

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Dottorato In Ipertensione e Prevenzione del rischio
Cardiovascolare



FIBRILLAZIONE ATRIALE: GESTIONE E TERAPIA NELLA PRATICA CLINICA

Relatore: Prof. Giuseppe **MANCIA**

Correlatore: Prof Cristina **GIANNATTASIO**

Tesi di Dottorato

Maria Lucia **BOFFI**

Matricola n 534981

INDICE

1 INTRODUZIONE	1
1.1 CLASSIFICAZIONE	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA	5
1.3 FIBRILLAZIONE ATRIALE SECONDARIA.....	7
1.4 "LONE ATRIAL FIBRILLATION"	20
1.5 EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	21
1.5.1 PREDISPOSIZIONE GENETICA.....	21
1.5.2 RIMODELLAMENTO ATRIALE SINISTRO	22
1.5.3 INNESCO E MANTENIMENTO DELL'ARITMIA	22
1.6 CLINICA.....	26
1.7 TERAPIA	36
1.8 LINEE GUIDA 2010 DELLA SOCIETA' EUROPEA DI CARDIOLOGIA.....	42
1.8.1 CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA	44
1.8.2 CARDIOVERSIONE ELETTRICA	50
1.8.3 CONTROLLO DELLA FREQUENZA.	53
1.8.4 TERAPIA ANTITROMBOTICA PER LA PREVENZIONE DELLE TROMBOEMBOLIE	58
1.8.5 IL TRATTAMENTO DELLA FA IN POPOLAZIONI SPECIFICHE.....	67
2 SCOPO DELLO STUDIO	74
3 METODI	75
4 RISULTATI	81
4.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE	81
4.2 ATTINENZA ALLE LINEE GUIDA.....	86
4.3 PREDITTORI DI RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE	96
4.4 ANALISI DEL FOLLOW-UP A 6 MESI.....	101
5 DISCUSSIONE	105
5.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE	105

5.2 ATTINENZA ALLE LINEE GUIDA.....	108
5.3 PREDITTORI DEL RIPRISTINO DI RITMO SINUSALE	121
5.4 PREDITTORI DEL MANTENIMENTO DI RITMO SINUSALE A 6 MESI...	125
BIBLIOGRAFIA:	127

1 INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più comune con una incidenza stimata attorno al 1% della popolazione generale ed un aumento progressivo della prevalenza con l'avanzare dell'età: circa il 7% nelle donne e il 10% degli uomini con età maggiore di 80 anni¹ soffre di fibrillazione atriale. Nei prossimi 50 anni, con l'aumento della vita media, il numero di pazienti affetti è destinato ad aumentare di 2.5 volte[1], rispecchiando proporzionalmente la crescita della popolazione di individui anziani, molti dei quali sopravvissuti ad eventi cardiovascolari fatali negli anni passati. La FA si associa frequentemente a malattie dell'apparato cardiovascolare: ipertensione (>50%), aterosclerosi coronarica (25%), scompenso cardiaco (23%-29%) e vizi valvolari (17%)[1]. La FA si presenta con sintomi spesso aspecifici come palpitazioni, dispnea, angor toracico, astenia, ed intolleranza alla sforzo fisico, sintomi comuni a molteplici malattie cardiache (heart failure, infarto miocardico, altri tipi di aritmia) ed extracardiache (anemia, patologie respiratorie). Nel 30% dei casi la FA può essere inoltre del tutto asintomatica. Pur non essendo una aritmia "fatale" la FA è legata a complicanze invalidanti. In particolare ictus ed insufficienza cardiaca il cui rischio stimato, secondo i dati riportati dallo studio Framingham² [2], è aumentato del 1.5% nei pazienti con FA di età compresa tra 50 e 59 anni, fino al 23,5% per quelli nella fascia tra 80 e 89 anni. Inoltre la spesa sanitaria correlata a questa aritmia legata all'utilizzo di farmaci antiaritmici (AAD), alle ospedalizzazioni ed infine alla disabilità conseguente agli eventi tromboembolici risulta essere sempre più consistente. Tali dati rendono ragione del sempre crescente interesse

verso questo tipo di aritmia, soprattutto nel cercare una strategia comune ed efficace per curare e prevenire la Fibrillazione Atriale.

DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale è una aritmia cardiaca sopraventricolare caratterizzata dalla perdita da parte degli atri di ogni attività elettrica organizzata. Tale contrazione caotica ed irregolare³ è il risultato di una depolarizzazione scoordinata del miocardio atriale con onde di depolarizzazione multiple e migranti che determinano movimenti vermicolari delle pareti atriali che risultano del tutto inefficace ai fini della funzione meccanica della contrazione atriale.

A questo consegue:

1. La perdita del contributo della contrazione atriale al riempimento ventricolare (ancor più grave nei cuori con ridotta compliance del ventricolo sinistro),
2. Una irregolare stimolazione del nodo atrioventricolare a cui consegue una risposta ventricolare rapida ed irregolare,
3. La possibile formazione di trombi in atrio con aumento del rischio emboligeno

La diagnosi di FA deve essere confermata dall'elettrocardiogramma caratterizzato da:

1. Irregolarità degli intervalli RR nel tracciato ECG a 12 derivazioni,
2. Impossibilità nel distinguere chiaramente la presenza dell'onda P, nel tracciato ECG a 12 derivazioni
3. Una durata del ciclo atriale, se visibile, variabile e minore di 200 ms, nel tracciato ECG[3].

1.1 CLASSIFICAZIONE

La fibrillazione atriale è classificata clinicamente in base alla presentazione e alla durata dell'aritmia[3,4]:

- FA di PRIMO RISCONTRO: quando l'aritmia viene diagnosticata per la prima volta nella storia clinica del paziente
- FA PAROSSISTICA: quando l'aritmia si interrompe spontaneamente entro 7 giorni (generalmente termina entro 24-48 ore) dall'inizio dell'episodio[3,4].
- FA PERSISTENTE: quando l'aritmia dura da più di 7 giorni e richiede un intervento terapeutico per poter ripristinare il ritmo sinusale (cardioversione elettrica o farmacologica). La FA PERSISTENTE viene definita di LUNGA DURATA, se l'aritmia è presente da più di 1 anno quando si decide di attuare la strategia di controllo del ritmo.
- FA PERMANENTE, quando il ritmo sinusale non è ripristinabile o si è accettata la presenza dell'aritmia. Qualora si dovesse tentare la cardioversione, la fibrillazione atriale andrebbe classificata nella categoria precedente .
- FA SILENTE, quando l'aritmia viene diagnosticata incidentalmente attraverso un tracciato elettrocardiografico o si rende manifesta con una complicanza (ictus o tachicardiomiopatia). La forma silente si può accompagnare ad una qualsiasi delle categorie temporali precedentemente elencate.

In figura 1 è stata riassunta le classificazione della FA così come universalmente accettata, in aderenza alla linee guida della Società Europea di Cardiologia (SEC)⁵.

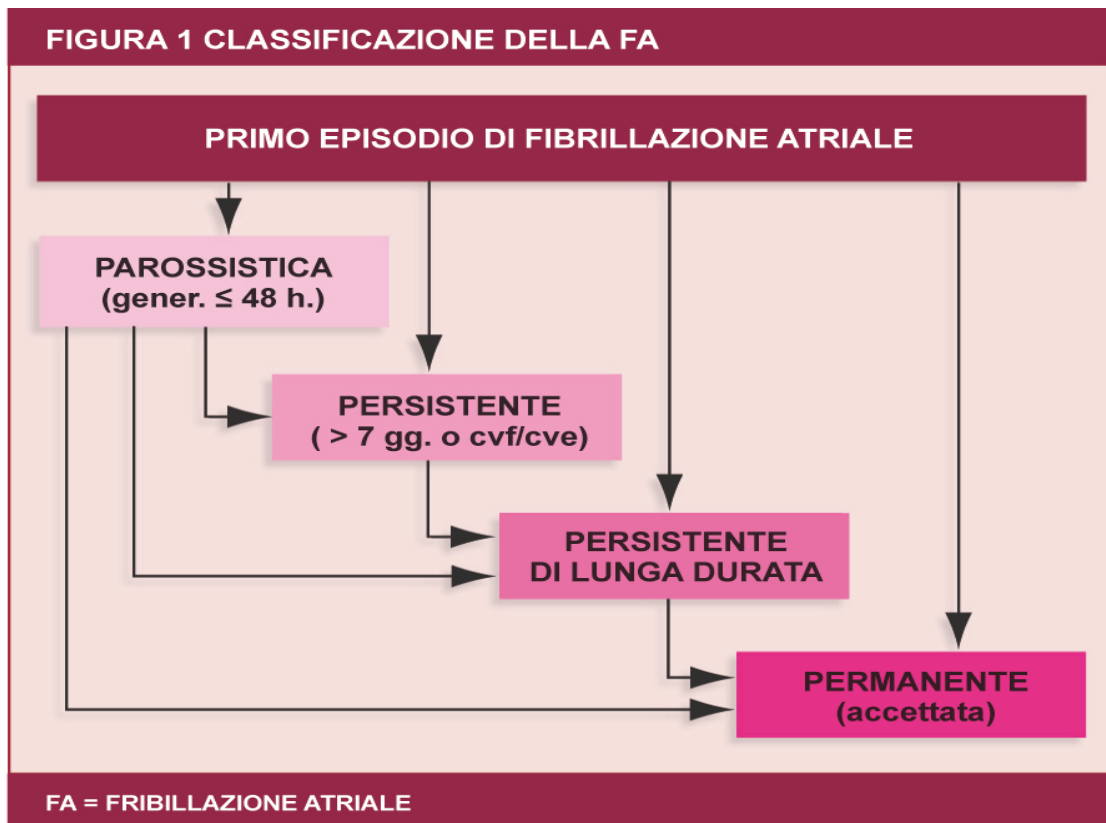


Figura 1 Classificazione della FA, adattata dalle linee guida ESC[5]

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La fibrillazione atriale è un disturbo del ritmo presente nel 1-2% della popolazione generale[1,2]. In particolare a seconda dei vari studi [1,2,6] la prevalenza della FA si attesta tra lo 0.9% e il 2% incrementando con l'aumentare dell'età. Più di 6 milioni di persone sono colpite da questa aritmia, e si stima che la prevalenza raddoppierà nei prossimi 50 anni, riflettendo l'invecchiamento progressivo della popolazione[1]. Negli Stati Uniti la FA è presente in circa 2.3 milioni di persone, (5.6 milioni nel 2050). I dati ricavati del Framingham Heart Study[2] indicano che l'incidenza di fibrillazione atriale è maggiore negli uomini rispetto alle donne (per 1000 persone al di sotto dei 64 anni è di 3.1 per gli uomini e 1.9 per le donne). Tale incidenza aumenta a 19.2 per 1000 persone nella fascia di età 65-74, culminando a 31.4 negli ultraottantenni.

In base ai dati della Euro Heart Survey⁶[6] in Europa la FA è poco comune nelle persone al di sotto dei 60 anni, mentre colpisce il 10% della popolazione con età maggiore di 80 anni. Circa un terzo di tutti i pazienti con FA hanno un'età maggiore o uguale ad 80 anni ed è stimato che nel 2050 questa popolazione raggiungerà il 50% dei pazienti.

Dati più limitati sono disponibili a riguardo della prevalenza della FA in Italia. Sulla base dello studio prospettico Pro.VA⁷[7] basato su una popolazione di pazienti con età >65 anni si osserva una prevalenza del 4.2% tra 65 e 74 anni, del 9.4% tra 75 e 84 anni e del 17% negli ultraottantacinquenni. Se proiettiamo i dati disponibili della letteratura internazionale (prevalenza di FA di circa 1.0% nella popolazione generale) sulla popolazione italiana attuale (60 milioni) si può desumere

che il numero dei soggetti con fibrillazione atriale in Italia sia di circa 600.000 persone.

Per quanto riguarda la prevalenza dei diversi tipi di FA, 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%[6]. La progressione da un tipo a un altro di FA è un'evenienza frequente: il passaggio da una FAP (FA parossistica) a una forma persistente o permanente si verifica nel 15% dei casi dopo 1 anno di follow-up[4]. In particolare, la FAP diviene persistente nel 46%, mentre nel 54% assume le caratteristiche cliniche della FA permanent⁸. La 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 FA persistente a FAP è più rara (10%)[8]. La probabilità della progressione è maggiore nel primo anno di follow-up (8-9%) e successivamente diventa minore nel tempo (5-5.5% per anno)⁹. I fattori di rischio per la cronicizzazione dell'aritmia, emersi dagli studi [7,8,9], sono:

- Età avanzata,
- Ipertensione,
- Aumento del diametro atriale sinistro,
- Valvulopatia,
- Scompenso cardiaco,
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Interessante notare che nello studio CARAF di Kerr et al[7], gli autori hanno dimostrato come un'elevata risposta ventricolare durante il primo episodio di FA, sia un fattore protettivo rispetto al rischio di progressione della malattia. La correlazione tra l'elevata frequenza cardiaca e il rischio di evoluzione non è chiara: secondo gli autori questo dato rifletterebbe l'integrità anatomica e funzionale del sistema di conduzione atrioventricolare ed intratriale. Tale correlazione non è stata però dimostrata da altri studi di popolazione.

1.3 FIBRILLAZIONE ATRIALE SECONDARIA

Nella maggior parte dei casi la fibrillazione atriale è la conseguenza di una patologia cardiovascolare concomitante e predisponente. In tutti questi casi l'aritmia è definita come secondaria.

1.3.1 FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E FIBRILLAZIONE ATRIALE

Più comunemente la FA insorge nel contesto di una malattia cardiaca [1], condividendo quindi gli stessi fattori di rischio, alcuni dei quali non modificabili:

- ETA',
- SESSO,
- FAMILIARITA'.

In altri casi si riconoscono invece fattori di rischio modificabili:

- DISLIPIDEMIA,
- IPERTENSIONE,
- DIABETE,
- OBESITÀ',
- FUMO,
- SEDENTARIETA'.

Sono stati svolti numerosi studi con l'intento di scoprire quali dei sopraelencati fattori di rischio, fossero più strettamente correlabili con l'insorgenza della fibrillazione atriale. Di seguito sono esposti, i FR

cardiovascolari per cui è stata dimostrata una solida correlazione con l'insorgenza di fibrillazione atriale.

ETA':

L'età avanzata rappresenta un fattore di rischio accertato per l'insorgenza di FA [1,6]: infatti, la perdita graduale delle fibre nodali, l'aumento del grado di fibrosi miocardica e la progressiva sostituzione dei miocardiociti da parte di tessuto adiposo che intervengono durante il processo d'invecchiamento possono predisporre all'aritmia.

Inoltre dal punto di vista funzionale nella popolazione anziana vi è una diminuzione della compliance del ventricolo sinistro (evidenziata da una ridotta funzione diastolica). Tale riduzione della funzionalità delle camere ventricolari promuove la dilatazione atriale, che costituisce il substrato strutturale alla base dello sviluppo della fibrillazione atriale.

Altro fattore possibilmente responsabile della maggior prevalenza di FA tra gli anziani è la presenza di comorbidità, quali:

- diabete mellito,
- obesità,
- scompenso cardiaco,
- coronaropatia.

Gli avanzamenti terapeutici nella cura delle malattie cardiovascolari, hanno selezionato una popolazione di soggetti sopravvissuti a patologie una volta fatali, e quindi più suscettibili a sviluppare FA rispetto alle generazioni precedenti. Nonostante quanto sinora affermato, l'età avanzata non è in grado di spiegare completamente l'aumento dell'incidenza e della prevalenza dell'aritmia. In base allo studio epidemiologico di Lin Y. Et al¹⁰, l'età è da considerarsi come uno dei fattori di rischio indipendenti di FA in aggiunta agli altri FR cardiovascolari.

SESSO MASCHILE :

Gli uomini presentano un rischio di 1.5 volte maggiore di sviluppare FA rispetto alle donne corretto per età e altri fattori di rischio cardiovascolari. Tali dati sono desunti dallo Studio Framingham[2]

IPERTENSIONE:

L'incremento della pressione arteriosa produce un incremento del lavoro cardiaco. La risposta compensatoria del cuore è caratterizzata da un aumento della massa muscolare (ipertrofia concentrica), la quale a lungo termine, è responsabile della disfunzione diastolica¹¹. La ridotta compliance del ventricolo sinistro genera nel tempo una dilatazione progressiva degli atri, che costituisce il substrato strutturale per l'insorgenza della fibrillazione atriale: il tasso d'incidenza di FA nella disfunzione diastolica lieve è del 1%, che sale rispettivamente al 12% e 20% nel caso di compromissione della funzionalità moderata e grave[12]. L'ipertensione arteriosa, data la sua grande prevalenza nella popolazione generale (20-25%[2]), è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di FA. Dai dati dello studio Framingham[2] emerge come il valore di PAS (pressione arteriosa sistolica) elevato sia un FR per la FA con un RR (rischio relativo) di 1,14 per ogni 20 mmHg di aumento della PAS, (P=.006).

DIABETE:

Il diabete, attraverso lesioni microvascolari e l'alterazione del sistema autonomo che accompagnano questa malattia, sembra contribuire all'insorgenza della fibrillazione atriale[5]. Infatti è stimato che il diabete conferisca un RR di 1.4 e 1.6 [11], rispettivamente in uomini e donne, corretto per età e altri fattori di rischio. L'esatta correlazione tra diabete e fibrillazione non è certa poiché due importanti studi hanno dato risultati contraddittori.

Nello studio retrospettivo di Mohaved¹³ et al., che si basa su una popolazione di 800.000 persone, il diabete è stato identificato come un fattore di rischio indipendente per FA con un RR di 2.13 (IC 95% 2.10-2.16). D'altro canto, questa conclusione è stata smentita dall'analisi della sottopopolazione dello studio Framingham¹⁴, e per questo motivo il diabete non è ancora considerato un fattore di rischio per la FA, all'interno dello score di rischio basato sullo studio stesso.

