dott. Pier Luigi Pellegrino del Dipartimento cardiologico, Università degli Studi di Foggia, Foggia, e la dottoressa Letizia Riva dell'Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, per il supporto fornito nella preparazione di queste Linee Guida.

### Bibliografia

1. Disertori M, Alboni P, Botto GL, et al.: Linee Guida AIAC 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Aritm Cardiol* 2006;9:1-71.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 2006;114:2118-2150.
3. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al.: HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm* 2007;4:816-861.
4. Moe GK, Rheinboldt WD, Abildskov JA: A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-220.
5. Allesie MA, Rensma PL, Lammers WJEP, Kirchoff CJHJ: The role of refractoriness, conduction velocity, and wavelength in initiation of atrial fibrillation in normal conscious dogs. In: Attuel P, Coumel P, Janse MJ (eds): *The Atrium in Health and Disease*, Mount Kisco, NY, Futura Publishing Company Inc., 1989:27-41.
6. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al.: The surgical treatment of atrial fibrillation. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-426.
7. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al.: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-576.
8. Haissaguerre M, Jais 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.
9. Jais P, Hocini M, Macle L, et al.: Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-2485.
10. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K: Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2281-2289.
11. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al.: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-3183.
12. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M: Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-216.
13. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al.: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
14. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-246.
15. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al.: Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577-1586.
16. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al.: Atrial extracellular matrix remodelling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:363-368.
17. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al.: Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-3135.
18. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S: Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009;6:454-460.
19. Zimmermann M, Kalusche D: Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:285-291.
20. Fioranelli M, Piccolo M, Mileto GM, et al.: Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743-749.
21. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L: Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998;82:22-25.
22. Bettoni M, Zimmermann M: Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2753-2759.
23. 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.
24. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al.: A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;93:606-612
  25. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al.: Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-1539.
  26. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al.: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125.
  27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
  28. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473.
  29. Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al.: Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro. VA. Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092-1097.
  30. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara M: Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;106:389-396.
  31. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al.: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
  32. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564.
  33. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al.: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
  34. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-1046.
  35. Heeringa J, van der Kruijff DAM, Hofman A, et al: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-953.
  36. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al.: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
  37. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, et al.: Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-731.
  38. Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al.: Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1181-1189.
  39. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al.: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-3035.
  40. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al.: Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489-496.
  41. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004;68:568-572.
  42. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M: Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736-1742.
  43. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Melotti R, Mattioli G: Effect of coffee consumption, lifestyle and acute life stress in the development of acute lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med* 2008;9:794-798.
  44. van der Hoof CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BHC: Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2117-2124.
  45. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM: Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. (5 Suppl) *Circulation* 1991;84:III236-244.
  46. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG: Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:1061-1073.
  47. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al.: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-2477.
  48. Dublin S, French B, Glazer NL, et al.: Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 2006;166:2322-2328.
  49. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al.: The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: The WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319-2327.
  50. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10
  51. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al.: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-663.

52. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al.: Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297:709-715.
53. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al.: Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008;21:1111-1116.
54. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K: Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J* 2009;30:1113-1120.
55. Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al.: The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1683-1688.
56. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al.: Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594.
57. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al.: Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-367.
58. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al.: Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565-571.
59. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al.: Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117:1255-1260.
60. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009;11:11-17.
61. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:413-421.
62. Coumel P: Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:999-1007.
63. Oral H, Chugh A, Scharf C, et al.: Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:402-406.
64. De Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ, et al.: Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2008;29:632-639.
65. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GYH, et al.: Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010;96:498-503.
66. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, et al.: Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:630-638.
67. Jahangir A, Lee W, Friedman PA et al.: Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation. A 30-Year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-3056.
68. 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;317:669-674.
69. Davidson E, Rotenberg Z, Weinberger I, Fuchs J, Agmon J: Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation. *Chest* 1989;95:1048-1050.
70. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al.: Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005;26:2556-2561.
71. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F: Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999;137:686-691.
72. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985;254:3449-3453.
73. Couven 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;20:896-899.
74. Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: Electrophysiologic findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation* 2004; 110:117-123.
75. Kato K, Oguri M, Hibino T, et al.: Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2007;19:933-939.
76. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:705-712.
77. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al.: Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian registry of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl C):48-51.
- 77bis. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al.: Outcome parameters for trials in atrial fibrillation. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2007;9:1006-1023.
78. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ et al.: Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003;107:1141-1145.
79. 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.
80. Patten M, Maas R, Bauer P et al.: Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395-1404.
81. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH: 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.
82. 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 MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-1619.
  83. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al.: Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;26:1913-1920.
  84. 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.
  85. 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.
  86. 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.
  87. Neumann T, Erdogan A, Dill T, et al.: Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace* 2006;8:495-498.
  88. Vasamreddy C, Dalal D, Dong J, et al.: Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:134-139.
  89. Klemm HU, Ventura R, Rostock T: Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:146-150.
  90. Verma A, Minor S, Kilicaslan F, et al.: Incidence of atrial arrhythmias detected by permanent pacemakers (PPM) post-pulmonary vein antrum isolation (PVAI) for atrial fibrillation (AF): correlation with symptomatic recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:601-606.
  91. Steven D, Rostock T, Lutomski B, et al.: What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J* 2008;29:1037-1042.
  92. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al.: Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:241-248.
  93. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al.: The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk. The TRENDS Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-480.
  94. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P: Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:762-768.
  95. 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;36:1303-1309.
  96. Thrall G, Lane D, Carrol D, et al.: Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-19.
  97. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al.: Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002;143:984-990.
  98. Guédon-Moreau L, Capucci A, Denjoy I, et al.: Impact of the control of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation on health-related quality of life. *Europace* 2010;12:634-642.
  99. Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al.: Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607-2611.
  100. 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.
  101. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO: Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation. The impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2308-2316.
  102. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
  103. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
  104. Steinberg JS, Sadaniantz a, Kron J, et al.: Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1973-1980.
  105. 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.
  106. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al.: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
  107. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino R, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk fac-