OBESITA':

L'obesità è correlata con un rischio a lungo termine di sviluppare fibrillazione atriale, che sembra essere mediato dalla dilatazione atriale sinistra e dall'insulino-resistenza [11]. I dati raccolti dal Niigata Preventive Medicine Study¹⁵, attestano che l'obesità è associata ad un rischio di comparsa di FA con RR 1.64; (IC 95% 1.26-2.15), così come si evince anche nello studio Framingham [2] in cui il RR è di 1.19 (IC 95% 1.08-1.30). Durante il follow up di 13.7 anni, il tasso d'incidenza di FA, corretto per età, aumenta all'aumentare del BMI (da normale <25Kg/m², sovrappeso <30Kg/m² a obeso >30 Kg/m²). In particolare nella coorte Framingham l'incidenza della patologia è di 9.7, 10.7 e 14.3 ogni 1000 soggetti/anno e di 5.1, 8.6 e 9.9 per 1000 soggetti/anno, rispettivamente per il sesso maschile e femminile, al variare delle categorie di BMI in precedenza descritte. La correlazione della FA con l'obesità, corretta per età e FR cardiovascolari, aveva un RR di 1.5 uguale in ambo i sessi. La stessa correlazione ha però perso significatività in seguito alla regressione statistica per i parametri ecocardiografici (in particolare, il diametro atriale sinistro)[2,11]. A favore di una associazione tra BMI e FA, Rosengren¹⁶ et al. hanno dimostrato come gli individui di 50 anni che presentano un aumento del loro peso del 35% rispetto al peso che avevano a 20 anni, siano a più alto rischio di FA con un RR di 1.31 (IC 95% 1.02-1.68)[14].

La ragione per cui l'obesità contribuisce allo sviluppo dell'aritmia rimane ancora incerta. L'ipotesi più accreditata si basa sull'alterazione della morfologia atriale quale risultato di molteplici fattori strettamente correlati all'obesità: l'incremento della pressione atriale secondaria alla diminuzione della compliance ventricolare sinistra, l'aumento dello stress ossidativo, l'infiammazione cronica. Alla luce di quanto esposto, si può affermare che il BMI maggiore di 25 Kg/m² è quindi un importante fattore di rischio per la fibrillazione atriale, il cui eccesso di rischio sembra mediato principalmente dalla dilatazione atriale[2,11].

1.3.2 MALATTIE CARDIOVASCOLARI E FIBRILLAZIONE ATRIALE

Dopo aver corretto il RR per i fattori di rischio cardiovascolare, si è ottenuta una correlazione statisticamente significativa tra FA e le seguenti patologie: valvulopatia, infarto miocardico e scompenso cardiaco[2,3,11]. I pazienti che sviluppano FA sono generalmente anziani e più frequentemente delle persone della stessa età, presentano delle patologie cardiache predisponenti. I predittori ecocardiografici di rischio includono: aumento della dimensione del diametro atriale, riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, aumento dello spessore del ventricolo sinistro, calcificazione dell'anello mitralico. Circa il 20% degli uomini e il 30% delle donne con fibrillazione atriale hanno una valvulopatia, il 26% degli uomini e il 13% delle donne sono stati colpiti da IMA, il 15% dei pazienti in ambo i sessi soffrono di scompenso cardiaco: il RR corretto per le altre comorbidità e fattori di rischio è quindi del 4.5 e 5.9 volte per l'insufficienza cardiaca, 1.8 e 3.4 volte per i vizi valvolari, rispettivamente per uomini e donne. La calcificazione dell'anello mitralico predispone a malattie cardiovascolari con esiti

avversi e ictus. Dallo Studio Framingham è emerso un RR di 1.6 volte maggiore di sviluppare FA se il paziente presentava la calcificazione dell'anello valvolare, la successiva analisi ha dimostrato che l'eccesso di rischio è ancora una volta mediato dall'ingrandimento dell'atrio sinistro.

1.3.3 DISFUNZIONI DELLA TIROIDE

I pazienti affetti da ipertiroidismo hanno un rischio aumentato di sviluppare fibrillazione atriale¹⁷. Nello studio di popolazione di Forst et al¹⁸ emerge che su una popolazione composta da circa 40 000 soggetti affetti da ipertiroidismo, la FA e/o il flutter atriale erano presenti nel 8,3% del campione[18]. La prevalenza della FA aumenta all'aumentare dell'età: è circa 10-20% nei soggetti con età \geq 65 anni, e minore dell'1% nei pazienti \leq a 40 anni[18]. Gli uomini sono a più alto di rischio per FA rispetto alle donne: RR di 12.1 e 7.6 rispettivamente. Il meccanismo postulato alla base dell'insorgenza della fibrillazione atriale è dovuto ad un aumento del tono adrenergico mediato dal rilascio prolungato e massivo di ormoni tiroidei.

1.3.4 NUOVI FATTORI DI RISCHIO

La presenza dei sopracitati fattori di rischio e delle comorbidità cardiovascolari non rende ragione però di tutti i casi di fibrillazione atriale che si riscontrano nella pratica clinica. Per tale motivo, nel corso degli ultimi anni è stata posta molta attenzione nella ricerca di possibili predittori di malattia. Sono stati identificati nuovi fattori di rischio per lo sviluppo di FA, alcuni dei quali modificabili, altri no.

Tra i possibili fattori di rischio si devono quindi annoverare: Infiammazione -Sindrome delle apnee ostruttive notturne - Attività fisica eccessiva.

Ulteriori studi che necessitano però di repliche o validazioni hanno identificato ulteriori fattori che risultano pertanto al momento ancora controversi: Dislipidemia - Sindrome metabolica – Insulino resistenza – consumo eccessivo di alcool

NUOVI FATTORI DI RISCHIO ACCERTATI:

INFIAMMAZIONE

L'infiammazione costituisce uno dei più importanti fenomeni implicati nello sviluppo della coronaropatia. Il contributo dell'infiammazione nella genesi della FA è stato suggerito dalla notevole frequenza di comparsa dell'aritmia dopo le operazioni di cardiocirurgia. Per tale motivo molti studi sono stati pubblicati con l'intento di dimostrare il ruolo della stessa nell'eziopatogenesi della fibrillazione atriale. Il decorso della FA nel postoperatorio riflette l'immissione in circolo di citochine e l'attivazione del sistema del complemento, così come i livelli circolanti di Proteina C Reattiva (PCR) sono associati al rischio di sviluppare FA indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiovascolari. Sembra quindi convincente l'ipotesi che gli indici infiammatori possano essere usati come markers di un sottostante processo infiammatorio che inizia e amplifica la patologia aterosclerotica vascolare. Nel 2001 Chung¹⁹ et al. dimostrò per la prima volta la presenza di elevati livelli di PCR nei pazienti affetti da FA al di fuori del periodo post-operatorio: le concentrazioni della proteina C reattiva erano doppie nel gruppo di pazienti malati, rispetto ai pazienti in ritmo sinusale (campione controllo). In questo studio pionieristico si dimostrò anche come vi era una correlazione tra i livelli di PCR e la progressione della fibrillazione

atriale: i valori più alti del marker erano osservati nei pazienti che presentavano FA permanente rispetto ai pazienti affetti da FA parossistica.

La PCR sembra essere un marcatore di rischio anche per l'insorgenza stessa della FA: nello studio retrospettivo Cardiovascular Health Study²⁰, che arruolò 5491 pazienti senza storia anamnestica di aritmia, si osservò che l'incidenza di FA era di 897 nuovi casi nei 7 anni di follow-up. Si notò inoltre come i livelli di PCR basali erano un fattore predittivo indipendente di FA all'analisi univariata e multivariata (RR per 1 deviazione standard di aumento della PCR: 1.33; 95% IC, 1.18-1.49, e 1.24; 95% IC 1.11-1.40 rispettivamente per uomini e donne). Questi risultati indicano in modo statisticamente significativo che il processo flogistico può essere considerato una causa comune di FA, sebbene questa ipotesi debba essere presa con cautela in quanto non esistono altri studi che hanno confermato questi dati. Molti studi si sono concentrati sulla validazione dell'uso della PCR come marcatore predittivo della ricorrenza di FA dopo cardioversione, così come nel post-operatorio. Loricchio²¹ et al. hanno dimostrato che i livelli elevati di PCR prima della cardioversione, sono associati alla ricorrenza di aritmia nei pazienti con FA non valvolare durante un anno di follow-up (RR 4.98; 95% IC 1.75-14.26)[19]. Sempre nello stesso studio, gli autori hanno osservato che il livello di PCR > 3 mg/L nei pazienti che si sottoponevano all'intervento di bypass aorto-coronarico si associa ad un rischio tre volte maggiore di sviluppare FA nel periodo post-operatorio [19].

La relazione tra la flogosi e la fibrillazione è ulteriormente rafforzata da studi clinici²² che hanno documentato la presenza in circolo di elevati livelli di IL-6 e TNF rispetto ai pazienti in ritmo sinusale. Anche l'esame istologico dei prelievi biotici di tessuto atriale ha confermato la

presenza d'infiammazione diffusa nel contesto del miocardio in pazienti che presentano tachiaritmie. Lo studio di Frustaci²³ et al. documenta aree di necrosi dei miocardiociti, fibrosi tra gli atriomiocitici nei campioni provenienti da 12 pazienti con "lone AF" rispetto ai pezzi anatomici provenienti dai pazienti affetti da WPW senza storia di fibrillazione atriale. Nakamura²⁴ et al. giunse a conclusioni simili osservando un maggiore grado di infiammazione: rilevò un aumento dei linfociti T, macrofagi, elevate concentrazioni del fattore di Von Willebrand nelle biopsie dei pazienti affetti da FA non valvolare rispetto alle persone non affette da aritmia.

Infine, la teoria del contributo infiammatorio nella genesi e nel mantenimento della fibrillazione atriale sembra essere sostenuta anche da diversi trial clinici che hanno valutato l'efficacia dei farmaci con effetti pleiotropici ed antinfiammatori (ACEi, sartani, betabloccanti, PUFA, vitamina C) nella prevenzione primaria e secondaria della FA. Al di là delle discordanze tra i singoli studi, emerge un ruolo protettivo degli ACE-I e delle statine^{25 26}.

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE

La prevalenza della sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) nella popolazione generale è molto alta, attestandosi secondo lo studio di Young et al.²⁷ al 24% e 9% rispettivamente per uomini e donne nella fascia d'età tra 30 e 60 anni [28]. Il meccanismo, alla base dell'insorgenza della fibrillazione, ipotizzato prevede come primum movens l'ipossia e l'ipercapnia presente durante la fase di apnea, che conducono direttamente all'aumento del tono simpatico, da cui conseguirebbe, dopo un periodo di adattamento, il rimodellamento atriale.

Secondo Gami et al²⁸ esiste un'alta incidenza di fibrillazione atriale nei pazienti affetti da OSAS. L'autore ha confrontando i pazienti che si presentavano per FA con i soggetti che si recavano al consulto cardiologico per altre patologie non aritmiche riportando una forte associazione tra OSAS e FA, con un RR di 2,18 (IC 95%, 1.34-3.54) [29]. La sindrome delle apnee ostruttive è anche correlabile con la recidiva di aritmia. Dall'analisi dello studio di Kanagala et al²⁹, nei pazienti che si sono sottoposti a cardioversione elettrica per FA, si è verificata un'incidenza del 49% di apnee ostruttive durante il sonno, mentre la frequenza scendeva al 39% nei soggetti cardiovertiti per altre aritmie.

Nonostante gli studi pubblicati, non vi è ancora un consenso sulla netta e indipendente associazione tra OSAS e FA: alcuni lavori indicano che il trattamento del disturbo riduca l'incidenza di FA[29], al contrario altre pubblicazioni[30] non sono in grado di dimostrare questo dato.

ATTIVITA' FISICA

L'attività fisica moderata e regolare gioca un ruolo fondamentale nel prevenire le malattie cardiovascolari.

Tuttavia alcuni studi recenti hanno formulato l'ipotesi che vi sia una correlazione tra la pratica di sport di resistenza e l'insorgenza dell'aritmia. Karjalainen³⁰ et al. fu tra i primi a descrivere, nel 1998, questo fenomeno. Dopo 10 anni di follow-up, l'incidenza di fibrillazione atriale nei corridori è del 5.3% contro lo 0.9% nel gruppo di controllo. Gli uomini di mezza età che praticano sport di resistenza, sembrano essere la popolazione più a rischio. E' stato recentemente pubblicato lo studio GIRAF³¹, condotto tra gli uomini in buono stato di salute, al di sotto dei 65 anni, da cui risulta che il tempo totale di attività fisica è associato al rischio di sviluppare FA. Il meccanismo alla base della relazione è ancora sconosciuto ma sembrerebbe che possa essere

legato all'aumento cronico del volume e della pressione nelle camere cardiache. E' infatti noto che, il cuore dell'atleta, sebbene modellato dall'adattamento funzionale alla pratica sportiva, mostra un aumento del volume dell'atrio di sinistra, a fronte di alterazioni della funzione diastolica ventricolare. Si deve inoltre aggiungere che un altro fattore, probabilmente importante nella genesi della fibrillazione, è dato dall'aumento del tono vagale, tipico degli sportivi[11,30].

FATTORI DI RISCHIO ANCORA CONTROVERSI:

SINDROME METABOLICA

Obesità, dislipidemia, insulino resistenza ed ipertensione arteriosa costituiscono nel loro insieme la cosiddetta Sindrome metabolica della quale soffre circa il 20% - 30%³² della popolazione occidentale. Nel lavoro di Umetani³³ et al. sono stati analizzati 592 pazienti ricoverati che non presentavano all'ingresso una patologia cardiaca. Successivamente gli autori hanno indagato la comparsa di FA e/o flutter atriale, nei soggetti ospedalizzati in relazione alla presenza della sindrome metabolica. Si è osservata un'incidenza di FA del 9% nei pazienti con sindrome metabolica e del 4% nei pazienti senza tale patologia (P=.02)[33]. La successiva analisi multivariata indica che la presenza della sindrome metabolica è un fattore di rischio statisticamente significativo (RR 2.8) indipendente dalla dimensione del diametro atriale sinistro (P<.01)[33].

Tra tutti le componenti della sindrome metabolica, il BMI è fortemente correlato all'insorgenza della FA (RR 3.0 P=.02). E' stata tuttavia già discussa in precedenza la discordanza della letteratura in merito, in particolare i dati dello studio Framingham mostrano come la correlazione BMI-FA sia mediata dalla dilatazione atriale sinistra.

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia è riconosciuta come causa del lungo processo di aterosclerosi, alla base di molte patologie cardiovascolari [11]. È quindi possibile che i livelli elevati di colesterolo, congiuntamente alle alterazioni metaboliche presenti in questi pazienti, possano indirettamente promuovere la genesi della fibrillazione atriale. L'ipercolesterolemia può condurre dapprima ad un temporaneo ma poi irreversibile, cambiamento della struttura di membrana dei miocardiociti, attraverso l'alterazione dell'endotelio del microcircolo cardiaco³⁴. Grazie a questo meccanismo si possono creare dei microcircuiti di scariche elettriche rientranti che sono postulati alla base della fibrillazione atriale parossistica.

Fino ad ora un unico studio ha documentato la correlazione tra l'alterazione del profilo lipidico e l'insorgenza dell'aritmia. Si tratta del lavoro di Watanabe et al.[15] in cui si afferma che i bassi livelli di HDL (<40mg/dl e <50mg/dl rispettivamente negli uomini e donne) siano un fattore di rischio per FA (RR 1.52, IC 95% 1.09-2.14)[13].

INSULINO RESISTENZA

L'insulino-resistenza è stata anch'essa oggetto di studi[15] che hanno individuato nei pazienti affetti da sindrome metabolica uno stato pro-infiammatorio: l'obesità promuove il rilascio dei peptidi natriuretici che giocano un ruolo fondamentale nel rimodellamento cardiaco, nella regolazione del volume ematico circolante, e nella risposta ischemia dei miocardiociti. Questi fattori conducono, in ultima analisi, alla dilatazione atriale sinistra tramite la diminuzione della funzione ventricolare diastolica[12].

ALCOOL

L'alcool ha un effetto tossico diretto sul tessuto miocardico, alterando la conduzione inter e intra atriale promuovendo allo stesso tempo

l'attivazione locale del sistema simpatico[36]. Ettiger³⁵ et al descrisse per primo, nel 1978, la cosiddetta "sindrome cardiaca della vacanza", alla base della quale vi è eccessivo consumo di bevande alcoliche in un periodo di tempo limitato. Tuttavia la relazione tra il consumo di alcool e l'incidenza di FA non è così lineare come ci si aspetterebbe: nel Framingham Heart Study[2], il consumo di bevande alcoliche indipendentemente dalla quantità, non è stato riconosciuto come fattore di rischio durante il follow-up durato 10 anni. A conclusioni simili è giunto il Cardiovascular Health Study³⁶: dall'analisi del rischio emerge chiaramente come gli astemi, i bevitori occasionali (meno di un drink/settimana), i forti consumatori (>14 drinks/ settimana) hanno lo stesso rischio di sviluppare fibrillazione atriale. Sorprendentemente, gli ex-alcolisti hanno un rischio di sviluppare FA molto più alto, (RR 1.25, 95% IC 1.02-1.54) [18,36] rispetto agli astemi e ai bevitori. Secondo gli autori questa predisposizione è da imputare alle sottostanti condizioni di salute che hanno spinto i soggetti ad interrompere l'assunzione di bevande alcoliche.