- tors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
108. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA: Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-2344.
  109. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19:527-539.
  110. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
  111. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldenstend C, Boysen G: Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098-1100.
  112. 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;32:392-398.
  113. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al.: Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-1740.
  114. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
  115. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJM: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
  116. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al.: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
  117. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pague J, et al.: Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or oral combined antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-2161.
  118. Nieuwlaat R, Dhin T, Olsson SB, et al.: Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008;29:915-922.
  119. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M: Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
  120. Ott A, Breteler MMB, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A: Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-3121.
  121. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, et al.: Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J* 2007;28:1962-1967.
  122. Knecht S, Oelschlagel C, Duning T, et al.: Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-2132.
  123. Bunch TJ, Weiss PJ, Crandall BG, et al.: Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010, May 11 (Epub ahead of print).
  124. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, et al.: Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2178-2182.
  125. 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;107:2920-2925
  126. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al.: Hemodynamic effects of irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-1045.
  127. Crijns HJ, Van Den Berg MP, Van Gelder IC, et al.: Management of atrial fibrillation by heart failure in the setting of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl C):C45-C49.
  128. Yu WC, Chen SA, Chiang CE, et al.: Effects of high intensity drive train stimulation on dispersion of atrial refractoriness: role of autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1000-1006.
  129. Shinbane JS, Wood MA, Jensen N, et al.: Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-715.
  130. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, et al.: Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-126.
  131. Stewart S, Murphy N, Walzer A, et al.: Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-292.
  132. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, et al.: Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004;94:500-504.
  133. Geraets DR, Kienzle MG: Atrial fibrillation and atrial flutter. *Clin Pharm* 1993;12:721-735.
  134. Coyne KS, Paramone C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P: Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006;9:348-356.
  135. Wattingey WA, Mensah GA, Croft JB: Increasing trends in hospitalization in atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999. Implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-716.
  136. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al.: Costs



- of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:403-411.
137. 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;5:205-213.
  138. Uhley H. Determination of risk for atrial fibrillation utilizing precise P wave duration-measuring methodology. *Prev Cardiol* 2001;4:81-83.
  139. Krahn AD, Klein GI, Kerr CR, et al.: How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:2221-2224.
  140. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al.: Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687.
  141. Giada F, Inama G, Bertaglia M, et al.: La gestione del paziente con palpitazioni. *G Ital Cardiol* 2010;11:329-340.
  142. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al.: Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141-147.
  143. Giada F, Gulizia M, Francese M, et al.: Recurrent unexplained palpitations (RUP) study. Comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1951-1956.
  144. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al.: Venice Chart International Consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-580.
  145. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
  146. Bernhardt H, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H: 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;45:1807-1812.
  147. Hohnloser S, Kuck KH, Lilienthal J: Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794.
  148. Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al.: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430-1436.
  149. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.: Randomized trial of rate control and rhythm control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
  150. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
  151. The AFFIRM Investigators: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513.
  152. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al.: Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185-1191.
  153. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.: Rate control vs rhythm control in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFÉ) Study. *Chest* 2004;126:476-486.
  154. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
  155. Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al.: Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1796-1802.
  156. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al.: Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Eng J Med* 2004;351:2384-2391.
  157. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986;58:496-498.
  158. Suttorp 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. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722-1727.
  159. 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.
  160. Kingma JH, Suttorp MJ: Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992;72:56A-61°.
  161. 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.

162. Donovan HD, Power BM, Hockings BE, et al.: Intravenous flecainide versus amiodarone for recent onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:693-697.
163. Khan IA: Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121-128.
164. Alp NJ, Bell JA, Shahi M: Randomized double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation. *Heart* 2000;84:37-40.
165. Alboni P, Botto GL, Boriani G, et al.: Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during "pill-in-the-pocket" treatment. *Heart* 2010;96:546-549.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts RN: Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:418-423.
171. Khan IA: Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542-547.
172. 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;28:130-136.
173. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT: Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide repeat dose study investigation. *Circulation* 1996;94:613-621.
174. Chiladakis JA, Kalogeropoulos A, Patsouras N, et al.: Ibutilide added to propafenone for the conversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:859-863.
175. Hongo RH, Themistoclakis S, Raviele A, et al.: Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864-868.
176. Hilleman DE, Spinler SA: Conversion of recent-onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2002;22:66-74.
177. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al.: Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255-262.
178. Letelier LM, Udol K, Ena J, et al.: Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:777-785.
179. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM: Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;89:239-248.
180. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al.: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
181. 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.
- 181bis. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al.: Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-1525.
- 181tris. Kowey PR, Dorian P, Mitchell B, et al.: Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-659.
182. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al.: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857-865.
183. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al.: Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative REsearch on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385-2390.
184. Lown B, Amarasinghem R, Neumann J: New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548-555.
185. Lown B, Perloth 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.
186. 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.

187. Lown B: Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967;29:469-489.
188. De Silva RA, Graboys TB, Podrid PJ, Lown B: Cardioversion and defibrillation. *Am Heart J* 1980;100:881-895.
189. Lesser MF: Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;66:1267-1268.
190. Notarstefano P, Pratola C, Toselli T, Baldo E, Ferrari R: Sedation with Midazolam for electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:608-611.
191. Kerber RE: Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: standard techniques and new advances. *Am J Cardiol* 1996;78(suppl 8A):22-26.
192. Ewy GA: Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1645-1647.
193. Kerber RE: Energy requirements for defibrillation. *Circulation* 1986;74:117-119.
194. Bjerregard P, El-Shafei A, Janosik DL, et al.: Double external DC-shock for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;83:972-974.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. Page RL, Kerber RE, Russel JK, et al.: 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.
199. 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.
200. Khaykin Y, Newman D, Kowalesky M, et al.: Biphasic versus monophasic cardioversion in shock resistant atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:868-872.
201. Liberman L, Hordof AJ, Altmann K, Pass RH: Low energy biphasic waveform cardioversion of atrial arrhythmias in pediatric patients and young adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1383-1386.
202. Manegold JC, Israel CW, Erlich JR, et al.: External cardioversion of atrial fibrillation in patients with implanted pacemaker or cardioverter-defibrillator systems: a randomized comparison of monophasic biphasic shock energy application. *Eur Heart J* 2007;28:1731-1738.
203. Alegret JM, Vinolas X, Sagrista J, et al.: Predictors of success and effect of biphasic energy on electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace* 2007;9:942-946.
204. Mortensen K, Risius T, Schwemer TF, et al.: Biphasic versus monophasic shock for external cardioversion of atrial flutter. *Cardiology* 2008;111:57-62.
205. Glover BM, Walsh SJ, Mc Cann CJ, et al.: Biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. The BEST AF Trial. *Heart* 2008;94:884-887.
206. Connel PN, Ewy GA, Dahl CF, Ewy MD: Transthoracic impedance to defibrillator discharge: Effect of electrode size and chest wall interface. *J Electrocardiogr* 1973;6:313-314.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Alp NJ, Rahamam 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.
213. Vogiatzis IA, Sachpekidis V, Vogiatzis IM, et al.: External cardioversion of atrial fibrillation: the role of electrode position on cardioversion success. *Int J Cardiol* 2009;137:e8-e10.
214. Ewy GA, Taren D: Comparison of paddle electrode pastes used for defibrillation. *Heart Lung* 1977;6:847-850.
215. Kerber RE, Martins JB, Kienzle MG, 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.
216. Fumagalli S, Boni N, Padeletti M, et al.: Determinants of thoracic electrical impedance in external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;98:82-87.

217. Fumagalli S, Tarantini F, Caldi F, et al.: Multiple shocks affect thoracic electrical impedance during external cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:371-377.
218. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J, et al.: Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:764-768.
219. Lundstrom T, Ryden L: Chronic atrial fibrillation. Long term results of direct current cardioversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53-59.
220. 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.
221. Blich M, Edoute Y: Electrical cardioversion for persistent or chronic atrial fibrillation: Outcome and clinical factors predicting short and long term success rate. *Int J Cardiol* 2006;107:389-394.
222. 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.
223. Van Gelder IC, Crijns HJM: Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2675-2683.
224. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al.: Relation between transcatheter and transthoracic current during defibrillations in humans. *Circulation* 1976;53:273-279.
225. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Goudevenos JA, Li G: Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101:1749-1752.
226. Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, et al.: Baseline apnea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace* 2009;11:902-909.
227. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJM, et al.: Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167-173.
228. Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, et al.: Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:122-128.
229. Lerman BB, Deale OC: Relation between transcatheter and transthoracic current during defibrillation in humans. *Circ Res* 1990;67:1420-1426.
230. Levy S, Lauribe P, Dolla E, et al.: A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1415-1420.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al.: Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750-755.
235. Levy S, Ricard P, Gueunoum M, et al.: Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;96:253-259.
236. Santini L, Gallagher MM, Papavasiliou LP, et al.: Transthoracic versus transesophageal cardioversion of atrial fibrillation under light sedation: a prospective randomized trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1469-1475.
237. Kolettis TM, Katsouras CS, Michalis LK: Electrical cardioversion of atrial fibrillation using four defibrillation patches. *Europace* 2008;10:451-452.
238. Bertaglia E, D'Este D, Zerbo F, Zoppo F, Delise P, Pascotto P: Success of serial external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation in maintaining sinus rhythm: a randomized study. *Eur Heart J* 2002;23:1522-1528.
239. Gallagher MM, Yap YG, Padula M, Ward DE, Rowland E, Camm AJ: Arrhythmic complications of electrical cardioversion: Relationship to shock energy. *Int J Cardiol* 2008;123:307-312.
240. Morani G, Ciccoira M, Pozzani L, Anghebban C, Zanolto G, Vassanelli C: Outpatient electrical cardioversion of atrial fibrillation: 8 years' experience. Analysis of shock-related arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1152-1158.
241. Lown B, Kleiger R, Williams J: Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals. *Circ Res* 1965;17:519-531.
242. Aberg H, Cullhed I: Direct current countershock complications. *Acta Med Scand* 1968;183:415-421.
243. 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.
244. Van Gelder IC, Crijns HJM, 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.
245. Kawabata VS, Vianna CB, Moretti MA, et al.: Monophasic versus biphasic waveform shocks for atrial fibrillation cardioversion in patients with concomitant amiodarone therapy. *Europace* 2007;9:143-146.
  246. Marinsek M, Larkin GL, Zohar P, et al.: Efficacy and impact of monophasic versus biphasic counter-shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:988-991.
  247. Bjerkelund CJ, Oming OM: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208-216.
  248. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al.: Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851-855.
  249. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, et al.: Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transthoracic echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:36D-45D.
  250. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al.: Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262-1277.
  251. Mancini GB, Goldberger AL: Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982;104:617-621.
  252. Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J: Electrical cardioversion after amiodarone administration. *Am Heart J* 1992;123:1536-1542.
  253. 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.
  254. Rossi M, Lown B: The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;19:234-238.
  255. Rasmussen K, Wang H, Fausa D: Comparative efficiency of quinidine and verapamil in the maintenance of sinus rhythm after DC conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 1981;645:23-28.
  256. Van Gelder IC, Crijns HJGM, VanGilst VH, et al.: Effect of flecainide on atrial fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;63:112-114.
  257. Bianconi L, Mennuni M, 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.
  258. 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.
  259. 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.
  260. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al.: Oral amiodarone increases efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66-73.
  261. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al.: Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation by ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-1854.
  262. Naegeli B, Straumann E, Bertel O: Ibutilide in persistent atrial fibrillation refractory to conventional cardioversion method. *Int J Cardiol* 2005;99:283-287.
  263. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al.: Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:810-814.
  264. 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.
  265. Bertaglia E, D'Este D, Zanolto 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.
  266. 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.
  267. Botto GL, Luzi M, Sagone A: Atrial Fibrillation: the remodeling phenomenon. *Eur Heart J* 2003;5(suppl H):H1-H7.
  268. De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al.: Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VERAPAF Study). *Eur Heart J* 2003;24:1425-1429.
  269. Daoud EG, Hummel JD, Augostini R, et al.: Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1231-1237.
  270. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB: Management of atrial fibrillation: review of the

- evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-1033.
271. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF: Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719-728.
  272. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC: 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.
  273. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:327-332.
  274. Alboni P, Paparella N, Cappato R, Candini GC: Direct and autonomically mediated effects of oral flecainide. *Am J Cardiol* 1988;61:759-763.
  275. 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.
  276. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI: 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.
  277. Pietersen AH, Hellemann 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.
  278. Van Wijk LM, den Heijer P, Crijns HJ, Van Gilst VH, Lie KI: Flecainide versus quinidine in the prevention of paroxysms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:32-36.
  279. 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. *J Am Coll Cardiol* 1996;77:53A-59°.
  280. 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.
  281. Wehling M: Meta-analysis of flecainide safety in patients with supraventricular arrhythmias. *Arzneim Forsch Drug Res* 2002;52:507-514.
  282. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Goldman L, Friedman PL: Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1005-1011.
  283. 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.
  284. 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.
  285. 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.
  286. Pritchett ELC, Page RL, Carson M, et al.: Efficacy and safety of sustained release of propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:941-946.
  287. 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.
  288. 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.
  289. 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.
  290. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Amilos ME, et al.: Sotalol vs propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1563-1566.
  291. 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.
  292. Vitolo E, Tronci M, La Rovere MT, Rumolo R, Morabito A: Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1981;36:431-444.
  293. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al.: Amiodarone to prevent recurrences of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.
  294. 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.