1.4 LONE ATRIAL FIBRILLATION

In una percentuale di pazienti affetti da Fibrillazione atriale, variabile dal 5 al 20%, non è rilevabile una cardiopatia organica. In questi casi si parla di fibrillazione atriale primitiva o isolata (*lone atrial fibrillation*). In letteratura la *lone atrial fibrillation* è stata variamente definita ma la diagnosi dovrebbe essere riservata a una FA che insorge in individui più giovani (età < 60 anni) rispetto alla FA classica [37]. I soggetti affetti non presentano segni clinici e strumentali di una concomitante patologia nota o fattori di rischio noti per la fibrillazione atriale. La diagnosi di FA isolata è dunque una diagnosi di esclusione, che può essere formulata solo dopo un'attenta ricerca di tutte le possibili cause note di aritmia.

La FA isolata rappresenta l'1.9-32% (in media 5-10%)³⁷ di tutte le forme di FA con prevalenza variabile a seconda degli studi considerati e dei criteri diagnostici.

La fibrillazione atriale "lone" è caratterizzata da un minor rischio di progressione verso la forma permanente (29% a 30 anni di follow-up [3,37]) e da una minore incidenza di eventi ischemici-cerebrali, e scompenso cardiaco [3,37].

Tuttavia è ancora molto controverso il carattere "benigno" dei parossismi di FA: nello studio prospettico PARIS³⁸ I, la FA isolata risulta un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e totale con un RR di 4.31 e 1.95, rispettivamente [38].

Sembrerebbe inoltre che alla base dell'aritmia, giochino un ruolo fondamentale le modificazioni del tono del sistema nervoso autonomo e l'azione combinata delle sostanze stimolanti (caffeine, nicotina) oltre alla predisposizione genetica, rispetto al substrato anatomico atriale³⁹.

1.5 EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

1.5.1 PREDISPOSIZIONE GENETICA

E' verosimile che la fibrillazione atriale, come il diabete o l'obesità, sia una malattia poligenica[3]. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che vi sia una "predisposizione genetica" nei parenti di pazienti affetti da FA. In particolare l'eziopatogenesi della FA nelle persone senza malattia cardiovascolare, è da attribuirsi a un disturbo del ritmo cardiaco che riconosce un difetto molecolare dei miocardiociti geneticamente determinato. Fox et al⁴⁰ hanno dimostrato, nella loro analisi multifattoriale, che il rischio di insorgenza FA è triplicato nei i figli di pazienti affetti, soprattutto nei soggetti in cui il primo episodio aritmico è stato diagnosticato precocemente (< 60 anni). Arnar et al⁴¹ confermano chiaramente il ruolo della familiarità nell'eziopatogenesi della FA precoce. Dall'analisi dello studio di popolazione [41] comprendente circa 5000 soggetti, si evince che nei parenti di primo grado di un paziente con FA ad insorgenza precoce, è presente un rischio maggiore (RR 5) di sviluppare la malattia rispetto al resto della popolazione. Nella maggior parte dei casi, è richiesta l'attivazione di numerosi "pathways" di "signalling" intracellulare per manifestare la fibrillazione atriale. Finora sono state isolate solo delle mutazioni di singoli geni responsabili della codifica delle proteine canale del potassio (KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1),⁴² della connessina-40⁴³, e il gene del propeptide natriuretico atriale⁴⁴. Le alterazioni delle vie di segnalazione dovute alle mutazioni sembrano essere in grado di perturbare l'omeostasi a livello cellulare, e di conseguenza manifestarsi come una FA ad esordio precoce (età < 60 anni). Di eccezionale importanza è stata la scoperta del polimorfismo mappante sul locus 4q25. Il gene

probabilmente implicato è PITX2⁴⁵: si ritiene che quest'ultimo sia coinvolto nella embriogenesi del nodo atrioventricolare, nello sviluppo di cardiomiociti al confine tra l'atrio di sinistra e le vene polmonari.

1.5.2 RIMODELLAMENTO ATRIALE SINISTRO

Il rimodellamento strutturale dell'atrio, conseguenza di quasi tutte le cardiomiopatia strutturali ciatriche [4,11], è alla base della dissociazione elettromeccanica tra la componente muscolare e il sistema di conduzione interatriale, condizione predisponente (e spesso necessaria) che facilita la genesi della fibrillazione

A livello atriale, la proliferazione e differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti, l'aumento del tessuto connettivo, e la fibrosi generalizzata sono gli indicatori istologici del danno strutturale.

L'atrio, che ha subito le suddette modificazioni istologiche, permette la genesi di multipli microcircuiti rientranti che stabilizzano l'aritmia.

1.5.3 INNESCO E MANTENIMENTO DELL'ARITMIA

Poiché l'aritmia possa instaurarsi e mantenersi è necessario, sia un evento innescante (trigger), sia un substrato anatomico favorevole per il perpetuarsi della stessa. Nella maggior parte dei casi questi meccanismi coesistono allo stesso tempo[4].

Il meccanismo principale alla base dell'inizio del disturbo aritmico consiste nella formazione di microaree aventi la capacità di scaricare

l'impulso elettrico ad una frequenza più alta rispetto alla frequenza del "pacemaker" sinusale, tali zone vengono definite "foci ectopici"[11]. In virtù della diminuzione del periodo refrattario atriale, così come dei cambiamenti morfologici subiti dai miocardiociti, sembra che i punti trigger si collochino a livello delle vene polmonari, una zona caratterizzata dalla presenza di cellule muscolari atriali frammiste all'endotelio dei vasi ⁴⁶. L'ablazione di questi siti, dotati di un'elevata frequenza di scarica del Potenziale d'Azione, conduce ad un progressivo rallentamento della lunghezza del ciclo fibrillatorio e la successiva conversione in ritmo sinusale nei pazienti affetti da FAP.

Nell'ambito del tessuto atriale, una volta che si è instaurata l'aritmia, si osservano una serie di modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche, meccaniche e ultrastrutturali che si presentano in tempi diversi e con differenti effetti fisiopatologici. Nel corso dei primi giorni seguenti l'innescamento del processo fibrillatorio, si osserva una diminuzione del periodo refrattario atriale. Il principale meccanismo cellulare alla base è la down-regolazione dei canali del Calcio di tipo L Inward Current, a fronte di un aumento sostanziale dei canali Inward Rectifier del Potassio. Il ripristino della normale refrattarietà atriale si ottiene pochi giorni dopo il ripristino del ritmo sinusale ⁴⁷. Oltre a causare una perturbazione delle proprietà elettrofisiologiche dell'atrio, la "down-regulation" dei canali del Ca^{2+} comporta una carenza di ioni Ca^{2+} intracellulare che è alla base dell'alterazione delle proprietà contrattili dei miocardiociti durante l'aritmia. Da qui deriva appunto la necessità di terminare l'aritmia il più precocemente possibile, per impedire che i processi sopradescritti rendano inefficaci le strategie terapeutiche. Queste modificazioni infatti aumentano la probabilità d'innescamento dell'aritmia, e rendono sempre meno suscettibile, nel corso del tempo, la riconversione a ritmo sinusale ("FA genera FA"[4,47]).

La teoria delle onde da rientro multiple, "multiple wavelet hypothesis"⁴⁸, prevede invece che, alla base del fenomeno aritmico, vi sia una conduzione atriale disorganizzata di molteplici fronti di depolarizzazione che si propagano indipendentemente gli uni dagli altri. I potenziali d'azione generati dalle continue depolarizzazioni, si incontrano gli uni con gli altri durante la propagazione degli stessi, portando continuamente alla formazione di nuovi fronti d'onda, i quali a loro volta tenderebbero a interagire con onde di rientro generate da altri foci [4,48]. Le continue collisioni dei fronti d'onda sostengono la permanenza della fibrillazione fin tanto che il numero di scontri non scende al di sotto di un valore critico, che impedirebbe la generazione di un numero sufficiente di impulsi tale da continuare l'aritmia. Questo meccanismo in effetti permetterebbe di spiegare il comportamento della forma permanente, in cui raramente si osservano i foci triggers e che altrettanto difficilmente risponde alla terapia ablativa.

Sulla presenza di un' "onda madre" o "rotore principale" dotato di una frequenza di scarica molto elevata è fondata l'ultima teoria. Questa onda sarebbe localizzata in atrio sinistro nella regione antrale vicino allo sbocco delle vene polmonari⁴⁹. Questa onda si propagherebbe al rimanente miocardio atriale attraverso "onde figlie" in modo irregolare condizionando la formazione di un'attività elettrica completamente desincronizzata presente su tutto il tessuto atriale, e quindi anche a distanza dal rotore principale.

Ciascuna di queste teorie non può spiegare in modo completo e soddisfacente il comportamento della FA nei diversi contesti clinici, in cui diversi meccanismi fisiopatologici concorrono nel dar luogo all'aritmia.

Una volta che l'aritmia si è instaurata le caratteristiche elettriche e anatomiche del tessuto atriale giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento della FA (tabella 1).

Rimane comunque difficile stabilire nei singoli casi se le alterazioni analizzate rappresentino la causa o la conseguenza della FA[4]; oltre al fatto che non è sempre possibile riuscire a distinguere le alterazioni istologiche ed elettrofisiologiche indotte dalla FA da quelle causate da eventuali cardiopatie associate.

Alterazioni della matrice extracellulare
Fibrosi interstiziale
Depositi di amiloide
Alterazioni infiammatorie
Alterazioni dei miociti
Apoptosi
Necrosi
Ipertrofia
Dedifferenziazione
Redistribuzione delle gap-junction
Accumulo intracellulare di materiale (emocromatosi, depositi di glicogeno)
Lesioni microvascolari
Rimodellamento endomiocardico (fibrosi)

Tabella 1 Alterazioni strutturale associate alla FA, legenda: FA= fibrillazione atriale. Adattata dalle linee guida ESC [5]

1.6 CLINICA

La maggior parte dei pazienti affetti da FA (70%) [4] sono sintomatici: i sintomi più frequenti sono cardiopalmo (54%,) e dispnea (44%), più frequenti rispettivamente nella fibrillazione atriale parossistica e nelle forme permanenti [4]. Altrettanto comunemente i pazienti riferiscono affaticabilità, astenia (14%) e dolore toracico (10%)[4]. Una percentuale minore di individui affetti riportano vertigini e più raramente sincope (5%)⁵⁰. L'aritmia può decorrere in maniera del tutto asintomatica (silente), rappresentando, quindi, soltanto un reperto occasionale all'ECG [4,5].

Nei pazienti affetti da FA, il nodo atrioventricolare funziona come filtro di frequenza impedendo che gli impulsi generati nell'atrio passino "in toto" nelle camere ventricolari [4,11]. Questo effetto è dato dalla refrattarietà intrinseca del nodo: i potenziali d'azione che raggiungono il nodo atrioventricolare possono non essere condotti al fascio di His, ma alterano la refrattarietà del nodo stesso riducendo o bloccando gli impulsi atriali in arrivo.

Il risultato meccanico della fibrillazione è la perdita della sistole atriale (detta anche calcio atriale) che contribuisce, in condizioni fisiologiche fino al 20% del volume di riempimento ventricolare[11]. E' quindi facilmente intuibile come, l'interruzione brusca della componente atriale, possa generare instabilità emodinamica.

Il cuore in FA presenta una frequenza elevata: quest'ultima è responsabile della riduzione del tempo di diastole, che influisce negativamente sul riempimento ventricolare già compromesso dal mancato contributo atriale. Infine, la diversità degli intervalli RR, (tempo in msec tra due sistole ventricolari) può comportare una

riduzione della forza di contrazione ventricolare tale da non garantire una gittata sistolica sufficiente per la perfusione (deficit di polso)[11].

La European Heart Rhythm Association (EHRA) ha stilato una classificazione dei sintomi che tiene conto della presenza e dell'intensità degli stessi[3] (tabella 2).

La classe I di questa classificazione corrisponde all'assenza di sintomatologia clinica,

La classe II alla presenza di sintomi lievi che non comportano la compromissione della normale attività quotidiana.

La classe III comprende sintomi severi con compromissione della normale attività giornaliera, mentre nella classe IV i sintomi sono disabilitanti e molto gravi, comportando l'impossibilità ad attendere alle normali mansioni.

Classificazione dei sintomi FA correlati	
CLASSE EHRA	SINTOMI
EHRA 1	Assenza di sintomi
EHRA II	Sintomi lievi, senza compromissione dell'attività giornaliera
EHRA III	Sintomi severi, compromissione dell'attività giornaliera
EHRA IV	Sintomi disabilitanti, impossibilità alla attività giornaliera

Tabella 2 classificazione dei sintomi - EHRA SCORE, legenda: FA= fibrillazione atriale, EHRA= European Heart Rhythm Association, liberamente adattata dalle linee guida ESC[5]

Un medesimo paziente può manifestare nella vita talvolta episodi sintomatici e talvolta asintomatici[4,11]. A volte, gli episodi di FA silente possono precedere quelli sintomatici (nel 17% dei casi).

In letteratura, a seconda dei diversi studi la frequenza di riscontro della FA asintomatica varia notevolmente, a seconda della sensibilità degli strumenti utilizzati. Si passa da percentuali del 16-25% come riscontro occasionale all'ECG standard⁵¹ al 56-70% osservato durante il monitoraggio elettrocardiografico transtelefonico in corso di terapia con farmaci antiaritmici. La frequenza degli episodi silenti dopo ablazione è più bassa (0-20%): questo dato è stato confermato anche con l'utilizzo di sistemi di registrazione sofisticati quali la trasmissione transtelefonica giornaliera, e l'Holter di 7 giorni⁵².

In ogni caso l'elevata prevalenza della FA asintomatica impone, in tutti i pazienti con un rischio elevato di eventi ischemici cerebrali, la necessità di proseguire la terapia anticoagulante orale anche se al momento della visita si osserva la presenza di ritmo sinusale.

Quale sia il significato prognostico dei parossismi brevi di FA asintomatica (da qualche secondo a meno di 24h) non è ancora chiaro. In base ad alcuni dati della letteratura⁵³, solo gli episodi di FA che durano più di 5 ore, sono associati ad un maggiore rischio tromboembolico.

L'impatto della FA sulla qualità di vita è variabile. I dati disponibili mostrano una riduzione della qualità della vita (QOL) nei soggetti con FA rispetto ai controlli sani⁵⁴. Diversi studi[54,55,56] hanno dimostrato che la persistenza del ritmo sinusale, ottenuto mediante terapia farmacologica, o cardioversione elettrica, è associata al miglioramento della qualità di vita[55].

In conclusione, si può affermare che la diminuzione della qualità di vita osservata nei pazienti fibrillanti, è simile o addirittura più accentuata

rispetto al peggioramento della QOL dei pazienti con infarto miocardico o scompenso cardiaco⁵⁵.

1.6.1 MORTALITÀ E MORBILITÀ

La FA è associata a un rischio aumentato di mortalità totale, di eventi ischemici cerebrovascolari (TIA e Ictus) e scompenso cardiaco. La mortalità è maggiore nei pazienti cardiopatici, ma anche in soggetti senza patologie di rilievo, la FA sembra comportare, di per sé, un maggior rischio di morte[39]. In più della metà dei casi la causa del decesso è un evento cardiovascolare[2,3,4,5] in maggior parte ictus o scompenso cardiaco acuto. Lo studio Framingham[2] dimostra chiaramente che la fibrillazione atriale aumenta il RR di morte di 1.5 volte negli uomini e 1.9 volte nelle donne, corretto per età e concomitanti patologie cardiovascolari. Questo dato emerge anche dallo studio AFFIRM⁵⁶, in cui la mortalità a 5 anni dei pazienti con FA ed età >65 anni, è stata di circa 4.5% per anno⁵⁷.

ICTUS: La FA è un fattore di rischio indipendente per complicanze tromboemboliche, con un tasso annuale nei pazienti con FA del 4.5% rispetto allo 0.2-1.4% dei soggetti di controllo, con un aumento di 5 volte⁵⁸ e con un'incidenza di ictus invalidante del 2.5%⁵⁹. Tale percentuale sale ad oltre il 7% se si considerano anche gli attacchi ischemici transitori e gli eventi cerebrovascolari silenti[59]. Dai dati in precedenza esposti, si può comprendere come la fibrillazione atriale è responsabile del 15-18% di tutti i casi di ictus, e che quindi circa una persona su tre affetta da FA svilupperà un evento ischemico nel corso della vita. Un ulteriore dato importante da menzionare riguarda la gravità stessa del fenomeno tromboembolico: gli eventi ischemici dovuti secondari all'aritmia comportano una prognosi peggiore, e una

maggiore invalidità a distanza (rischio aumentato del 50%) e soprattutto una maggiore mortalità (33% a 3 mesi contro 20% nei pazienti senza FA[58,59]. Il rischio d'ictus nei pazienti con FA aumenta con l'aumentare dell'età: si attesta al 1.5% nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni, sale al 23.5% nei pazienti con età compresa tra 80 e 89 anni[59]. Le principali comorbilità predittive di ictus sono: lo scompenso cardiaco, un pregresso evento cerebrovascolare, l'ipertensione arteriosa, e il diabete mellito. La presenza in anamnesi di un evento cerebrale (TIA e/o Ictus) rappresenta senz'altro il fattore di rischio più importante: esso si correla con un'incidenza annua di ictus >5%, dato che giustifica il ricorso alla TAO anche in assenza di altre comorbilità significative. Il rischio annuale d'ictus per i pazienti con FA parossistica (2.6-3.2%) è paragonabile a quello dei pazienti con FA permanente (2.9-3.3%)[56].

DECADIMENTO COGNITIVO: La fibrillazione atriale sembra associarsi inoltre ad un rischio aumentato di perdita di memoria, demenza e decadimento cognitivo. 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[2]: attualmente si ritiene che la causa sia da attribuirsi ai multipli infarti cerebrali silenti, che si verificano in mancanza di una adeguata terapia anticoagulante. Le possibili concause che aggravano la demenza sono lo scompenso cardiaco secondario alla FA, e la disfunzione del microcircolo a livello cerebrale, determinato dall'ipertensione arteriosa⁶⁰.

SCOMPENSO CARDIACO: L'aritmia e lo scompenso cardiaco spesso coesistono: un terzo dei pazienti con FA ha storia di scompenso cardiaco⁶¹, mentre una percentuale variabile dal 10 al 30 dei pazienti affetti da scompenso presenta fibrillazione atriale[2,61]. La prevalenza dell'aritmia nei soggetti che soffrono di scompenso cardiaco, aumenta con l'aumentare della classe funzionale NYHA: dal 4% in classe I al 50% in classe IV. L'intima correlazione tra le due patologie è dovuta alla

reciproca interazione dei medesimi fattori di rischio cardiovascolari, e la presenza dell'una predispone allo sviluppo dell'altra. Si è osservata l'insorgenza del 3.3% per anno per quanto riguarda lo scompenso cardiaco in pazienti con FA e del 5.4% per quanto riguarda l'aritmia nei pazienti scompensati. 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[2,61]. Allo stesso modo, l'insorgenza dell'aritmia nei pazienti con scompenso cardiaco aumenta la mortalità dell'1.6% negli uomini e del 2.7% nelle donne[2,61]. Molti meccanismi concorrono mutualmente nella fisiopatologia della FA e dello scompenso cardiaco: la perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare, l'elevata frequenza, l'irregolarità della durata dei cicli cardiaci e il ridotto tempo di diastole durante FA portano ad una riduzione della portata cardiaca e le aumentate pressioni di riempimento nello scompenso cardiaco favoriscono lo stress di parete, la dilatazione e la fibrosi atriale. Anche l'aumento del tono adrenergico e l'attivazione biumorale, tipici dello scompenso cardiaco cronico contribuiscono a determinare quelle modificazioni del substrato elettrico che sono considerate responsabili dell'insorgenza della FA⁶².

TACHICARDIOMIOPATIA: Da ultimo la FA è la causa più comune della cosiddetta tachicardiomiopatia, una cardiomiopatia dilatativa che si sviluppa nei pazienti affetti dalle forme persistenti o permanenti. Questa patologia è caratterizzata dalla presenza di una elevata frequenza di risposta ventricolare (>90-100 b/min a riposo), associata ad severa disfunzione ventricolare sinistra. La tachicardiomiopatia è parzialmente o totalmente reversibile con il ripristino del ritmo sinusale o attraverso l'adeguato controllo della frequenza cardiaca⁶³. I meccanismi postulati alla base dello sviluppo della tachicardiomiopatia non sono chiari, tuttavia i dati desunti dagli studi sui modelli animali suggeriscono un possibile ruolo giocato dalla transitoria ischemia dei miocardiociti,

associato all'accumulo di calcio intracellulare, caratteristici del cuore fibrillante[12,63].

1.6.2 APPROCCIO AL PAZIENTE

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO.

L'indagine anamnestica deve essere volta a ricercare nella storia del paziente, la presenza di sintomi riferibili alla FA e quando possibile identificare il momento dell'insorgenza e della durata della stessa.

E' necessario altresì verificare l'esistenza delle comorbidità così come dei FR per l'aritmia. Il medico dovrebbe scrupolosamente accertare la modalità di presentazione dell'episodio al fine di distinguere l'aritmia in base al tipo (FAP, primo episodio, permanente, persistente). E' importante ottenere informazioni sulla risposta della malattia alla somministrazione di farmaci antiaritmici, o di altri presidi terapeutici (cardioversione elettrica, ablazione). Non da ultimo, è necessario porre attenzione ai fattori extracardiaci potenzialmente responsabili dell'episodio fibrillatorio: abuso di alcool, caffeina, stress, ipertiroidismo[3,4,5].

L'esame obiettivo dovrebbe confermare il sospetto di FA attraverso la constatazione di un polso aritmico, di pulsazioni irregolari al giugulo, così come dalle variazioni d'intensità del primo tono cardiaco. Infine, un accurato esame semeiologico del paziente, può essere in grado di cogliere i segni di una cardiopatia sottostante, quale la stenosi mitralica o lo scompenso cardiaco grazie all'auscultazione di soffi, toni aggiunti o il ritmo galoppo[4,5,11].

ESAMI STRUMENTALI DI PRIMO LIVELLO

ECG: Per porre la diagnosi di fibrillazione atriale è necessario ottenere la registrazione del tracciato elettrocardiografico che documenta la presenza dell'aritmia, definita come l'assenza dell'onda P e irregolarità degli intervalli RR. E' quindi mandatorio un ECG ogni volta che si presenta il sospetto clinico di FA.

Il tracciato ECG può mostrare inoltre una serie di reperti suggestivi di una sottostante cardiopatia, quali ipertrofia ventricolare (S V1 + R V5-6 > 35 mm) compatibile con ipertensione arteriosa[12]; complessi di preeccitazione ventricolare; segni di necrosi miocardica; blocchi di branca (destra, sinistra, emiblocchi); basso voltaggio nelle derivazioni periferiche (indice dell'aumento dei volumi polmonari, caratteristico del processo enfisematoso BPCO-correlato, così come della cardiopatia ischemica, entrambe patologie fortemente correlate con la fibrillazione atriale[21]).

ECOCARDIOGRAMMA TRANSTORACICO: sebbene l'ecg sia uno strumento indispensabile per la diagnosi di FA, è auspicabile eseguire anche un ecocardiogramma transtoracico.

In questo modo è possibile ottenere, la conferma della presenza di cardiopatie strutturali associate. L'indagine ecografica aggiunge alla diagnosi elettrocardiografica informazioni essenziali per inquadrare correttamente il paziente quali: il volume della cavità atriali e ventricolari, spessori parietali, aree di discinesia, presenza di valvulopatia (in particolare mitralica), una valutazione della disfunzione diastolica ed una stima della frazione di eiezione.

ESAMI DI LABORATORIO: è necessario disporre di emocromo, del quadro elettrolitico, della funzionalità renale, epatica, e dosare degli ormoni tiroidei.

ESAMI STRUMENTALI DI SECONDO LIVELLO

Le linee guida [4,5] consigliano il ricorso ad esami strumentali più approfonditi e specifici, qualora il paziente si presenti all'osservazione con sintomi non specifici per aritmia ma anche per poter impostare un corretto trattamento della FA

RADIOGRAFIA DEL TORACE: Se il paziente è sintomatico per dispnea, le indicazioni poste dalle linee guida[5], raccomandano l'esecuzione di una radiografia del torace. Questo studio permette di stabilire, valutando il grado di congestione del circolo polmonare, se il sintomo è imputabile ad una malattia cardiaca (dispnea cardiogena)[3,4,11] o polmonare. In questo modo si possono individuare patologie polmonari, che in qualche modo possono essere in stretta correlazione con la fibrillazione atriale, come la BPCO. Infine è possibile svelare un'interstiziopatia polmonare amiodarone-indotta[4,11].

TEST DA SFORZO: è suggerito quando i pazienti riportano segni e/o sintomi indicativi di cardiopatia ischemica (angor). Le linee guida consigliano l'esecuzione del test anche per valutare la presenza di un'ischemia inducibile prima di iniziare il trattamento antiaritmico con farmaci di classe IC in pazienti che presentano in anamnesi una dubbia storia di cardiopatia ischemica.

MONITORAGGIO ELETTROCARDIOGRAFICO AMBULATORIALE (sec Holter o Loop recorder esterno) Le indicazioni della Società Europea di Cardiologia prevedono l'utilizzo di questi strumenti per diagnosticare la FA in pazienti con palpitazioni tachiaritmiche sospette⁶⁴. Queste metodiche sono consigliate soprattutto nei pazienti con sintomi di aritmia frequenti.

In caso di sintomi rari (un episodio ogni mese o più sporadicamente) le indicazioni della SEC[5], prevedono il ricorso all'event recorder o ad un sistema di trasmissione transtelefonica intermittente dell'ECG o il loop recorder impiantabile. Quest'ultimo, nella sua versione più recente, è sufficientemente sensibile (96.1%) e specifico (85.4%) per il riconoscimento della FA ed ha il vantaggio di poter essere utilizzato per oltre 3 anni⁶⁵. L'impianto precoce di questo dispositivo ha dimostrato, in uno studio randomizzato⁶⁶, un rapporto costo-efficacia migliore rispetto alla strategia diagnostica tradizionale, in pazienti con palpitazioni di origine sconosciuta.

I sistemi di monitoraggio ambulatoriale descritti in precedenza, sono anche utili nel follow-up dei pazienti con FA. Il monitoraggio secondo Holter è consigliato nella gestione dei pazienti con FA permanente per valutare il comportamento della frequenza cardiaca prima o dopo la somministrazione di farmaci. L'Holter, è inoltre utile nel dimostrare la presenza di episodi di fibrillazione del tutto asintomatici che richiedono una rivalutazione del trattamento farmacologico in corso, così come la necessità di protrarre la terapia anticoagulante orale (TAO).

ECOCARDIOGRAMMA TRANSESOFOGEO: Le linee guida, indicano questa metodica come necessaria qualora si intenda eseguire una cardioversione elettrica (CVE) in pazienti affetti da FA non databile (>48 ore) che non sono in TAO. La metodica consente di riconoscere la presenza di formazioni trombotiche in atrio sinistro[66], che controindicherebbero la cardioversione a causa dell'elevato rischio di embolizzazione sistemica.

Questa particolare tecnica sonoro-grafica permette anche lo studio di due importanti fattori predittivi di rischio tromboembolico quali la velocità di flusso in auricola sinistra, e la presenza di ecocontrasto spontaneo.

TAC e RMN: fra gli esami emergenti, è opportuno citare la TC multistrato e la risonanza magnetica cardiaca (RMN). Il ricorso a queste metodiche radiologiche è consigliato per studiare con precisione l'anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari in previsione dell'intervento chirurgico.

Tutti questi accertamenti, devono essere richiesti con un senso critico, evitando l'utilizzo di 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.

1.7 TERAPIA

Numerosi studi e dibattiti sono stati svolti negli ultimi venti anni, per stabilire quale fosse la migliore terapia per i pazienti affetti da fibrillazione atriale. Attualmente l'attenzione degli esperti si è focalizzata su due strategie.

1. L'utilizzo di farmaci antiaritmici per ottenere il ripristino del ritmo sinusale,
2. un'intervento terapeutico limitato ai soli farmaci capaci di rallentare la risposta ventricolare media.

Queste due strategie terapeutiche hanno oggi preso il nome di controllo del ritmo e controllo della frequenza e sono state oggetto di confronto in 6 diversi studi randomizzati.

*PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)*⁶⁷

Questo studio, pubblicato nel 2000 ha analizzato una popolazione costituita da 225 pazienti con FA persistente (durata compresa tra 7 e

360 giorni), Il follow-up è stato di 1 anno. Nel gruppo controllo del ritmo si è dimostrata una migliore tolleranza all'esercizio fisico; tuttavia non vi sono stati dati a favore di un miglioramento globale della qualità di vita. Inoltre in questo gruppo vi è stato un maggior numero di ospedalizzazioni. Va segnalato che al termine del follow-up solo il 23% dei pazienti in terapia con amiodarone ed il 56% dei pazienti sottoposti a CVE aveva mantenuto il ritmo sinusale [4,5,67].

STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)⁶⁸

Succeivamente al PIAF venne pubblicato qs lavoro in cui erano stati arruolati pazienti con un'età media di 67 anni, affetti da FA persistente e seguiti nei successivi 2 anni (follow-up medio 20 mesi). In questa indagine non si sono riscontrate 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 ed un aumento delle ospedalizzazioni nel gruppo controllo del ritmo. Alla fine dello studio solo il 40% di pazienti del gruppo di controllo del ritmo aveva mantenuto il ritmo sinusale[4,5,68].

RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation)⁶⁹

In questo studio sono stati arruolati 522 pazienti prevalentemente ad alto rischio tromboembolico con recidiva di FA persistente dopo una prima CVE. I risultati non hanno dimostrato alcuna superiorità di una strategia terapeutica: al follow-up di 2.3 anni per quanto riguarda l'endpoint primario combinato (morte CV, insufficienza cardiaca eventi tromboembolici, sanguinamento, impianto PM, effetti collaterali da farmaci antiaritmici) non si sono osservate differenze statisticamente significative, ma semplicemente una tendenza verso una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari letali (22.6 vs 17.2%) e di eventi tromboembolici[4,69] nel gruppo controllo del ritmo rispetto al gruppo controllo della frequenza.

Anche questo studio conferma che solo il 39% dei pazienti del gruppo controllo del ritmo era effettivamente in ritmo sinusale al termine del follow-up.

AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [56]

Questo studio ha preso in considerazione una enorme coorte di pazienti (4060) di età >65 anni o con almeno un altro fattore di rischio per ictus o morte. Sono stati inclusi sia pazienti con episodi di FA di breve durata e risoluzione 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. Anche in questo caso nessuna differenza statisticamente significativa tra le due strategie è stata riscontrata. Tuttavia anche in questo studio si è osservata una tendenza nell'incremento della mortalità totale nel gruppo controllo del ritmo (26.7 vs 25.9%, $p=0.08$). Anche nello studio AFFIRM, il numero di ospedalizzazioni era superiore nel gruppo controllo del ritmo[3,4,56]. Una sottoanalisi dell'AFFIRM ha documentato un significativo incremento di 1.5 volte del rischio di mortalità non cardiovascolare nel braccio controllo del ritmo ($p=0.0007$), dovuto ad 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. Sia in questo studio che nel RACE, gli eventi tromboembolici si sono verificati in percentuale maggiore nel gruppo controllo del ritmo, in particolare nei pazienti che avevano interrotto l'assunzione del warfarin o che avevano INR a livelli non terapeutici ($INR < 2$). Questi dati possono essere spiegati da una probabile presenza di recidive di FA asintomatiche occorse nonostante l'utilizzo di farmaci antiaritmici

Dopo 5 anni, il 63% dei pazienti del gruppo controllo del ritmo era effettivamente in ritmo sinusale.

HOT CAFÈ (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation)⁷⁰

Questo studio, che ha arruolato 205 pazienti affetti da FA persistente in TAO (terapia anticoagulante orale), non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le due strategie, se non una minore percentuale di ospedalizzazioni nel gruppo controllo della frequenza ed 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[3,4,70].

AF-CHF (Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure)⁷¹

Questo recente studio, pubblicato, ha studiato 1376 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$), confrontato le due strategie di trattamento per un periodo medio di 37 mesi. Questo studio ha voluto colmare la lacuna dei precedenti studi dove solo una minoranza dei pazienti arruolati presentava scompenso cardiaco. Tuttavia anche in questo studio non si è osservata alcuna differenza di mortalità nei due gruppi (mortalità per cause cardiovascolari gruppo controllo ritmo vs gruppi controllo della frequenza: 27 vs 25%; $p=0.53$). Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative neppure per gli endpoint secondari di mortalità per tutte le cause, progressione dell'insufficienza cardiaca o ictus. Anche in quest'ultimo lavoro il numero di ospedalizzazioni per FA (4 vs 9%; $p=0.001$) e per bradiaritmie (6 vs 3%, $p=0.02$)[3,4,5,71] è stato maggiore nel gruppo controllo del ritmo rispetto al gruppo controllo della frequenza.

Tutti gli studi randomizzati citati hanno quindi dimostrato che la strategia del ripristino del ritmo sinusale non aumenta né migliora la qualità di vita e pertanto indicano che molti pazienti affetti da FA

possono essere trattati, in maniera opportuna, con una strategia di controllo della risposta ventricolare media. Tuttavia questa strategia non dovrebbe essere scelta al primo episodio di fibrillazione atriale, o subito dopo l'instaurarsi di una recidiva. Piuttosto questi lavori focalizzano l'attenzione sulla pericolosità e talora sull'inadeguatezza di molti farmaci antiaritmici oggi disponibili.

Il trattamento della FA dovrebbe essere personalizzato e la scelta tra strategia di controllo del ritmo o di controllo della frequenza dovrebbe tener conto nei singoli pazienti di una serie di variabili come il tipo di FA, la durata dell'aritmia, l'età dei pazienti e la loro compliance, la copresenza di una cardiopatia organica sottostante e le dimensioni atriali sinistre. Inoltre è risultato evidente come la TAO, indipendentemente dal ripristino del ritmo, dovrebbe essere continuata a tempo indeterminato in tutti i soggetti ad elevato rischio tromboembolico, a causa della possibilità di recidive aritmiche asintomatiche [4,5].

Le caratteristiche descrittive dei vari studi citati sono riportate in Tabella 3.