295. Vassallo P, Trohman RG: Prescribing Amiodarone. *JAMA* 2007;298:1312-1322.
296. Goldshlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al.: A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-1259.
297. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA: 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.
298. 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.
299. Patel C, Yan GX, Kowey P: Dronedronarone. *Circulation* 2009;120:636-644.
300. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvarsonn N, Hohnloser SH: Dronedronarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-1487.
301. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.: Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:978-999.
302. Davy JM, Herold H, Hognlund C, et al.: Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO). *Am Heart J* 2008;156:527-529.
303. Hohnloser SH, Crijns HJ, Eickels M, et al.: Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.
304. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al.: Analisis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to asses the efficacy of Dronedronarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death for any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-1180.
305. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM: A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the Dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
306. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.: Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
307. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al.: Dronedronarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010, April 30 (Epub ahead of print).
308. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al.: Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reason for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008;10:21-77.
309. Schwartz J: Adverse effects of antiarrhythmic drugs. *Drugs* 1981;21:23-37.
310. 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.
311. 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.
312. Simons GR, Eisenstein EL, Shaw LJ, Mark DB, Pritchett EL: Cost-effectiveness of inpatient initiation of antiarrhythmic therapy for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1997;80:1551-1557.
313. Omnen SR, Odell JA, Stanton MS: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-1434.
314. Dixon FE, Genton E, Vacek JL, Moore CB, Landry J: Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986;58:476-478.
315. 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.
316. 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.
317. 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.
318. 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.
319. Beggs VL, Birkemeyer NJ, Nugent WC, Dacey LJ, O'Connor GT: Factors related to rehospitalization within thirty days of discharge after coronary artery bypass grafting. *Best Pract Benchmarking Healthc* 1996;1:180-186.
320. 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.
321. Antonelli D, Peres P, Freedberg NA, Feldman A, Rosenfeld C: Incidence of postdischarge symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients

- who underwent coronary artery bypass graft: long-term, follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:365-367.
322. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, for the SPRINT Study Group: Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;13:45-50.
  323. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al. for the SPRINT and Thrombolytic Survey Groups: Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation* 1998;97:965-970.
  324. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM: 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.
  325. 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.
  326. 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.
  327. 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.
  328. 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.
  329. Forfar JC, Miller HC, Toft AD: Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of 'idiopathic' atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;44:9-12.
  330. 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;50:641-651.
  331. Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS, Bhatia RK: Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1989;63:384-386.
  332. Bhandari AK, Isher N. Cardiac arrhythmias and pregnancies. In: Gleiche N (ed): *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*, 3rd edn. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998;975-987.
  333. Page RL: Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871-876.
  334. Chow T, Galvin J, McGovern B: Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998;82:581-621.
  335. 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;911-926.
  336. Lownes HE, Ives TJ: Mexiletine use in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:446-447.
  337. Foster CJ, Love HG: Amiodarone in pregnancy: case report and review of the literature. *Int J Cardiol* 1988;20:307-316.
  338. Wagner X, Jouglard J, Moulin M, Miller AM, Petitjean J, Pisapia A: 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.
  339. Ovadia M, Brito M, Hoyer GL, Marcus FI: Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994;73:316-317.
  340. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G: Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307-1311.
  341. 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.
  342. 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.
  343. Nattel S, Li D: Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000;87:440-447.
  344. 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.
  345. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K: Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-2204.
  346. 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.
  347. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K: Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-2617.
  348. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-380.



349. 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.
350. Wachtell K, Lehto M, Gerdts 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.
351. 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.
352. 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.
353. 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.
354. Yin Y, Dalal D, Liu Z et al.: Prospective randomized study comparing amiodarone vs amiodarone plus losartan vs amiodarone plus perindopril for prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:1841-1846.
355. Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al.: Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46-50.
356. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, et al.: Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120:85-91.
357. 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. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29-38.
358. The Gissi AF Investigators: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617.
359. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE: Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299-2307.
360. Dorian P, Singh BN: Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;10(suppl H):H11-H31.
361. Kumagai K, Nakashima H, Saku K: The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;62:105-111.
362. Shiroshta-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B et al.: Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;74:75-84.
363. Young-Xu Jabbor 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.
364. 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.
365. 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.
366. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, et al.: Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-AF trial. *Eur Heart J* 2009;30:2327-2336.
367. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D: Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828-835.
368. Dawe DE, Ariyaratnam V, Khadem A: Is there a role for statin in atrial fibrillation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1063-1072.
369. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J: Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2010;381:1-13.
370. Rahimi K, Emberson J, Megale P, et al.: Effect of statins on atrial fibrillation: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;11(Abstract Supplement):2782.
371. 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.
372. Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR, Saint DA: Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1189-1194.
373. Sakabe M, Shiroshta-Takeshita A, Maquy A, et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation with heart failure but not atrial tachycardia remodelling. *Circulation* 2007;116:2101-2109.
374. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al.: Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-373.
375. Frost L, Vestergaard P: N-3 fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter:

- The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:50-54.
376. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC: Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006;151:857-862.
377. 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.
378. Saravanan P, Bridgewater B, West A, et al.: Fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Cir Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46-53.
379. Erdogan A, Bayer M, Kollat D, et al.: Omega AF study: polyunsaturated fatty acids (PUFA) for prevention of atrial fibrillation relapse after successful external cardioversion. (Abstract) *Heart Rhythm* 2007;4(Supplement):S185-S186.
380. ACC/AHA/HRS 2008: Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2008;117:e350-408.
381. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H: Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1998;116:16-22.
382. Lamas GA, Estes NM 3rd, Schneller S, Flaker GC: Does dual-chamber or atrial pacing prevent atrial fibrillation? The need for a randomized controlled trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1109-1113.
383. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al.: Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523-1528.
384. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB et al.: Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-1216.
385. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, et al.: Effect of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the pacemaker atrial tachycardia trial. *Circulation* 1998;98:I-494.
386. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G: Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation: a prospective study. *Eur Heart J* 1998;19:282-286.
387. Lamas GA, Orav J, Stambler BS, et al.: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.
388. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al.: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391.
389. 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.
390. 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.
391. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD: Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145-155.
392. 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.
393. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al.: Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing. Meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11-17.
394. Fored CM, Granath F, Gadler F, et al.: Atrial vs. dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: a register-based cohort study. *Europace* 2008;10:825-831.
395. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR: Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004;90:661-666.
396. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al.: The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
397. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al.: Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123-2134.
398. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.: 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.
399. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR: AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:358-365.
400. Masumoto H, Ueda Y, Kato R et al.: Long-term clinical performance of AAI pacing in patients with sick sinus syndrome: a comparison with dual-chamber pacing. *Europace* 2004;6:444-450.

401. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al.: Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000-1008.
402. 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.
403. 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.
404. 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.
405. Ricci R, Pignalberi C, Santini M, et al.: Fibrillazione e flutter atriale: terapia elettrica. *Ital Heart J* 2002;3(Suppl 3):88S-93S.
406. Ricci R, Santini M, Padeletti L, et al.: Atrial tachyarrhythmia recurrence temporal patterns in bradycardia patients implanted with antitachycardia pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:44-51.
407. 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.
408. 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.
409. Padeletti L, Purerfellner H, Adler S, 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.
410. 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(Pt II):1891-1893.
411. Blanc JJ, De Roy 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.
412. Lewalter T, Yang A, Pfeiffer D, et al.: Individualized selection of pacing algorithms for the prevention of recurrent atrial fibrillation: results from the VIP registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:124-134.
413. Purerfellner H, Ruiter JH, Widdershoven JW, et al.: Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm. *Heart Rhythm* 2006;3:1164-1171.
414. 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.
415. 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;29:88-90.
416. 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.
417. 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.
418. Botto GL, Santini M, Padeletti L, et al.: Temporal variability of atrial fibrillation in pacemaker recipients for bradycardia: implications for crossover designed trials, study sample size, and identification of responder patients by means of arrhythmia burden. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:250-257.
419. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al.: For the AHA Writing Group: Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:240-243.
420. Stabile G, Senatore G, De Simone A, et al.: Determinants of efficacy of atrial pacing in preventing atrial fibrillation recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:2-9.
421. Peters RW, Shorofsky SR, Pelini M, Olsovsky M, Gold MR: Overdrive atrial pacing for reversion of atrial flutter: Comparison of postoperative with nonpostoperative patients. *Am Heart J* 1999; 137:100-103.
422. Hii JTY, Mitchell B, Duff HJ, Wyse DG, Gillis AM: Comparison of atrial overdrive pacing with and without extrastimuli for termination of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992;70:463-467.
423. 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.
424. 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;38:355-363.
425. Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger

- H, et al.: Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1653-1659.
426. Roithinger FX, Karch MR, Steiner PR, et al.: Relationship between atrial fibrillation and typical atrial flutter in humans: Activation sequence changes during spontaneous conversion. *Circulation* 1997;96:3484-3491.
427. Disertori M, Padeletti L, Santini M, et al.: Antitachycardia pacing therapies to terminate atrial tachyarrhythmias: the AT500 Italian Registry. *Eur Heart J* 2001;3(Supplement P):16-24.
428. Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, et al.: Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001;104:1023-1028.
429. Gillis AM, Koehler J, Morck M, Mehra R, Hettrick DA: High atrial antitachycardia pacing therapy efficacy is associated with a reduction in atrial tachyarrhythmia burden in a subset of patients with sinus node dysfunction and paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:791-796.
430. Padeletti L, Santini M, Boriani G et al.: Long-term reduction of atrial tachyarrhythmia recurrences in patients paced for bradycardia-tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 2005;2:1047-1057.
431. Boriani G, Padeletti L, Santini M, et al.: Predictors of atrial antitachycardia pacing efficacy in patients affected by brady-tachy form of sick sinus syndrome and implanted with a DDDR device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:714-723.
432. Scheinman MM, Morady F: Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:2120-2125.
433. Daubert C, Gras D, Leclercq C, et al.: Batrial synchronous pacing: a new therapeutic approach to prevent refractory atrial tachyarrhythmias. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1995;25:230A.
434. Daubert C, Leclercq C, Gras D, et al.: Permanent left atrial pacing with a specifically designed coronary sinus lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2755-2764.
435. Mabo P, Paul V, Jung W, et al.: Batrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: The SIMBYAPACE Study. (Abstract) *Eur Heart J* 1999;20(Suppl):4.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. Verlato R, Zanon F, Bertaglia E, et al.: Prevalence of conduction delay of the right atrium in patients with SSS: implications for pacing site selection. *J Cardiovasc Med* 2007;8:706-712.
441. 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.
442. 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.
443. Spitzer SG, Gazarek S, Wacker P, et al.: Pacing of the atria in sick sinus syndrome trial: preventive strategies for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:268-271.
444. Seidl K, Cazeau S, Gaita F, et al.: Dual-site pacing vs monosite pacing in prevention of atrial fibrillation. (Abstract) *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;24:568.
445. 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;27:1221-1230.
446. 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.
447. Linee Guida ANMCO-SIC-AIAC sull'uso appropriato delle metodiche di elettrostimolazione cardiaca definitiva. *Ital Heart J* 2000;1(Suppl):551-688.
448. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A: Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1308.
449. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW: Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
450. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, et al.: Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-1245.
451. Zareba W, Steinberg JS, McNitt S, Daubert JP, Piotrowicz K, Moss AJ; MADIT II Investigators: Implantable cardioverter-defibrillator therapy

- and risk of congestive heart failure or death in MADIT II patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:631-637.
452. Ricci R, Pignalberi C, Disertori M, et al.: Efficacy of a dual chamber defibrillator with atrial anti-tachycardia functions in treating spontaneous atrial tachyarrhythmias in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 2002;23:1471-1479.
453. Ricci R, Quesada A, Pignalberi C, et al.: Dual defibrillator improves quality of life and decreases hospitalizations in patients with drug refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:85-92.
454. Santini M, Ricci R, Pignalberi C, et al.: Is Dual Defibrillator Better than Conventional DDD Pacing in Brady-Tachy Syndrome? Results of the ICARUS Trial (Internal Cardioversion Antitachypacing and Prevention: Resource Utilization Study). *J Interv Card Electrophysiol* 2005;14:159-168.
455. 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 complications. *Circulation* 2003;107:2710-2716.
456. 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.
457. 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.
458. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al.: Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13(Suppl 1):37-42.
459. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al.: Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary veins ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-841.
460. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, et al.: Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 2008;5:679-685.
461. Lo LW, Lin YJ, Tsao HM, et al.: The impact of left atrial size on long-term outcome of catheter ablation of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1211-1216.
462. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, et al.: Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:788-795.
463. Tuan TC, Chang SL, Tsao HM, et al.: The impact of age on the electroanatomical characteristics and outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;April 6(Epub ahead of print).
464. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al.: Preexisting left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 285-292.
465. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al.: Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758-1767.
466. Sundt TM III, Camillo CJ, Cox JL: The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 1997;15:739-748.
467. 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.
468. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al.: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-2465.
469. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al.: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100:1203-1208.
470. 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.
471. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al.: Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 2002;106:1256-1262.
472. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al.: Atrial electroanatomic 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.
473. Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, et al.: Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2998-3003.
474. Callans DJ, Gerstenfeld 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.
475. 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.
476. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al.: Freedom