Tabella 3 Caratteristiche dei più importanti trials sulla fibrillazione atriale. Adattata dalle linee guida ESC[5]

TABELLA 3 - CARATTERISTICHE GENERALI, CRITERI DI INCLUSIONE, OUTCOME PRIMARIO DEI PAZIENTI ARRUOLATI NEI TRIAL PRECEDENTEMENTE ESPOSTI

Trial	Ref	Pazienti (n)	Età media (anni)	Followup medio (anni)	Criteri di inclusione	Outcome primario	Pazienti che raggiungono l'outcome primario (n)		
							cont. FC	cont. Ritmo	P
PIAF (2000)	45	252	61.0	1.0	Persistent AF (7–360 days)	Symptomatic improvement	76/125 (60.8%)	70/127 (55.1%)	0.32
AFFIRM (2002)	33	4060	69.7	3.5	Paroxysmal AF or persistent AF, age ≥65 years, or risk of stroke or death	All-cause mortality	310/2027 (25.9%)	356/2033 (26.7%)	0.08
RACE (2002)	47	522	68.0	2.3	Persistent AF or flutter for <1 years and 1–2 cardioversions over 2 years and oral anticoagulation	Composite: cardiovascular death, CHF, severe bleeding, pacemaker implantation, thrombo-embolic events, severe adverse effects of antiarrhythmic drugs	44/256 (17.2%)	60/266 (22.6%)	0.11
STAF (2003)	46	200	66.0	1.6	Persistent AF (>4 weeks and <2 years), LA size >45 mm, CHF NYHA II–IV, LVEF <45%	Composite: overall mortality, cerebrovascular complications, CPR, embolic events	10/100 (10.0%)	9/100 (9.0%)	0.99
HOT CAFÉ (2004)	48	205	60.8	1.7	First clinically overt persistent AF (≥7 days and <2 years), age 50–75 years	Composite: death, thrombo-embolic events; intracranial/major haemorrhage	1/101 (1.0%)	4/104 (3.9%)	>0.71
AF-CHF (2008)	49	1376	66	3.1	LVEF ≤35%, symptoms of CHF, history of AF (≥6 h or DCC <last 6 months)	Cardiovascular death	175/1376 (25%)	182/1376 (27%)	0.59

FA = FRIBILLAZIONE ATRIALE; AFFIRM = ATRIAL FIBRILLATION FOLLOW-UP INVESTIGATION OF RHYTHM MANAGEMENT; CHF = CONGESTIVE HEART FAILURE; CPR = CARDIOPULMONARY RESUSCITATION; DCC = DIRECT CURRENT CARADIOVERSION; HOT CAFÉ = HOW TO TREAT CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION; LVEF = LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION; NYHA = NEW YORK HEART ASSOCIATION; PIAF = PHARMACOLOGICAL INTERVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION; RACE = RATE CONTROL VERSUS ELECTRICAL CARADIOVERSION FOR PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION; STAF = STRATEGIES OF TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION.

1.8 LINEE GUIDA 2010 DELLA SOCIETA' EUROPEA DI CARDIOLOGIA

Anche sulla base dei risultati degli studi precedentemente citati sono state redatte le Linee Guida Europee per il trattamento della FA [5].

La scelta circa l'attuazione del controllo del ritmo o della frequenza deve essere guidata dalla severità delle manifestazioni cliniche: si deve quindi preferire il ripristino del ritmo nei pazienti con compromissione emodinamica, riservando il trattamento di controllo della frequenza ai pazienti stabili.

Il trattamento in acuto di questi pazienti è rivolto al miglioramento della funzione cardiaca e alla somministrazione di farmaci atti a prevenire i fenomeni tromboembolici.

Raccomandazioni generali per il controllo del ritmo e della frequenza nei pazienti con FA			
Raccomandazioni	Classe	LdE	Referenza
Il controllo della frequenza dovrebbe essere la terapia di scelta nei pazienti anziani con FA e sintomi e minori (EHRA score=1)	1	A	33
Il controllo della frequenza deve essere continuato indipendentemente dal controllo della ritmo per assicurare il controllo della FC durante gli episodi di FA	1	A	33
Il controllo del ritmo è indicato nei pazienti con FA e sintomatici (EHRA\geq2) indipendentemente da un adeguato controllo della FC.	1	B	4,5
Il controllo del ritmo deve essere perseguito nei pazienti affetti da FA e sintomi di scompenso FA correlato, al fine di ottenere il miglioramento clinico.	2 A	B	4,5
Il controllo del ritmo dovrebbe essere l'approccio iniziale nei pazienti giovani in cui il trattamento ablativo non è ancora stato escluso	2 A	C	4,5
Il controllo del ritmo dovrebbe essere considerato nei pazienti con FA secondaria a trigger o ad un substrato anatomico, che è stato corretto.	2 A	C	4,5

Tabella 4: Raccomandazioni generali per i pazienti con FA. Legenda: FA= fibrillazione atriale, EHRA= European Heart Rhythm Association, FC= frequenza cardiaca, LdE= livello di Evidenza. Adattata dalle linee guida ESC[5].

1.8.1 CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA

La terapia antiaritmica in acuto è indicata in quei pazienti che presentano segni o sintomi di imminente compromissione delle funzioni vitali: ipotensione, tachicardia ($fc > 200$ bpm), perdita di coscienza. Tutti i pazienti che rispondono positivamente alla terapia antiaritmica devono essere sottoposti al monitoraggio elettrocardiografico in continuo per un tempo non inferiore alla metà della durata dell'emivita del farmaco scelto. Il monitoraggio è necessario per controllare la stabilità del ritmo e individuare gli eventi proaritmici legati al farmaco stesso: extrasistoli ventricolari, blocco sinusale, blocco atrioventricolare.

Il tasso di cardioversione farmacologica è minore rispetto alla cardioversione elettrica, nonostante non richieda la sedazione e la presenza dell'anestesista.

In tabella 5 sono riassunte le raccomandazioni, secondo le linee guida[5] per la cardioversione farmacologica della FA recente (<48h).

Raccomandazioni generali la cardioversione farmacologica			
Raccomandazioni	Classe	LdE	Referenza
Quando si preferisce la cardioversione farmacologica, ed il paziente non presenta cardiopatia strutturale; si raccomanda l'uso della flecainide ev o del propafenone ev per ripristinare il ritmo sinusale nei pazienti con FA recente (<48 ore)	1	A	5,73
Nei pazienti con FA recente (<48 ore) affetti da cardiopatia strutturale, si raccomanda l'uso dell'amiodarone ev.	1	A	4,5,75
In un gruppo selezionato di pazienti con FA recente (<48 ore) e senza cardiopatia strutturale; una singola dose orale di flecainide o propafenone (pill in the pocket) può essere tentata per interrompere la FA. Il trattamento deve però essere stato testato come sicuro ed efficace precedentemente in ambiente ospedaliero.	2	A	4,5
Nei pazienti con FA recente (<48 ore) affetti da cardiopatia	2 B	A	74

strutturale ma senza ipotensione o SCC, si può considerare l'uso dell'ibutilide ev. A tal fine si deve controllare gli elettroliti, il valore di QT_c, nonché provvedere al monitoraggio in continuo dopo la somministrazione del farmaco per almeno 4 ore.			
Digossina (LdE A), verapamil, sotalolo, metoprololo (LdE B), altri agenti beta bloccanti (LdE C) sono inefficaci nella conversione della FA recente a ritmo sinusale e non sono quindi raccomandabili.	3	A,B,C	4,5

Tabella 5: Raccomandazioni generali per i pazienti con FA. Legenda: FA= fibrillazione atriale, SCC= Scompenso Cardiaco, ev= per via endovenosa, LdE= livello di Evidenza. Adattata dalle linee guida ESC[5].

FLECAINIDE

La flecainide è un farmaco di *classe 1c*. Può essere somministrata per via endovenosa o per via orale, e costituisce uno dei farmaci più efficaci nel ripristinare il ritmo sinusale. Quando somministrata in vena, ha una percentuale di cardioversione di una FA di recente insorgenza del 57-78%. Per via orale, alla dose di carico di 300 mg, l'efficacia è simile (57-68% a 2-4h e 75-91% a 8h), ma l'azione è più lenta a comparire (110 vs 55min).

L'effetto inotropo negativo ne controindica l'impiego nei pazienti con cardiopatia strutturale soprattutto con depressa frazione di eiezione ventricolare sinistra[4] Inoltre il farmaco presenta (seppur in una minoranza di casi) importanti effetti proaritmici quali flutter atriale a rapida risposta ventricolare e bradicardia post-cardioversione[3,4,5]. La flecainide è controindicata nei pazienti con disturbi di conduzione intraventricolare poiché è responsabile della depressione della velocità di conduzione a livello sotto-hissiano. La flecainide è considerata un farmaco di prima scelta nel trattamento della FA di recente insorgenza (<48h) in pazienti senza cardiopatia o con cardiopatia lieve (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A) (Tabella 6). 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 siano stati precedentemente provati con successo in ambito ospedaliero[4].

La dose consigliata in questi casi è di 200 mg (peso <70 kg) o 300 mg (peso >70 kg) in un'unica somministrazione orale. Devono essere esclusi da questo tipo di trattamento i pazienti con disfunzione sinusale o blocco AV, blocchi di branca, allungamento dell'intervallo QT, sindrome di Brugada o cardiopatia strutturale[4].

PROPAFENONE

Il propafenone è un farmaco di *classe 1c*. La percentuale di successo varia dal 41% al 91% per la cardioversione e.v. e dal 56% all'83% per la cardioversione orale (600 mg)⁷². E' un efficace farmaco antiaritmico il cui effetto si esplica dopo 1 h se somministrato per via endovenosa, dopo 2-6h se somministrato per via orale. Il propafenone ha effetti proaritmici ed inotropo negativo simili a quelli della flecainide per cui è controindicato nei pazienti con cardiopatia strutturale[3,4,5]. Al pari della flecainide, è raccomandato per il ripristino del ritmo sinusale in pazienti senza rilevante cardiopatia e con FA recente (<48h) (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A) (Tabella 6). 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.

IBUTILIDE

L'ibutilide è un farmaco di *classe 3*. E' somministrabile solo endovena. Nel confronto con il placebo, il farmaco è stato discretamente efficace nell'interruzione della FA con percentuali di successo del 34-47%. Il farmaco può essere impiegato per ripristinare il ritmo sinusale in pazienti che non sono stati cardiovertiti dal propafenone o che hanno presentato delle recidive aritmiche durante trattamento con i farmaci

descritti in precedenza. Una peculiare caratteristica dell'ibutilide è che essa è efficace non solo nella FA di recente insorgenza ma anche nelle aritmie atriali di durata maggiore (fino a 90 giorni)[3,4,5]. Il farmaco è utile nella cardioversione del flutter atriale (percentuali di successo del 38-63%). L'ibutilide può essere usata nei pazienti con cardiopatia strutturale. La complicanza più grave della somministrazione questo farmaco è la torsione di punta riportata nel 3- 6% dei casi⁷³. Dato questo rischio si consiglia di non somministrare il farmaco a pazienti con QT allungato, squilibri elettrolitici o insufficienza cardiaca. La complicanza avviene generalmente nella prima ora dopo la somministrazione del farmaco, ma è prudente monitorare i pazienti per almeno 4h. L'ibutilide è raccomandata come terapia di prima scelta per la cardioversione farmacologica della FA di recente insorgenza (<48h) in pazienti senza cardiopatia o con cardiopatia lieve (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A) (Tabella 6). Il farmaco è anche raccomandato nella FA di durata >48h e nei pazienti con cardiopatia strutturale (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A) (Tabella 6).

AMIODARONE

L'amiodarone è un farmaco *di classe 3* anche se dotato di azioni comuni a più classi. L'amiodarone può essere somministrato sia per via endovenosa sia per via orale e gli effetti cambiano notevolmente in rapporto alle stesse. I dati sull'efficacia di questo farmaco nel ripristinare il ritmo sinusale sono contrastanti. Vari studi hanno confrontato l'efficacia dell'amiodarone rispetto al placebo o ad altri farmaci antiaritmici⁷⁴ attestando un'efficacia per via e.v. compresa tra il 34% e il 68% dopo singolo bolo (3-7 mg/kg) e tra il 55% e il 95% quando al bolo ha fatto seguito un'infusione di 900-3000 mg/die[4,5,74]. Per via e.v., l'amiodarone è superiore al placebo se si considera un intervallo dalle 6 alle 24h dall'inizio della

somministrazione, mentre non vi è alcuna differenza nelle prime 2h[5,74]: il farmaco ha quindi un'azione lenta. Dal confronto con altri presidi terapeutici antiaritmici, l'amiodarone non è più efficace e il suo effetto è ritardato. Il vantaggio indiscusso di questo farmaco consiste nel fatto che può essere utilizzato anche in pazienti con cardiopatia strutturale compresi i soggetti con insufficienza cardiaca in cui i farmaci di classe 1C sono controindicati[3,4,5] in virtù del suo scarso o nullo effetto inotropo negativo. L'amiodarone presenta tuttavia importanti effetti collaterali prevalentemente extracardiaci. Questi compaiono solo dopo un certo periodo di terapia e destano quindi scarsa preoccupazione per il trattamento in acuto o per breve periodo e comprendono: microdepositi corneali (>90%), fotosensibilità (25-75%), epatotossicità (intesa come aumento degli enzimi epatici: 15-30%, mentre epatite e cirrosi:<3%) ipotiroidismo (6%), ipertiroidismo (0,9-2%), neuropatia/neurite ottica (\leq 1-2%), alterazione del colore della cute blu-grigia (4-9%), tossicità polmonare (1-17%)⁷⁵. Tra i principali effetti avversi dopo somministrazione e.v. del farmaco vanno menzionati la bradicardia, l'ipotensione e le flebiti in sede di infusione. L'amiodarone 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 (<48h) (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A) (Tabella 6). Il farmaco rappresenta la terapia di prima scelta nei pazienti cardiopatici indipendentemente dalla durata dell'aritmia (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A) (Tabella 6).

VERNAKALANT

Il vernakalant è un nuovo farmaco antiaritmico finora valutato solo in trial clinici; di recente è stato approvato l'uso nella pratica clinica dalla Food and Drug Administration. E' relativamente atrio-selettivo con

funzione antagonizzanti i canali del sodio e del potassio. Il farmaco agisce prolungando il periodo refrattario atriale mentre non ha effetto a livello ventricolare. Può essere impiegato solo per via endovenosa. È significativamente più efficace del placebo nel ripristinare il ritmo sinusale in pazienti con FA di recente insorgenza (47-51.7 vs 4-14%). Gli unici effetti collaterali seri riportati sono ipotensione e blocco AV completo[3,4,5].

Farmaci antiaritmici			
Farmaco	1 Dose	2 dose	Possibili effetti collaterali
Amiodarone	5 mg/Kg ev in 1 ora	50mg/h	Flebite, diminuzione della FC, ritardo nella cardioversione
Flecainide	2 mg/Kg ev in 10 min o 200-300 mg per os	ND	Farmaco non adatto nei pazienti con cardiopatia strutturale. Può prolungare la durata del QRS e quindi dell'intervallo QT. Può dar luogo all'aumento della FC per conversione a flutter atriale con conduzione 1:1
Propafenone	2 mg/Kg ev in 10 min o 450-600 mg per os	ND	Farmaco non adatto nei pazienti con cardiopatia strutturale. Può prolungare la durata del QRS e quindi dell'intervallo QT. Può dar luogo all'aumento della FC per conversione a flutter atriale con conduzione 1:1
Ibutilide	1 mg ev 10 min	1 mg ev in 10 min dopo aver atteso 10 min dalla prima somministrazione	Può causare il prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta. Monitorare costantemente il paziente con elettrocardiogramma in continuo, prestare attenzione alle onde T-U, e/o prolungamento del QT. Può condurre a diminuzione della FC.
Vernakalant	3 mg/kg ev in 10 min	2 mg/Kg ev in 10 min dopo aver atteso 15 min dalla prima somministrazione	Valutato sinora in trial clinici, approvato di recente.

Tabella 6: Farmaci per la CVF della FA recente (<48 ore). Legenda: FC= frequenza cardiaca, os= per via orale, ev= per via endovenosa. Adattata dalle linee guida ESC[5]

1.8.2 CARDIOVERSIONE ELETTRICA

La cardioversione elettrica rappresenta una valida ed efficace alternativa alla terapia farmacologica per ottenere il ripristino del ritmo sinuale[3,4,5]. Le raccomandazioni della Linea Guida ESC per la cardioversione elettrica della FA sono riportate nella seguente tabella.

Raccomandazioni generali la cardioversione elettrica			
Raccomandazioni	Classe	LdE	Referenza
La cardioversione elettrica immediata è raccomandata quando la frequenza ventricolare non risponde rapidamente ai farmaci nei pazienti con FA e sintomatici per ipotensione, scompenso cardiaco o ischemia miocardica in atto.	1	C	4,5
La cardioversione elettrica immediata è raccomandata nei pazienti con FA e segni elettrocardiografici di preccitazione, o quando si assiste a instabilità emodinamica.	1	B	4,5
La cardioversione elettrica elettiva dovrebbe essere considerata al fine di iniziare il controllo del ritmo a lungo termine nei pazienti affetti da FA.	2A	B	4
Il trattamento preparatorio con amiodarone, flecainide, propafenone, ibutilide o sotalolo dovrebbe essere considerato per aumentare le possibilità di successo della CVE e prevenire la recidiva di FA.	2A	B	4,5
Nei pazienti sintomatici refrattari alla terapia medica si può considerare la possibilità di eseguire cardioversioni elettriche ripetute.	2B	C	
Il trattamento preparatorio con agenti beta bloccanti, verapamil o diltiazem può essere considerato per la strategia di controllo della frequenza, sebbene l'efficacia di questi farmaci nell'aumentare il successo della CVE o nel prevenire le recidive di FA sia incerto.	2B	C	
La cardioversione elettrica è controindicata nei pazienti con intossicazione digitalica	3	C	

Tabella 7: Raccomandazioni generali per i pazienti con FA. Legenda: FA= fibrillazione atriale, CVE= cardioversione elettrica, LdE= livello di Evidenza. Adattata dalle linee guida ESC[5].

L'interruzione dell'aritmia mediante CVE dipende dalla quantità di corrente che riesce ad attraversare il tessuto atriale. Questa è correlata a sua volta ad alcune caratteristiche tecniche quali: capacità dei condensatori del defibrillatore, forma d'onda di defibrillazione, forma e posizione delle placche di defibrillazione, interfaccia tra le placche e la cute e impedenza transtoracica⁷⁶. Al fine di eseguire una CVE efficace si dovrebbero utilizzare defibrillatori che generano una forma d'onda bifasica, soprattutto nei pazienti con alta impedenza transtoracica (obesi o broncopneumopatici)[76]. L'efficacia della CVE nel terminare la fibrillazione atriale è riportata essere tra il 70% e il 99%⁷⁷. Questa ampia variabilità è determinata da diversi fattori: da un lato le specifiche tecniche dei defibrillatori utilizzati, e dall'altro le caratteristiche clinico-anamnestiche dei pazienti tra le quali la presenza di cardiopatia⁷⁸, la durata della fibrillazione, le dimensioni dell'atrio sinistro⁷⁹, la proteina C reattiva⁸⁰ e la presenza di sindrome delle apnee notturne.

Si definisce "inefficacia tecnica" della CVE l'impossibilità ad ottenere il ripristino del ritmo sinusale per almeno un battito. Mentre "l'insuccesso clinico" è dato dalla comparsa di una recidiva dopo una CVE efficace. In base al tempo trascorso dalla cardioversione elettrica, si definisce recidiva immediata (entro pochi minuti), e precoce (entro 15 giorni). L'inefficacia tecnica e le recidive immediate si osservano in circa il 25% dei pazienti sottoposti a CVE mentre le precoci in un altro 25%⁸¹.

I rischi della CVE sono legati alla possibilità di sviluppare aritmie e al tromboembolismo. La maggior parte delle aritmie che si possono manifestare dopo il trattamento sono di tipo bradicardico. La tachicardia o fibrillazione ventricolare sono rare e si possono osservare qualora il paziente si presenti con ipokaliemia, intossicazione digitalica, ma non dipendono dalla quantità di energia erogata.

I risultati di studi osservazionali e controllati hanno dimostrato che in assenza di terapia anticoagulante il rischio di eventi tromboembolici

durante CVE raggiunge il 7%⁸² 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%^[4,5,82]. È dunque raccomandato iniziare la TAO (terapia anticoagulante orale) almeno tre settimane prima della cardioversione elettrica in tutti i pazienti con FA di durata >48h o non chiaramente databile.

Nella pratica clinica è frequente la consuetudine di utilizzare i farmaci antiaritmici contestualmente alla CVE con il fine di aumentare l'efficacia tecnica della procedura e per prevenire le recidive immediate e precoci. Nonostante i presupposti teorici del trattamento preparatorio farmacologico, il ruolo dei farmaci antiaritmici nell'aumentare il successo della cardioversione è ancora dibattuto. La flecainide innalza la soglia di defibrillazione⁸³; il propafenone riduce le recidive precoci antagonizzando il trigger extrasistolico⁸⁴. Il sotalolo abbassa la soglia di defibrillazione e riduce le recidive immediate⁸⁵. L'amiodarone, se somministrato come pretrattamento prolungato (impregnazione) aumenta l'efficacia tecnica della CVE e previene le recidive, mentre la somministrazione acuta per via e.v. aumenta il numero dei casi di bradiaritmie⁸⁶. I dati riguardanti il pretrattamento per via orale con calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) sono ancora più ambigui: non sembrano aumentare l'efficacia tecnica della cardioversione e il loro ruolo nella prevenzione delle recidive precoci è tutt'ora dibattuto^[4,5].

Il trattamento preparatorio farmacologico deve essere personalizzato per ciascun paziente e in linea generale è raccomandato nei pazienti già sottoposti a CVE, soprattutto quando la cardioversione è stata clinicamente inefficace.

1.8.3 CONTROLLO DELLA FREQUENZA.

La frequenza ventricolare durante l'episodio aritmico dipende dalle caratteristiche elettrofisiologiche del sistema di conduzione e dal tono neurovegetativo. Generalmente essa si presenta elevata ed irregolare dando luogo alle principali manifestazioni sintomatologiche. Su questo presupposto si basa l'utilizzo di farmaci che, modulando i sistemi precedentemente elencati, siano in grado di attenuare i sintomi prodotti dall'elevata ed irregolare frequenza cardiaca. L'obiettivo della strategia di controllo della frequenza (rate control) è quello di ridurre la sintomaticità delle palpitazioni, dell'astenia e la ridotta tolleranza allo sforzo fisico. La modalità di somministrazione dei farmaci ad effetto dromotropo negativo è solitamente orale, fatta eccezione per i casi in cui, la somministrazione per via endovenosa, è ritenuta più opportuna al fine di raggiungere l'effetto terapeutico in un tempo più breve. Il controllo della risposta ventricolare deve 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.

Ad oggi non sono ancora disponibili dati certi riguardo a quale sia la frequenza cardiaca ottimale che dovrebbe essere ottenuta nei pazienti in FA. Studi emodinamici indicano che la frequenza ventricolare durante FA dovrebbe essere di poco superiore a quella in ritmo sinusale, per poter compensare la perdita del contributo atriale. Pertanto per molto tempo si è considerato ragionevole mantenere una frequenza ventricolare compresa tra 60 e 90 b/min a riposo e tra 110 e 130 b/min durante esercizio fisico. Questo obiettivo, spesso difficilmente raggiungibile, è gravato però da aumento degli effetti collaterali dei farmaci antiaritmici, che in questi casi vengono spesso sovradosati.

Inoltre lo studio randomizzato RACE III⁸⁷ ha evidenziato come una strategia più "mite" nella riduzione della frequenza ventricolare (fc <110 b/min a riposo) non è apparsa statisticamente inferiore ad una strategia aggressiva utilizzando un endpoint composito costituito da mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o ictus, embolie sistemiche, emorragie ed eventi aritmici). Il raggiungimento della frequenza ottimale dovrebbe essere controllato periodicamente mediante registrazioni Holter di 24h, o in alternativa tramite test ergometrico submassimale[4,5]. Infine, nei casi in cui non sia possibile ottenere un adeguato controllo della risposta ventricolare con i farmaci, è necessario considerare la possibilità dell'esecuzione di terapie non farmacologiche quali l'ablazione transcateretere della giunzione AV e l'impianto di un pacemaker [3,4,5]. La tabella 8 riassume le raccomandazioni per la gestione della frequenza cardiaca nei paziente con FA di recente insorgenza.

Raccomandazioni per il controllo della frequenza cardiaca			
Raccomandazioni	Classe	LdE	Referenza
In condizioni di emergenza ed in assenza di una sindrome preccitativa, l'uso di agenti beta bloccanti per ev, calcio antagonisti non diidropiridinici è raccomandato per ridurre la risposta ventricolare durante la FA.	1	A	89,90
In condizioni di emergenza, l'uso della digitale ev e dell'amiodarone ev è raccomandato per controllare la FC nei pazienti affetti da FA con concomitante scompenso cardiaco o ipotensione.	1	B	4,5,92
Nei casi con FA e sindrome di pre-eccitamento si deve preferire l'uso di antiaritmici di classe 1 o dell'amiodarone.	1	C	4,5
Nei casi con FA e sindrome di pre-eccitamento l'uso di beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici, digossina e adenosina è controindicato	3	C	4,5

Tabella 8: Raccomandazioni per il controllo della FC. Legenda: FA= fibrillazione atriale, FC= frequenza cardiaca, ev= per via endovenosa, LdE= livello di Evidenza. Adattata dalle linee guida ESC[5].

I farmaci che si possono utilizzare per il controllo della frequenza cardiaca nei soggetti affetti da fibrillazione atriale sono di seguito elencati.

DIGITALE

L'uso della digitale comporta la riduzione della frequenza cardiaca significativamente maggiore rispetto al placebo. L'effetto si realizza attraverso un'azione vagolitica, per questo motivo essa non è in grado di condizionare la risposta ventricolare quando il sistema cardiocircolatorio è sottoposto allo stress dell'esercizio fisico. La riduzione media della frequenza cardiaca a riposo è del 10-20%⁸⁸. Grazie all'azione inotropica positiva di questo farmaco, la digitale è considerata come terapia di prima scelta per il controllo della risposta ventricolare nei soggetti con scompenso cardiaco. Se somministrata per via e.v., l'azione rallentante della digitale si manifesta dopo circa 60 min e raggiunge il picco dopo circa 6h[4,5,88].

CALCIOANTAGONISTI NON DIIDROPIRIDINICI

I calcioantagonisti non diidropiridinici sono rappresentati dal Verapamil (160-240 mg/die) e diltiazem (120-240 mg/die). Entrambi i farmaci hanno una simile efficacia nel controllo della risposta ventricolare e dei sintomi. Il loro effetto è equiparabile alla digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico⁸⁹. Il verapamil riduce la frequenza di 8-23 b/min a riposo e di 20-34 b/min durante sforzo[4,5,89]: la possibilità di influire sulla frequenza cardiaca durante il lavoro rende ragione di una migliore tolleranza all'esercizio fisico. La durata d'azione è relativamente breve se usati per via endovenosa e quindi una somministrazione continua potrebbe essere necessaria per prolungare l'effetto sulla frequenza di risposta ventricolare. Questi calcioantagonisti, in virtù del loro effetto inotropo negativo, devono essere usati con estrema cautela

o evitati in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Al contrario, potrebbero essere preferiti ai betabloccanti nei pazienti con asma bronchiale o broncopneumopatie ostruttive[5].

BETABLOCCANTI

I betabloccanti (alle posologie terapeutiche comunemente impiegate per le diverse molecole) producono un rallentamento della frequenza cardiaca paragonabile a quello della digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico, nei pazienti affetti da FA⁹⁰. Tuttavia in alcuni casi, e soprattutto per dosaggi elevati, questi farmaci possono persino ridurre la tolleranza all'esercizio a causa del loro effetto inotropo negativo. Questo effetto collaterale non è caratteristico di tutti i betabloccanti: il labetalolo, grazie alla sua azione alfa e betabloccante, ha determinato in uno studio un aumento del 13% della tolleranza allo sforzo⁹¹. Il sotalolo, al pari del precedente betabloccante, non influisce negativamente sulla capacità di esercizio grazie al prolungamento della durata della fase di ripolarizzazione, e alla vasodilatazione distrettuale[5]. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, i betabloccanti devono essere preferiti ai calcioantagonisti per il loro effetto favorevole sui sintomi dello scompenso e sulla sopravvivenza. Tuttavia, la dose somministrata deve essere opportunamente titolata al fine di evitare l'aggravamento della disfunzione ventricolare sinistra[3,4,5].

AMIODARONE

L'amiodarone è un farmaco antiaritmico ma a causa dell'effetto calcioantagonista ed antiadrenergico non selettivo, esso è capace di ridurre la conduzione del nodo atrioventricolare, favorendo quindi il controllo della risposta ventricolare. Sebbene sia stato studiato prevalentemente ai fini del ripristino/mantenimento del ritmo sinusale, l'amiodarone si è dimostrato in grado di ridurre del 25% la frequenza cardiaca a riposo nello studio di Zehender et al⁹². Nonostante l'efficacia

clinica dimostrata nel ridurre la fc, questo farmaco deve essere considerato di seconda scelta e utilizzato solo quando gli altri agenti farmacologici si siano dimostrati inefficaci, a causa degli importanti effetti collaterali.

DRONEDARONE

Il dronedarone è un recente derivato dell'amiodarone. Al pari del capostipite, questo farmaco esplica i suoi effetti agendo su più canali ionici (potassio, sodio e calcio) a cui si somma anche un'azione antiadrenergica non competitiva. Il dronedarone è capace di rallentare la risposta ventricolare durante l'artimia. In uno studio multicentrico⁹³, randomizzato e in doppio cieco, condotto in 174 pazienti con FA permanente, il dronedarone alla dose di 800 mg/die (in 2 somministrazioni) si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente la frequenza ventricolare media all'Holter di 24h eseguito a 2 settimane (-11 vs + 0.7 b/min nel gruppo placebo) e a distanza di 6 mesi (-10.1 vs -1.3 b/min nel gruppo placebo) dall'inizio del trattamento. Il dronedarone è efficace anche nel controllo della risposta ventricolare durante l'esercizio massimale: la frequenza ventricolare è risultata significativamente più bassa nel gruppo di pazienti trattati con dronedarone rispetto al placebo (-27.4 vs -2.9 b/min) senza però compromettere la tolleranza allo sforzo[3,4,93].

ASSOCIAZIONI TRA FARMACI

L'associazione della digitale ai calcioantagonisti o ai betabloccanti si rende necessaria al fine di potenziare l'effetto bradicardizzante dei singoli farmaci e migliorare il controllo della frequenza ventricolare soprattutto durante sforzo. In confronti randomizzati, l'associazione tra calcioantagonisti e digitale si è dimostrata significativamente superiore alla sola digitale nella riduzione della frequenza ventricolare a riposo, durante sforzo e nella media di 24h⁹⁴. Risultati analoghi sono riportati in

studi che hanno valutato la digitale associata ai betabloccanti in confronto alla sola digitale⁹⁵. Nello studio di Farshi et al[94] sono stati testati tra loro la digitale (0.25 mg/die), il diltiazem (240 mg/die), l'atenololo (50 mg/die), l'associazione digitale-diltiazem e l'associazione digitale-atenololo. La frequenza ventricolare media nelle 24h 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. Questi dati suggeriscono che le associazioni farmacologiche rappresentano la terapia ottimale per il controllo della risposta ventricolare durante FA. Tuttavia, si deve porre attenzione all'eventuale eccessiva riduzione della frequenza cardiaca iatrogena, attraverso un accurato monitoraggio dei sintomi e registrazioni Holter periodiche.

1.8.4 TERAPIA ANTITROMBOTICA PER LA PREVENZIONE DELLE TROMBOEMBOLIE

La fibrillazione atriale comporta un aumento del rischio di morte di 1.5-1.9 volte, imputabile prevalentemente a fenomeni tromboembolici sistemici. Nel 70% dei casi gli emboli, a partenza da formazioni trombotiche situate nell'atrio sinistro o nell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus di solito estesi e gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti[4,5, 12]. Il rischio di ictus non è tuttavia uniforme: varia ampiamente dallo 0.4% al 12% per anno, a seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente. È quindi di estrema importanza eseguire una corretta valutazione del profilo di rischio tromboembolico dei pazienti con FA ai fini delle scelte terapeutiche. A tal fine, il rischio tromboembolico può essere realizzato sulla base di fattori di rischio clinici ed ecocardiografici,

identificati in numerosi studi⁹⁶. Attualmente per la stima del rischio tromboembolico vengono applicati diversi sistemi a punteggio, tra cui l'AFI, lo SPAF, il CHADS2 e il Framingham risk score, tutti accomunati da alcuni fattori clinici indipendenti come:

- età,
- ipertensione arteriosa,
- diabete mellito,
- scompenso cardiaco,
- disfunzione ventricolare sinistra,
- valvulopatia mitralica reumatica,
- protesi valvolari,
- pregresso ictus/TIA.

Tali fattori, distinti in maggiori e minori, vengono sommati e, in relazione al punteggio ottenuto, viene raccomandata la TAO o la terapia antiaggregante piastrinica. Un recente studio pubblicato su Chest⁹⁷ ha rielaborato lo CHADS₂ score, chiamato CHA₂DS₂-VASc che ha il merito di riclassificare in modo più accurato i pazienti che negli altri sistemi di calcolo del rischio erano classificati con un rischio intermedio-basso.

La necessità di delinare in maniera più precisa questa classe di pazienti è derivata dalla constatazione che i pazienti a rischio basso-intermedio rappresentano circa il 60% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, e nella maggioranza degli studi osservazionali vi erano della sottopopolazioni di soggetti che andavano incontro a fenomeni tromboembolici. Attraverso l'aggiunta nel sistema a punteggio di altri fattori clinici di rischio tromboembolico (in precedenza chiamati minori), quali (età compresa tra 65 e 74 anni, precedenti vascolari anamnestici, sesso femminile) un numero consistentemente maggiore di pazienti (circa il 75% vs il 10% riportato in altri algoritmi) risulta avere uno score di rischio tromboembolico elevato (≥ 2) ed è quindi candidata alla TAO.

Le più recenti linee guida europee della FA[5] raccomandano la terapia anticoagulante con warfarin nei soggetti con un fattore di rischio elevato:

- Precedente ictus/ TIA
- Embolia sistemica,
- Stenosi mitralica,
- Protesi valvolare

o con almeno due fattori di rischio moderato:

- Età ≥ 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.

La tabella 9 riassume le caratteristiche salienti del CHA₂DS₂-VASc.

Fattori di rischio per ictus e tromboembolismo nella FA non valvolare	
FR maggiori	FR minori
Pregresso ictus/TIA Embolismo sistemico Età > 75 anni	SCC o disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa Ipertensione, diabete mellito, sesso femminile Età compresa tra 65 e 74 anni Patologie vascolari
Punteggio dei singoli FR CHA₂DS₂VAS_c Score	
FR	score
SCC-disfunzione ventricolare sinistra	1
Ipertensione	1
Età > 75 anni	2
Diabete mellito	1
Ictus/TIA-tromboembolismo	2
Patologie vascolari*	1
Età 65-74	1
Sesso (femmina)	1
Punteggio massimo (totale)	9

Tabella 9 CHA₂DS₂VAS_c score. Legenda: FA= fibrillazione atriale, SCC= scompenso cardiaco, * patologie vascolari= pregresso infarto miocardico, patologia vascolare periferica, placche ateromasiche; FE= frazione d'ieiezione, TIA= attacco ischemico transitorio. Adattata dalle linee guida ESC[5].

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.