- from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;111:2875-2880.
477. 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.
478. Yamada T, Murakami Y, Okada T, et al.: Electrophysiological pulmonary vein antrum isolation with a multielectrode basket catheter is feasible and effective for curing paroxysmal atrial fibrillation: efficacy of minimally extensive pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2006;3:377-384.
479. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, et al.: Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:971-979.
480. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH: Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1271-1282.
481. 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.
482. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al.: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879-1886.
483. Chen SA, Tai CT: Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:229-232.
484. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al.: Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1054-1059.
485. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M: Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631-1635.
486. Sauer WH, Alonso C, Zado E, et al.: Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation* 2006;114:191-195.
487. 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.
488. Nademanee K, Schwab M, Kosar E, et al.: Clinical outcomes of catheter ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;5:843-849.
489. Chugh A, Oral H, Good E, et al.: Catheter ablation of atypical atrial flutter and atrial tachycardia within the coronary sinus after left atrial ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:83-91.
490. Themistoclakis S, Wazni OM, Saliba W, et al.: Endoscopic fiberoptic assessment of balloon occlusion of the pulmonary vein ostium in humans: comparison with phased-array intracardiac echocardiography. *Heart Rhythm* 2006;3:44-49.
491. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al.: Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique: results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:273-278.
492. Burkhardt JD, Natale A: New technologies in atrial fibrillation ablation. *Circulation* 2009;120:1533-1541.
493. Reddy VK, Neuzil P, Themistoclakis S, et al.: Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation* 2009;120:12-20.
494. Rossillo A, Raviele A: Ablation of paroxysmal atrial fibrillation: looking for the simple answer. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:632-633.
495. Macle L, Jais P, Weerasooriya R, et al.: Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1067-1073.
496. Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al.: Technique and results of linear ablation of the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2996-3002.
497. 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;16:1-5.
498. Arentz T, Weber R, Burkle G, et al.: Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized trial. *Circulation* 2007;115:3057-3063.
499. 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.
500. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, et al.: The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1093-1101.
501. Bertaglia E, Della Bella P, Tondo C, et al.: Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation ablation: results from the CartoMerge Italian Registry. *Europace* 2009;11:1004-1010.
502. Della Bella P, Fassini G, Cireddu M, et al.: Image integration-guided catheter ablation of atrial fibril-

- lation: a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:258-265.
503. Rossillo A, Indiani S, Bonso A, Themistoclakis S, Corrado A, Raviele A: Novel ICE-guided registration strategy for integration of electroanatomical mapping with three-dimensional CT/MR images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:374-378.
  504. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, et al.: Circumferential pulmonary vein ablation: does use of a circular mapping catheter improve results? A prospective randomized study. *Heart Rhythm* 2010;7:612-618.
  505. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al.: Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-832.
  506. 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.
  507. Corrado A, Bonso A, Madalosso M, et al.: Impact of systematic isolation of superior vena cava in addition to pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation ablation: results from a randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1-5.
  508. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, et al.: Left mitral isthmus ablation associated with pv isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1150-1156.
  509. 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.
  510. Hussein AA, Martin DO, Patel D, et al.: Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic International normalized ratio: a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy. *Heart Rhythm* 2009;6:1403-1412.
  511. Di Biase L, Burkhardt D, Mohanty P, et al.: Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. The impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550-2556.
  512. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al.: The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-743.
  513. Jais P, O'Neill M, Phil D, et al.: Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(Suppl 3):S28-S36.
  514. Elayi CS, Di Biase L, Barrett C, et al.: Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:Feb 1(Epub ahead of print).
  515. 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.
  516. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al.: Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100-104.
  517. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al.: Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:366-371.
  518. Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al.: Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A study). *Circulation* 2009;120:1036-1040.
  519. Baman T, Gupta S, Billakanty S, et al.: Time to cardioversion of recurrent atrial arrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation and long-term clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1321-1325.
  520. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al.: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-2640.
  521. 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.
  522. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al.: Circumferential pulmonary vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
  523. Pappone C, Augello G, Sala S, et al.: A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-2347.
  524. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al.: Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-2505.
  525. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al.: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-340.
  526. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME: Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2008;168:581-586.
  527. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA: A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency abla-

- tion with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:138-144.
528. Calkins H, Matthew RR, Spector P, et al.: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation. Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:349-361.
529. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Kathib SM: Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:599-602.
530. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, et al.: Drugs vs ablation for treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J* 2010;31:1046-1054.
531. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al.: Up-dated worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-38.
532. Verma A, Mantovan R, Macle L, et al.: Substrate and trigger ablation for reduction of atrial fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010;31:1344-1356.
533. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, et al.: Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010;7:835-846.
534. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, et al.: Effects of left atrial ablation of atrial fibrillation on size of the left atrium and pulmonary veins. *Heart Rhythm* 2004;1:576-581.
535. Lemola K, Desjardins B, Sneider M, et al.: Effect of left atrial circumferential ablation for atrial fibrillation on left atrial transport function. *Heart Rhythm* 2005;2:923-928.
536. Tsao HM, Wu MH, Huang BH, et al.: Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:7-12.
537. Reant P, Lafitte S, Jais P, et al.: Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:2896-2903.
538. Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, et al.: Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: An echocardiography and cine computed tomography analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:741-746.
539. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MRM, van der Wall EE, Schalij MJ: Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006;97:1220-1222.
540. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, et al.: Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1306-1314.
541. Sacher F, Corcuff JB, Schraub P, et al.: Chronic atrial fibrillation ablation impact on endocrine and mechanical cardiac functions. *Eur Heart J* 2008;29:1290-1295.
542. Muller H, Noble S, Keller PF, et al.: Batrial anatomical reverse remodeling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008;10:1073-1078.
543. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al.: Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:621-626.
544. Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, et al.: Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:807-811.
545. Traub D, Daubert JP, McNitt S, Zareba W, Hall B: Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly: where do we stand? *Cardiol J* 2009;16:113-120.
546. Yamada T, Kay GN: Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1085-1091.
547. 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.
548. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al.: Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-2383.
549. Tondo C, Mantica M, Russo G, et al.: Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:962-970.
550. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al.: Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-1785.
551. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, et al.: Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;3:275-280.
552. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, et al.: Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1009-1014.
553. Di Donna P, Olivetto J, Delcrè SD, et al.: Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347-355.
554. Katritsis D, Wood MA, Giazitzoglou E, Shepard RK, Kourlaba G, Ellenbogen KA: Long-term follow-up



- after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:419-424.
555. Shah AN, Mittal S, Sichrovski TC, et al.: Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661-667.
556. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al.: Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 2009;12:181-187.
557. Barghava M, Di Biase L, Mohanty P, et al.: Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicentre trial. *Heart Rhythm* 2009;6:1403-1412.
558. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al.: Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:Mar 24(Epub ahead of print).
559. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al.: Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:May 24(Epub ahead of print).
- 559bis. Medi C., Sparks PB, Morton JB, et al.: Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: Results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:August 31 (Epub ahead of print).
560. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, et al.: Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: A multicentre prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 2007;4:1265-1271.
561. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, et al.: Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1014-1019.
562. Cappato R, Calkins H, Chen SH, et al.: Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1798-1803.
563. Kanagaratnam L, Tommassoni G, Schweikert R, et al.: 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.
564. Villacastin J, Perez-Castellano N, Moreno J, Gonzalez R: Left atrial flutter after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:417-421.
565. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, 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.
566. 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;111:127-135.
567. Cummings JE, Schweikert R, Saliba W, et al.: Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16: 293-297.
568. 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.
569. 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 veins. *Eur Heart J* 2005;696-704.
570. 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;16:298-301.
571. Cox JL: The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:584-592.
572. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al.: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569-583.
573. 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.
574. 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;12:15-19.
575. Ad N, Cox JL: The Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation: a minimally invasive approach. *J Card Surg* 2004;19:196-200.
576. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al.: The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:25-29.
577. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al.: The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1822-1828.
578. Raanani E, Albage A, David TE, et al.: The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:438-442.

579. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, et al.: Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:30-37.
580. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T: Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258-265.
581. Melby SJ, Lee AM, Damiano RJ Jr.: Advances in surgical ablation devices for atrial fibrillation. In: Wang P, Naccarelli GV, Rosen MR, et al. (eds): *New Arrhythmia Technologies*. Malden, MA: Blackwell Publishing Inc., 2005;233-241.
582. Shen J, Bailey MS, Damiano RJ: The surgical treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6:S45-S50.
583. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, et al.: Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:I59-I63.
584. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, et al.: Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery?. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1392-1399.
585. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al.: Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:182-189.
586. Quader MA, McCarthy PM, Gillinov AM, et al.: Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 2004;77:1514-1522.
587. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, et al.: Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2005;112:120-125.
588. Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, et al.: Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:575-583.
589. Chaput M, Bouchard D, Demers P, et al.: Conversion to sinus rhythm does not improve long term survival after valve surgery: insights from a 20-year follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:206-210.
590. Ad N, Barnett S, Lefrak EA, et al.: Impact of follow-up on the success rate of the cryosurgical maze procedure in patients with rheumatic heart disease and enlarged atria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1073-1079.
591. Gammie JS, Laschinger JC, Brown JM, et al.: A multi-institutional experience with the CryoMaze procedure. *Ann Thorac Surg* 2005;80:876-880.
592. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, et al.: A prospective, single center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:535-542.
593. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, et al.: Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:769-775.
594. Von Oppell UO, Masani N, O'Callaghan P, et al.: Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:641-650.
595. Barnett SD, Ad N: Surgical ablation as treatment of the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1029-1035.
596. Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, et al.: The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:389-396.
597. Gillinov AM, Saltman AE: Surgical approaches for atrial fibrillation. *Med Clin N Am* 2008;92:203-215.
598. 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;111:136-142.
599. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al.: The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1653-1660.
600. Cox JL, Ad N, Palazzo T: Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:833-840.
601. Bando K, Kasegawa H, Okada Y, et al.: Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for non ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1032-1040.
602. Pruitt JC, Lazzara RR, Dworkin GH, et al.: Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1325-1330.
603. Hemels MEW, Gu YL, Tuinenburg AE, et al.: Favourable long-term outcome of Maze surgery in patients with lone atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1773-1779.
604. Beyer E, Lee R, Lam BK: Point: Minimally invasive bipolar radiofrequency ablation of lone atrial fibrillation: early multicenter results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Mar;137:521-526.
605. Liu Z, Ling Z, Su L, et al.: The effect of different treatment strategies on left atrial size in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation - a prospective cohort study. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:167-173.
606. Mack MJ: Current results of minimally invasive surgical ablation for isolated atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6:S46-S49.

607. 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.
608. 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;69:1570-1573.
609. 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.
610. 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.
611. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al.: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
612. 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.
613. Channer KS, Papouchado M, James MA, et al.: Towards improved control of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987;8:141-147.
614. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, et al.: Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of the RACE study. *Am Heart J* 2009;158:785-791.
615. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al.: The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47-59.
616. Tamariz LJ, Bass EB: Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:35-45.
617. 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.
618. Galun F, Flugelmen MY, Glickson M, et al.: Failure of long-term digitalization to prevent rapid ventricular response in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1991;99:1038-1040.
619. Beasley R, Smith DA, MC Haffe DJ: Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 1985;290:9-11.
620. Zarowitz BJ, Gheorghide M: Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J* 1992;123:1401-1403.
621. Lang R, Klein HO, Weiss E, et al.: Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983;83:491-499.
622. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al.: Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a cross-over open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-310.
623. 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.
624. Lewis R, Lakhani M, Moreland TA, et al.: A comparison of verapamil and digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987;8:148-153.
625. Lewis RV, Laing E, Moreland TA, et al.: A comparison of digoxin, diltiazem, and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988;9:279-283.
626. Lang R, Klein HO, Di Segni E, et al.: Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: double-blind crossover study. *Am Heart J* 1983;105:820-825.
627. 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.
628. Di Bianco R, Monganroth J, Freitag JA, 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.
629. Atwood JE, 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.
630. Wong C, Lau CP, Leung WH, et al.: Usefulness of labetalol in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;66:1212-1215.
631. 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.
632. 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.
633. Panidis IP, 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.
634. Schwartz JB, Keefe D, Kates RE, et al.: Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation* 1982;65:1163-1170.
635. Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB, 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.

636. Marango E, Santostasi G, Gaion RM, 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.
637. Atwood JE, Myers JN, Sullivan MJ, et al.: Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1988;93:20-25.
638. 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.
639. 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.
640. 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.
641. 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. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:641-651.
642. 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.
643. 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.
644. 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.
645. 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.
646. 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.
647. 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.
648. 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.
649. 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.
650. 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.
651. 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.
652. Heinz G, Siostrozonek 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.
653. 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.
654. 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. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1275-1284.
655. 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.
656. 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.
657. 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.
658. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al.: Thromboembolism after atrioventricular node ablation and pacing: long-term follow-up. *Heart* 1999;82:494-498.
659. 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.

660. 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;30:496-504.
661. Weber BE, Kapoor WN: Evaluation and outcome of patients with palpitations. *Am J Med* 1996;100:138-148.
662. Vanderheiden M, Goethals M, Anguera I, et al.: Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2422-2438.
663. 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.
664. Ausubel K, Furman S: The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:420-429.
665. Vernooij K, Dijkman B, Cheriex EC, Prinzen FW, Crijns HJ: Ventricular remodeling during long-term right ventricular pacing following His bundle ablation. *Am J Cardiol* 2006;97:1223-1227.
666. Lupi G, Sassone B, Badano L: Effects of right ventricular pacing on intra-left ventricular electromechanical activation in patients with native narrow QRS. *Am J Cardiol* 2006;98:219-222.
667. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ: Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1642-1648.
668. Brignole M, Menozzi C, Botto GL, et al.: Usefulness of echo-guided cardiac resynchronization pacing in patients undergoing 'ablate and pace' therapy for permanent atrial fibrillation and effects of heart rate regularization and left ventricular resynchronization. *Am J Cardiol* 2008;102:854-860.
669. 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.
670. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C: Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.
671. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al.: Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263.
672. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ: Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438-443.
673. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, et al.: The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1050-1055.
674. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al.: Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-743.
675. Ferreira AM, Adragão P, Cavaco DM, et al.: Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809-815.
676. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA: Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-360.
677. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, et al.: Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879-883.
678. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al.: Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252-1257.
679. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al.: Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008;102:444-449.
680. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429S-456S.
681. Di Pasquale G: Fibrillazione atriale e stroke. *G Ital Aritmol Cardiol* 2001;4:149-161.
682. Emmerich J, Le Heuzey J-Y, 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.
683. 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.
684. 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 com-

- munity: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-1056.
685. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group: Comparison of 12 Risk Stratification Schemes to Predict Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-1910.
686. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group: Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
687. Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G: New echocardiographic markers of embolic risk in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:315-322.
688. Hart RG, Pearce LA, Mc Bride R et al. on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators: Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999;30:1223-1229.
689. 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.
690. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
691. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: 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.
692. 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.
693. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA study coinvestigators: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
694. 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.
695. 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.
696. Schulman S, Beyth RJ: Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl. C):C34-C40.
697. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients. *The Euro Heart Survey*. Chest 2010;March 18 (Epub ahead of print).
698. 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.
699. 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.
700. 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.
701. 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.
702. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. for the ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
703. De Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA: Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:258-262.
704. Posada IS, Barriales V for the LASAF pilot Study Group: Alternate - day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999;138:137-143.
705. Benavente O, Hart RG, Koudstal P, Laupacis A, Mc Bride R: 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. London, BMJ Publishing Group, 1999.
706. 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.
707. 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.
708. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Adjusted-dose Warfarin versus Aspirin for preventing Stroke in patients with Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590-592.
709. Olsson SB, for the Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698.
710. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. for the SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.
711. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
712. 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.
713. Manotti C, Moia M, Palareti G, Pengo V, Ria L, Dettori AG: 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;86:1060-1070.
714. Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al.: Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119 (Suppl):225-385.
715. 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.
716. Pengo V, Prisco D, Iliceto S: Gestione attuale della terapia anticoagulante orale. *Ital Heart J Supplement* 2002;3:502-517.
717. The ACTIVE Investigators: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
718. Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AL: Left atrial appendage "stunning" after spontaneous cardioversion in patient with atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;130:174-176.
719. Motoki H, Tomita T, Aizawa K, et al.: Coagulation activity is increased in the left atria of patient with paroxysmal atrial fibrillation during the non-paroxysmal period: Comparison with chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2009;73:1403-1407.
720. 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.
721. Mitchell MA, Hughes GS, Ellenbogen KA, et al.: Cardioversion-related stroke rates in atrial fibrillation and atrial flutter. (Abstract) *Circulation* 1997;96:I-453.
722. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al.: Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:759-765.
723. Rossillo A, Bonso A, Themistoclakis S, et al.: Role of anticoagulation therapy after pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation treatment. *J Cardiovasc Med* 2007;9:51-55.
724. Cakulev I, Waldo AL: Do not stop the warfarin until... *J Am Coll Cardiol* 2010;55:744-746.
725. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI: Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126 (Suppl):576S-599S.
726. Rubboli A, Di Pasquale G: Come e quando impiegare la duplice antiaggregazione nel paziente in trattamento con anticoagulanti orali? *G Ital Cardiol* 2008;9:745-752.
727. Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al.: Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463-467.
728. Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, Boura JA, O'Neill WW, Kahn JK: Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2005;18:163-166.
729. Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al.: Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-164.
730. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D: Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:56-61.
731. Lip GY, Karpha M: Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006;130:1823-1827.
732. Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, et al.: Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology* 2006;106:80-85.

733. DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, et al.: Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:691-696.
734. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G: Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 2007;18:193-199.
735. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al.: Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311-1318.
736. Rubboli A, Milandri M, Castelvetro C, Cosmi B: Meta-analysis of trias comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues of the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005;104:101-106.
737. Jafri SM: Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004;147:3-15.
738. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al.: Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
739. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al.: Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-1663.
740. Blackshear JL, Odell JA: Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-759.
741. Al Saady NM, Obel OA, Camm AJ: Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999;82:547-554.
742. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
743. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al.: Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685-2692.
744. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, et al.: Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-1532.
745. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ: Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1927-1932.
746. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al.: Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-1736.
747. Gottlieb LK, Salem-Schatz S: Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 1994;154:1945-1953.
748. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al.: Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
749. Bailey CP, Olsen AK, Keown KK et al.: Commissurotomy for mitral stenosis: technique for prevention of cerebral complications. *JAMA* 1952;149:1085-1091.
750. García-Fernández MA, Pérez-David E, Quiles J, et al.: Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253-1258.
751. Almahameed ST, Khan M, Zuzek RW, et al.: Left atrial appendage exclusion and the risk of thromboembolic events following mitral valve surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:364-366.
752. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, et al.: Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:468-471.
753. Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J: Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiologic considerations. *Chest* 2003;124:2356-2362.
754. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, et al.: Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation* 2002;105:2217-2222.
755. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al.: Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002;105:1887-1889.
756. Omran H, Hardung D, Schmidt H, et al.: Mechanical occlusion of the left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S56-S59.
757. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al.: Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9-14.
758. Block PC, Burstein S, Casale PN, et al.: Percutaneous



- left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:594-600.
759. Ussia GP, Mulè M, Cammalleri V, et al.: Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:217-222.
760. Block PC: Watching the Watchman. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1496-1497.
761. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al.: Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1490-1495.
762. Stollberger C, Schneider B, Finsterer J: Serious complications from dislocation of a Watchman left atrial appendage occluder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:880-881.
763. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al.: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
764. Maisel WH: Left atrial appendage occlusion – Closure or just the beginning? *N Engl J Med* 2009;360:2601-2603.
765. Meier B, Palacios I, Windecker S, et al.: Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:417-422.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Raviele  
Dipartimento Cardiovascolare,  
Centro Aritmologico  
e per la Fibrillazione Atriale  
Ospedale dell'Angelo  
Via Paccagnella 11  
30174 Mestre-Venezia  
Tel.: 041 9657201  
Fax: 041 9657235  
E-mail: araviele@tin.it