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (*dose-adjusted*)

L'efficacia della TAO nella prevenzione dell'ictus 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 ed uno di prevenzione secondaria⁹⁸, che hanno

arruolato complessivamente 2900 pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, ha documentato che il warfarin a dosi adeguate (range INR 2.0-3.0) riduce il rischio di ictus del 62% (IC 95% 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[4,5,98]. Infatti l'incidenza annuale di emorragie maggiori nei pazienti trattati con warfarin è stata del 1.3% vs 1.0% nei soggetti del gruppo placebo e 1.0% nei pazienti trattati con aspirina⁹⁹. Esiste, una forte relazione tra gli eventi emorragici e l'inizio della TAO: 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[4]. Questo problema è particolarmente rilevante nella popolazione anziana dove la terapia anticoagulante orale spesso slatentizza lesioni ad alto rischio emorragico occulte.

Al fine di selezionare più accuratamente i pazienti da candidare alla TAO sono stati pubblicati sistemi a punteggio per stimare il rischio emorragico, come l'HAS-BLED risk score. Nello studio ACTIVE W¹⁰⁰ è stata testata l'associazione clopidogrel ed aspirina in confronto al warfarin, con dimostrazione di netta inferiorità della doppia antiaggregazione piastrinica. 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[56], e da una metanalisi di tutti i trial randomizzati di confronto tra controllo della frequenza e controllo del ritmo[2,3]. Soltanto lo studio ATHENA¹⁰¹ ha documentato in pazienti affetti da FAP o FA persistente una significativa riduzione dell'incidenza di ictus con l'impiego di dronedarone, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di TAO.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA

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

L'efficacia dell'aspirina nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FA è complessivamente discussa. Sei trial (AFASAK, SPAF I, EAFT, LASAF, UK TIA e ESPS II¹⁰²) hanno confrontato l'aspirina, a dosaggio compreso tra 50-1300 mg/die, con il placebo. Dalla metanalisi di tali studi è emerso che l'aspirina riduce l'incidenza di ictus del 22% (IC 95% 2-38%). Sebbene tutti i trial abbiano evidenziato una tendenza ad una riduzione del rischio di ictus con l'aspirina, questo è risultato statisticamente significativo solo nello studio SPAF I. Analizzando soltanto gli ictus invalidanti, la riduzione relativa del rischio di ictus severo ottenuta con l'aspirina è solo del 13% (IC 95% 19-36%). L'analisi eseguita dello studio SPAF I ha confermato che l'effetto preventivo dell'aspirina è differente a seconda del tipo di ictus: il farmaco ha determinato una significativa riduzione del rischio di ictus non cardioembolico, a fronte di una riduzione modesta e non significativa degli ictus cardioembolici¹⁰³.

ASA vs TAO

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, SPAFII[103]) che hanno arruolato 2837 pazienti con un totale di 205 ictus, durante un follow-up medio di 2.2 anni. Considerando soltanto gli ictus ischemici, il warfarin dose-adjusted ha ridotto il rischio relativo di ictus del 46% (IC 95% 27-60%) rispetto all'aspirina[5].

In considerazione della scarsa maneggevolezza del warfarin data da numerosi fattori quali: ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, interazioni farmacologiche multiple, ampie fluttuazioni

dell'INR[5], negli ultimi anni sono stati studiati nei pazienti con FA altri farmaci anticoagulanti orali quali lo ximelagatran e il dabigatran (inibitori diretti orali della trombina), il rivaroxaban, l'edoxaban, l'apixaban e il betrixaban (inibitori orali del fattore Xa), che non necessitano di monitoraggio dell'INR. Gli studi SPORTIF III¹⁰⁴ e SPORTIF V¹⁰⁵, basati sulla dimostrazione di non inferiorità dello ximelagatran rispetto al warfarin (range INR 2-3), hanno avuto esito negativo per evidenza di epatotossicità del farmaco. Nello studio RE-LY¹⁰⁶ sono stati arruolati 20000 soggetti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, trattati con dabigatran 110 mg o 150 mg in duplice somministrazione giornaliera. Questo studio costituisce la prima dimostrazione di un'alternativa efficace, sicura e maneggevole, dato che si è confermata la non inferiorità del dabigatran 110 mg rispetto al warfarin con un'incidenza più bassa di emorragie maggiori e la superiorità del dabigatran 150 mg rispetto al warfarin con un'incidenza sovrapponibile di emorragie maggiori.

Dagli studi proposti in precedenza si evince come la TAO è più efficace della terapia antiaggregante piastrinica, ma il suo uso si associa inevitabilmente ad un rischio emorragico aumentato e nondimeno richiede un controllo rigoroso presso il centro ospedaliero che può essere associato a difficoltà logistiche, specie nella popolazione anziana. È quindi importante, nella scelta del trattamento antitrombotico, personalizzare la terapia sulla base dei seguenti parametri:

- la stratificazione del rischio tromboembolico;
- la qualità della TAO attuabile;
- il rischio emorragico del singolo paziente.

Attualmente le linee guida europee[5] raccomandano l'uso 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 a discrezione del medico e il suo uso deve essere basato sulla stima del rischio emorragico individuale e sulla fattibilità di un monitoraggio TAO[4,5]. Nei pazienti, in cui un rischio emorragico elevato controindica la TAO, può essere utilizzata come profilassi tromboembolica della FA l'associazione clopidogrel-aspirina, unica strategia attualmente disponibile, sebbene lo studio ACTIVE W abbia documentato l'inferiorità rispetto al warfarin[100].

N.B: Profilassi antitrombotica in corso di cardioversione elettrica/farmacologica:

L'embolia sistemica rappresenta la complicanza più grave della CVE, così come della cardioversione farmacologica o spontanea della FA, in quanto alla ripresa del ritmo sinuale, si può assistere alla mobilizzazione di emboli da trombi atriali. Si raccomanda l'utilizzo della TAO dose-adjusted (range INR 2-3) prima della cardioversione elettrica in considerazione del fatto che nella maggior parte dei casi i trombi atriali si formano ed embolizzano nelle prime 72h dalla procedura. Questo fenomeno è stato confermato con l'applicazione dell'ecocardiografia transesofagea, che ha dimostrato come la somministrazione della TAO per almeno 3 settimane prima della CVE possa facilitare la risoluzione del trombo endocavitario o comunque ne possa favorire l'adesione-organizzazione sulle pareti atriali[3,4]. Gli stessi studi osservazionali hanno dimostrato che per un periodo successivo alla CVE di circa 4 settimane, il paziente è esposto al rischio tromboembolico, dipendente dalla disfunzione contrattile atriale secondaria al danno elettrico¹⁰⁷ (stunning atriale). Pertanto si consiglia di proseguire la terapia dopo il ripristino del ritmo sinusale almeno 1 mese, mentre è da continuarsi indefinitamente in caso di elevato profilo di rischio tromboembolico

(CHADS2 risk score ≥ 2), anche in considerazione delle frequenti recidive asintomatiche della FA.

Se la FA è presente da più di 48h, in alternativa ad un'adeguata profilassi tromboembolica può essere attuata una strategia eco-guidata. Attraverso l'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo, si possono escludere le formazioni trombotiche o gli elementi pretrombotici in atrio e in auricola sinistra. Si può quindi eseguire la cardioversione elettrica senza esporre il paziente al rischio di fenomeni trombotici, se durante l'esecuzione della stessa si associa l'infusione di eparina non frazionata con un tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) target di 60 s (range 50-70 s)[3,4,5].

Nei casi in cui la FA sia insorta da meno di 48h, l'atteggiamento abituale è rappresentato dall'immediata cardioversione farmacologica o elettrica senza effettuare preliminarmente un esame ecocardiografico transesofageo o un periodo prolungato di TAO[3,4,5]. Tuttavia, alcuni studi hanno segnalato la possibilità di formazione di trombi in soggetti con FA insorta da meno di 48h (13% dei casi). In base a tale considerazione ed al 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 aPTT di 60 s, range 50-70 s) o alla somministrazione sottocute di eparina a basso peso molecolare a dosi piene[3,4,5].

1.8.5 IL TRATTAMENTO DELLA FA IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

INSUFFICIENZA CARDIACA

La FA e lo scompenso cardiaco sono patologie spesso associate poiché molti dei meccanismi fisiopatologici che conducono allo scompenso cardiaco sono in grado di aumentare il rischio di fibrillazione atriale [4]. In questi pazienti l'approccio iniziale deve essere volto alla ottimizzazione della terapia dello scompenso e alla valutazione di cause precipitanti la disfunzione ventricolare sinistra (che devono essere per quanto possibile trattate e rimosse).

Il farmaco di prima scelta per la cardioversione è rappresentato dall'amiodarone (classe 1c). Tuttavia in questo gruppo di pazienti la strategia di controllo del ritmo non si è dimostrata superiore al solo controllo della frequenza [71]. Per il controllo della frequenza si devono preferire gli agenti beta bloccanti, i quali permettono, a differenza della digitale, un buon controllo dei battiti anche durante l'esercizio fisico, ed inoltre sono associati ad una minore mortalità rispetto al trattamento con la sola digitale. L'uso dei calcio antagonisti non diidropiridinici è sconsigliato in quanto possono ridurre la contrattilità miocardica ed aumentare il rischio di scompenso[4]. Le raccomandazioni per la gestione del paziente con scompenso sono di seguito riportate nella tabella 10.

Raccomandazioni per il controllo del ritmo nei pazienti con FA e SCC			
Raccomandazioni	Classe	LdE	Ref
La CVE è raccomandata quando la frequenza ventricolare elevata non risponde ai presidi farmacologici nei pazienti con FA e sintomatici per cardiopatia ischemica in atto, ipotensione, o congestione polmonare	1	C	
Nei pazienti con FA e SCC severo (classe NYHA 3 o 4), o con recente (<4 sett) episodio di SCC, l'uso di farmaci antiaritmici per il ripristino del RS, deve essere ristretto all'amiodarone ev	1	C	
L'uso dell'amiodarone è una ragionevole opzione terapeutica per la cardioversione farmacologica o per facilitare il successo della CVE	2 A	B	4,5
Nei pazienti con FA e SCC stabile (NYHA 1 o 2), il dronaderone è consigliato per ridurre le ospedalizzazioni a causa di eventi cardiovascolari.	2 A	C	
Nei pazienti con SCC e sintomatici per FA nonostante un adeguato controllo della FC, si può considerare come strategia terapeutica il controllo del ritmo o la CVE	2 B	B	4,5
L'ablazione transcateretere può essere considerata nei pazienti con SCC affetti da FA refrattaria alla terapia.	2 B	B	4,5

Tabella 10: Raccomandazioni pz FA e SCC. Legenda: SCC scompenso cardiaco, NYHA New York Heart Association, FA= fibrillazione atriale, CVE= cardioversione elettrica, FC= frequenza cardiaca, RS= ritmo sinusale, LdE= livello di Evidenza.

PATOLOGIA VALVOLARE.

La patologia valvolare cardiaca costituisce una tra le principali cause nell'insorgenza della fibrillazione atriale. Tra il 30 e il 50% dei pazienti che giunge ad intervento di sostituzione valvolare mitralica è affetta da FA. La progressiva distensione della cavità atriale sinistra, costituisce il substrato anatomico di questa predisposizione[3,5]. Infatti la FA è frequente anche negli stadi avanzati di stenosi aortica quando, a causa della severa disfunzione ventricolare sinistra, si assiste ad un interessamento patologico dell'atrio di sinistra. Il trattamento della

fibrillazione atriale nei pazienti portatori di vizi valvolari segue le raccomandazioni generali con una maggiore frequenza nell'adozione della strategia di controllo della frequenza. I principali obiettivi nella gestione del paziente vertono sulla corretta quantificazione del rischio tromboembolico. La seguente tabella 11 riassume le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia[5].

Raccomandazioni per la gestione dei Pazienti con FA e patologia valvolare.			
Raccomandazioni	Classe	Lde	Referenza
La TAO (INR 2-3), è indicata nei pazienti con stenosi mitralica e FA (parossistica, persistente o permanente)	1	C	5
La TAO (INR 2-3), è raccomandata nei pazienti con FA e rigurgito mitralico emodinamicamente significativo.	1	C	5
La valvuloplastica transcatanea con palloncino dovrebbe essere considerata in ogni paziente asintomatico portatore di stenosi mitralica moderata-severa, in presenza di FA al primo episodio.	2 A	C	5
L'intervento chirurgico precoce di valvuloplastica mitralica dovrebbe essere considerato nei pazienti con rigurgito mitralico severo, FE conservata ed assenza di formazione trombotiche nelle camere atriali	2 A	C	5

Tabella 11: Gestione FA e pat. Valvolare. Legenda: FA= fibrillazione atriale, TAO= terapia anticoagulante orale, INR= international Normalized Ratio, FE= frazione di Eiezione, LdE= livello di Evidenza.[5]

INFARTO MIOCARDICO ACUTO.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta la FA è presente con una percentuale variabile tra il 2 e il 21%¹⁰⁸. Ultimamente tuttavia l'incidenza della FA, durante e dopo l'infarto cardiaco si è ridotta nche grazie all'intervento precoce di rivascolarizzazione percutanea (PCI), e all'utilizzo in terapia farmacologica degli ACEi, sartani e betabloccanti.

La FA che insorge durante l'infarto miocardico acuto, è associata ad un aumento della mortalità ospedaliera, della mortalità a lungo termine e aumenta il rischio di fenomeni ischemici cerebrali, tanto più che essa è più frequente nella popolazione anziana, spesso colpita anche da insufficienza cardiaca. Le raccomandazioni specifiche per la gestione del paziente in questo ambito, sono basate primariamente sulle conferenze di consenso formate da esperti nel settore.

Raccomandazioni per la gestione del paziente con FA e ACS.			
Raccomandazioni	Classe	LdE	Referenza
La CVE è raccomandata nei pazienti con compromissione emodinamica o ischemia intrattabile, o qualora non sia possibile un controllo della FC adeguato.	1	C	5
L'uso dell'amiodarone ev è consigliato per ottenere la diminuzione della FC nei pazienti con FA e ACS	1	C	5
L'uso dei agenti beta-bloccanti è consigliato per ottenere la diminuzione della FC nei pazienti con FA e ACS	1	C	5
La somministrazione di calcio-antagonisti non diidropiridinici ev è consigliata per ridurre la FC nei pazienti con FA e ACS senza segni di SCC	2 A	C	5
La somministrazione di digitale ev è consigliata per ridurre la FC nei pazienti con FA e ACS con segni di SCC	2B	C	4,5
L'uso della flecainide e del propafenone non è consigliato nei pazienti con FA e ACS.	3	B	4,5

Tabella 12 Gestione FA nel pz con ACS. Legenda: ACS= acute coronary syndrome, CVE= cardioversione elettrica, ev= per via endovenosa, FA= fibrillazione atriale, FC= frequenza cardiaca, SCC= scompenso cardiaco, LdE= livello di evidenza.[5]

DIABETE MELLITO.

Si pensa che il diabete aumenti il rischio di patologie cardiovascolari, in virtù della disfunzione autonoma caratteristica della malattia a cui consegue un'alterazione delle proprietà fisiologiche dei canali ionici. In

effetti diabete e FA spesso coesistono per la presenza di comorbidità nei soggetti affetti da DM quali: cardiopatia ischemica, ipertensione, disfunzione sistolica. La presenza del DM conferisce una prognosi peggiore alla FA con un aumento degli eventi cardiovascolari letali, per questo motivo le linee guida ESC[5] raccomandano uno screening approfondito in tutti i pazienti che presentano il diabete mellito, che includa l'analisi completa di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e l'individuazione precoce del danno d'organo subclinico[5].

IPERTIROIDISMO

Nel 10 % dei pazienti affetti da ipertiroidismo, si verifica anche un disturbo del ritmo. In questi casi la terapia deve essere prima di tutto rivolta a correggere il difetto endocrino in quanto si è constatato come questo basti a condurre ad un ripristino spontaneo del ritmo. Inoltre quando non si ottiene una normalizzazione dei valori tiroidei spesso si osserva una recidiva dell'aritmia. È stato infatti ampiamente riportato in letteratura che la somministrazione di antiaritmici in corso di tireotossicosi è generalmente inefficace e dannosa, per la possibile idiosincrasia inducibile dall'amiodarone[4,5]. L'uso dei farmaci beta-bloccanti può essere efficace nel controllo della frequenza cardiaca, in alternativa è possibile usare i calcioantagonisti (verapamil e diltiazem[5]).

L'amiodarone è controindicato in quanto è un farmaco potenziamente tireotossico. La molecola del farmaco è costituita da numerosi ioni di I⁻. L'eccesso di Iodio è avidamente captato dalla ghiandola iperfunzionante, e conduce al rilascio massivo di ormoni tiroidei. Inoltre spesso si associa una reazione infiammatoria che si localizza a livello ghiandolare indotta dal farmaco stesso. Ne consegue l'immisione in circolo di T3 e T4 preformati che danno luogo ad una crisi tireotossica.

Le raccomandazioni delle linee guida SEC[5], sono riassunte in tabella 13.

Raccomandazioni per la gestione del paziente con FA e ipertiroidismo.			
Raccomandazione	Classe	LdE	Referenza
Nei pazienti affetti da patologia tiroidea in fase attiva, si consiglia di quantificare il rischio tromboembolico e istituire il trattamento antitrombotico in relazione al rischio stesso.	1	C	4, 5
L'uso di agenti beta-bloccanti è raccomandato nel controllo della FC nei pazienti affetti da tireotossico se non controindicato (BPCO)	1	C	4, 5
Qualora non sia possibile somministrare un farmaco beta-bloccante, si deve preferire l'utilizzo dei calcio antagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) per controllare la FC.	1	C	4,5
Se si persegue il controllo del ritmo è necessario normalizzare la funzione tiroidea, altrimenti il rischio di recidiva rimane alto.	1	C	4,5
Dopo aver ristabilito lo stato eutiroideo, le raccomandazione per la gestione del rischio tromboembolico sono uguali a quelle dei pazienti che non presentano ipertiroidismo.	1	C	4,5

Tabella 13 Gestione della FA nei pazienti con ipertiroidismo. Legenda: FA= fibrillazione atriale, FC= frequenza cardiaca, BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva, LdE= livello di evidenza.

PNEUMOPATIE

Nei pazienti affetti da patologie polmonari croniche, la fibrillazione atriale è un evento comune e spesso responsabile di un aggravamento dei sintomi. Anche in questo caso la terapia deve essere rivolta soprattutto ad una correzione degli scambi respiratori affinché i tentativi di cardioversione siano efficaci[5]. Va tenuto presente che i farmaci broncodilatatori, come la teofillina e i beta agonisti possono precipitare l'aritmia e rendere il controllo della FC molto difficile da perseguire. Gli agenti beta-bloccanti, il sotalolo, il propafenone e l'adenosina sono

generalmente controindicati in questi pazienti. Al contrario, i farmaci beta₁ selettivi somministrati a piccole dosi, sono tollerati ed efficaci[5]. L'uso della flecainide non è controindicato per il ripristino del ritmo, che deve avvenire mediante. Anche in questo caso la CVE è riservata ai pazienti emodinamicamente instabili. Nella seguente tabella 14, sono riassunte le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia[5].

Raccomandazione per la gestione della FA nei paziente con patologia polmonare cronica			
Raccomadazione	Classe	LdE	Referenza
La correzione dell'ipossia e dell'acidosi respiratoria è raccomandata come approccio iniziale nella gestione del paziente che sviluppa FA durante la riacutizzazione della BPCO.	1	C	4,5
La CVE deve essere eseguita nei pazienti emodinamicamente instabili per la presenza di FA	1	C	4,5
I calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) dovrebbero essere considerati per controllare la FC nei pazienti con BPCO che sviluppano FA.	2 A	C	4,5
Gli agenti B ₁ -selettivi, in piccole dosi possono essere considerati una valida alternativa ai precedenti per il controllo della FC durante la FA nei pazienti con BPCO.	2 A	C	4,5
La teofillina, i beta-bloccanti non sono raccomandati nei pazienti con broncospasmo che sviluppano FA	3	C	4,5
Gli agenti beta-bloccanti non selettivi, il sotalolo, il propafenone e l'adenosina non sono raccomandati nei pazienti con BPCO che sviluppano FA	3	C	4,5

Tabella 14 Gestione della Fa nei pazienti con patologia polmonare cronica. Legenda: FA= fibrillazione atriale, BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva, CVE= cardioversione elettrica, LdE= livello di evidenza, FC= frequenza cardiaca.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo studio è stato valutare retrospettivamente la gestione dei pazienti con fibrillazione atriale che si sono recati nel Pronto Soccorso dell'Azienda ospedaliera San Gerardo di Monza, durante tutto il 2010 con l'obiettivo di valutare

- Le caratteristiche antropometriche e cliniche dei pazienti arruolati in toto, e successivamente divisi a seconda del tipo di FA diagnosticata in Pronto Soccorso
- L'attinenza alle linee guida, edite dalla Società Europea di Cardiologia, delle strategie terapeutiche definite in Pronto Soccorso e verificare l'efficacia dei farmaci antiaritmici somministrati
- Ricercare i possibili predittori del ripristino di ritmo sinusale nei pazienti sottoposti a cardioversione farmacologica in Pronto Soccorso
- Valutare i fattori che influenzano la persistenza in ritmo sinusale a 6 mesi dopo cardioversione.

3 METODI

POPOLAZIONE

Questo studio è stato condotto in modo retrospettivo valutando i pazienti che si sono presentati presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale San Gerardo nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2010 e il 31 dicembre 2010. Sono stati studiati 265 pazienti arruolati interrogando il programma informatico della gestione degli accessi al Pronto Soccorso (PiEsse©). Da questo sistema sono stati estratti tutti quei pazienti che presentavano Fibrillazione atriale alla voce "diagnosi".

Sono poi stati selezionati solo quei soggetti che soddisfacevano i criteri di inclusione scelti.

CRITERI DI INCLUSIONE

- Accesso al servizio di Accettazione ed Emergenza per fibrillazione atriale, o sintomi ad essa correlabili
- Documentazione elettrocardiografica eseguita in PS che dimostri la presenza di aritmia
- Età > 18 anni

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Pazienti che non hanno ricevuto alcuna terapia o che si sono allontanati dal Pronto Soccorso contro il parere medico
- Pazienti che hanno eseguito successivi accessi al servizio per fibrillazione atriale o sintomi ad essa correlabili, dopo la prima rilevazione.
- Pazienti affetti da FA che si presentavano all'osservazione per altre patologie

Tutte le variabili relative alla storia clinica dei pazienti e ai farmaci utilizzati in PS sono state desunte dal verbale elettronico del Servizio di Accettazione ed Emergenza.

Questo ha permesso di ottenere per ciascun soggetto informazioni riguardanti:

- parametri antropometrici: età, sesso
- terapia farmacologica domiciliare
- comorbidità
- sintomi di presentazione
- tipo di fibrillazione atriale diagnosticata
- variabili cliniche: frequenza cardiaca (FC), pressione arteriosa sistolica (PAS), diastolica (PAD), valori plasmatici degli elettroliti (Na^+ , K^+ , Cl^-), elettrocardiogramma (ECG)
- strategia di trattamento scelta: cardioversione farmacologica, elettrica o contenimento della FC
- altre indagini strumentali
- persistenza del ritmo sinusale a 6 mesi

Per l'analisi dei tracciati elettrocardiografici è stato utilizzato il programma ECG TMVue (Philips©) disponibile presso il nosocomio.

Il follow-up a 6 mesi è stato eseguito ricercando, per ogni paziente che è stato trattato con il controllo del ritmo, i dati riguardanti nuovi accessi al PS, ricoveri, visite cardiologiche ambulatoriali, effettuati nell'arco di 6 mesi dalla cardioversione. Abbiamo interrogato il database del programma informatico della gestione degli accessi al Pronto Soccorso (PiEsse©), il programma dell'analisi dei tracciati ECG (ECG TM value© Philips), e il programma Galileo. Abbiamo così costruito un database contenente le informazioni, per ciascun paziente, sui nuovi accessi al PS, i referti degli ECG eseguiti in regime ambulatoriale o di ricovero.

Qualora, nonostante le ricerche effettuate, non fosse stato possibile ricavare informazioni utili sul paziente, si è proceduto con l'esecuzione di interviste telefoniche riguardanti:

- Eventuali ulteriori episodi di cardiopalmo
- Eventuali esecuzioni di ECG presso il cardiologo di fiducia o in altri nosocomi, grazie ai quali è stato possibile caratterizzare il paziente come persistente in ritmo sinuale (se l'ecg era normale)
- Eventuali visite specialistiche cardiologiche
- Eventuale terapia antiaritmica in corso o terapia di controllo della frequenza

In questo modo si è potuto caratterizzare un maggior numero di pazienti così da definire chi fosse ancora in ritmo sinusale o chi avesse avuto recidive (la presenza di un solo episodio di FA documentato, consentiva di classificare il soggetto come recidivante all'interno della nostra analisi)

ANALISI STATISTICA DEI DATI

I dati sono stati inseriti in un database di Excel (Microsoft®), per la successiva analisi statistica abbiamo utilizzato il programma SPSS Statistics (versione 19.0, IBM®). Abbiamo verificato la distribuzione delle variabili continue (età, fc, pas, pad, Na⁺, K⁺, Cl⁻) con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili che risultavano non normali, sono state normalizzate attraverso la funzione logaritmica ($y = \log_{10}(x)$), prima di procedere ad ulteriori analisi. Tutte le variabili normali sono state espresse come media \pm SD (deviazione standard)

I dati raccolti sono stati analizzati attraverso metodiche differenti in relazione agli scopi del nostro lavoro:

1. Abbiamo descritto le caratteristiche generali e cliniche della popolazione in esame con analisi descrittive del campione. Gli accessi sono stati ulteriormente classificati in 4 gruppi in relazione al tipo di fibrillazione

atriale: primo episodio, parossistica, persistente, permanente. Questo dato è stato ricavato dal verbale di Pronto Soccorso e successivamente controllato con le informazioni desumibili dal raccordo anamnestico, e dal referto della visita a parere cardiologica ove presente. Abbiamo calcolato media e mediana dei parametri raccolti e confrontato i valori ottenuti nei diversi gruppi con test di Anova, per poi condurre l'analisi post hoc con metodo di Bonferroni per le variabili più significative.

2. Abbiamo voluto verificare l'attinenza dell'operato medico rispetto alle linee guida[5] esposte nei capitoli introduttivi attraverso tre distinte analisi:

A) Nella prima analisi abbiamo deciso di osservare il tasso d'esecuzione delle indagini strumentali definite "di minima" dalle linee guida[5]:

-ECG a 12 derivazioni

-Ecocardiogramma

-Esami di laboratorio quali elettroliti plasmatici, funzionalità renale, epatica e tiroidea.

-Visita a parere cardiologica

Per i soli pazienti, che si presentavano per dispnea, si è valutata anche l'esecuzione della radiografia del torace in due proiezioni così come indicato dalle linee guida[5].

B) Nella seconda analisi abbiamo voluto esaminare i farmaci utilizzati per il controllo del ritmo, della frequenza e per la prevenzione del rischio tromboembolico in tutti i pazienti trattati così da verificare l'adeguatezza del trattamento farmacologico prescritto dal personale sanitario. Infine, abbiamo appurato l'appropriatezza della terapia per ogni paziente in funzione della strategia scelta e delle comorbidità.

C) Nella terza analisi, abbiamo suddiviso la nostra popolazione in due gruppi in base all'obiettivo terapeutico perseguito dai sanitari del dipartimento. Nel primo gruppo chiamato *ITT-CR* (intention to treat controllo del ritmo), sono stati inseriti i pazienti che hanno ricevuto un

farmaco antiaritmico (o una combinazione di agenti farmacologici antiaritmici) o che sono stati avviati dal PS alla cardioversione elettrica. Il secondo gruppo, chiamato *ITT-CF* (intention to treat controllo della frequenza cardiaca), è composto dai soggetti che hanno ricevuto una terapia volta al controllo della frequenza o che non hanno ricevuto alcun trattamento poiché si presentavano all'osservazione con una FC media non elevata (<90 b/min). Abbiamo condotto un'analisi statistica nei gruppi ITT-CR e ITT-CF. Si è proceduto al confronto delle medie con il test T di Student per le variabili continue, e alle tabelle di contingenza con il test del χ^2 per le variabili nominali.

Il valore di p considerato statisticamente significativo è <0,05.

3. Abbiamo tentato di identificare le variabili correlate al ripristino di ritmo sinusale dopo cardioversione farmacologica. Sono stati quindi considerati i pazienti sottoposti a tentativo di CVF in PS e suddivisi in due gruppi. Il primo, chiamato RS (ritmo sinusale) è composto dai pazienti in cui la cardioversione è stata efficace. Il secondo gruppo, chiamato FA (fibrillazione atriale) comprende tutti i soggetti in cui non si è assistito al ripristino di ritmo sinusale dopo CVF. Abbiamo condotto un'analisi statistica nei gruppi RS e FA. Si è proceduto al confronto delle medie con il test T di Student per le variabili continue, e alle tabelle di contingenza con il test del χ^2 (o il test di Fisher ove necessario) per le variabili nominali. Il valore di p considerato statisticamente significativo è <0,05. Infine abbiamo impostato una regressione logistica binaria comprendendo le variabili statisticamente differenti nei due gruppi (p del test $\leq 0,2$) per identificare i possibili predittori del ripristino di ritmo sinusale in acuto (FA<48h).
4. Per valutare i fattori che influenzano la persistenza in ritmo sinusale a 6 mesi, abbiamo selezionato i pazienti del gruppo ITT-CR che hanno effettuato una cardioversione efficace sia farmacologica che elettrica. I

pazienti sono stati divisi in due gruppi: il primo gruppo, chiamato FP (follow-up positivo) è rappresentato dai soggetti che si sono mantenuti in ritmo sinusale per 6 mesi. Il secondo gruppo, chiamato FN (follow-up negativo) è composto dagli individui che sono andati in contro a recidiva di FA. In 8 pazienti non si è potuto completare il follow-up per mancanza di dati. Si è proceduto al confronto delle medie con il test T di Student per le variabile continue, e alle tabelle di contigenza con il test del χ^2 (o il test di Fisher ove necessario) per le variabili nominali. Il valore di p considerato statisticamente significativo è $<0,05$. Da ultimo, abbiamo impostato una regressione logistica binaria comprendendo le variabili statisticamente differenti nei due gruppi (p del test $\leq 0,2$) per identificare i possibili predittori della persistenza di ritmo sinusale a 6 mesi.

4 RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE

Il campione era costituito da 265 soggetti con un'età media di circa 73 anni.

SESSO	Pazienti (n)	Età (media ± SD)	Test T (p)
<i>Totale</i>	265	72,75 ± 10,85	
<i>Maschi</i>	132	69,04 ± 10,99	<i>p<0.0005</i>
<i>Femmine</i>	133	76,69 ± 9,26	<i>p<0.0005</i>

Tabella 15 accessi al Servizio di Accettazione ed Emergenza per FA, totale pazienti 265.

Non vi erano differenze significative riguardo al sesso (133 uomini vs 132 donne). Gli uomini erano più giovani rispetto alle donne: 69,04 anni contro 76,69 anni rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa ($p<0.0005$).

COMORBIDITA'

Le patologie più frequenti nei pazienti erano:

- Ipertensione arteriosa (n=150, 57%)

- Cardiopatia ischemica (n=68, 26%)
- Valvulopatia (n=35, 13%)

Circa l'8% della popolazione era fumatore

Centoquaranta soggetti (53% del campione) presentavano in anamnesi precedenti episodi di FA.

Patologia	N Pazienti	%
<i>Ipertensione Arteriosa</i>	150	56,60
<i>Precedenti episodi di FA</i>	140	52,83
<i>Cardiopatia ischemica</i>	68	23,39
<i>Patologia Valvolare</i>	35	13,2
<i>Diabete Mellito</i>	23	8,67
<i>Dislipidemia</i>	20	7,54
<i>Aterosclerosi diffusa</i>	19	7,16
<i>Ictus/TIA</i>	15	5,66
<i>BPCO/OSAS</i>	14	5,28
<i>SCC</i>	10	3,77
<i>M. di Alzheimer</i>	10	3,77
<i>Patologia Tiroidea (ipertiroidismo)</i>	6	2,26
FR cardiovascolare	N Pazienti	%
<i>Fumo</i>	22	8,31
<i>Alcool</i>	6	2,26
<i>Obesità</i>	7	2,64

Tabella 16: Comorbidità e FR nei pazienti afferenti al PS. Legenda: FA= fibrillazione atriale, Patologia Valvolare= Stenosi/Insufficienza Mitralica, Stenosi/Insufficienza Aortica, BPCO= Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, OSAS= Sindrome delle Apnee Notturme, TIA= Attacco Ischemico Transitorio, SCC= Scompenso cardiaco.

SINTOMI

I sintomi caratteristici di questi pazienti emersi dall'analisi dei verbali di PS erano cardiopalmo (n=168, 63%), dispnea (n=48, 18%) e dolore toracico (n=39, 15%). In una percentuale minore di casi l'aritmia si manifestava con sintomi correlati allo scompenso cardiaco (n=25, 9%) o con perdita di coscienza (n=18, 7%). Una quota molto importante di

soggetti era asintomatica ed è stata inviata al Servizio dal medico di medicina generale (n=50, 19%).

Nel grafico 1 sono illustrati tutti i sintomi riportati dai pazienti.

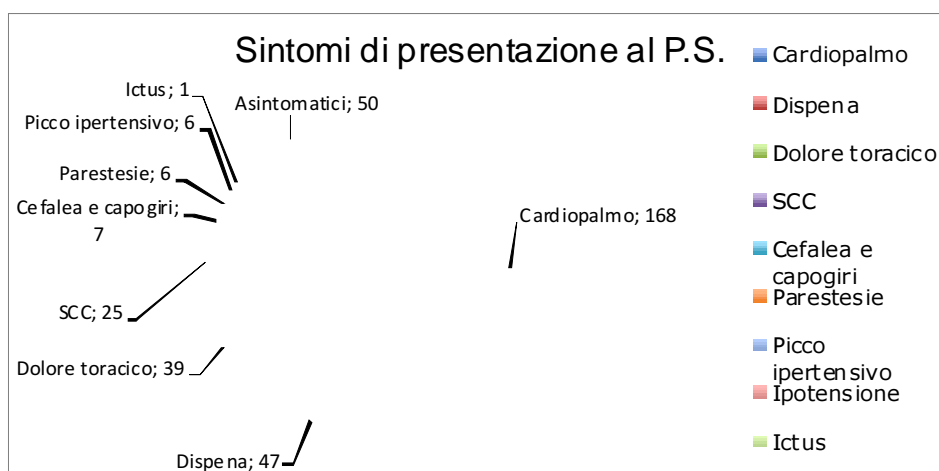


Grafico 1: Sintomi di presentazione al PS , Legenda SCC= sintomi riferibile a scompenso cardiaco (edemi astenia, affaticabilità)

TIPO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE.

Nel corso dell'anno 2010 si sono presentati al Pronto Soccorso:

- 43%: fibrillazione atriale di Primo Riscontro (114 casi),
- 12%: fibrillazione atriale Parossistica (32 casi)
- 32%: fibrillazione atriale Persistente (86 casi)
- 13%: di fibrillazione atriale Permanente (33 casi)

Alcuni casi di fibrillazione atriale parossistica presente nel verbale di PS sono stati riclassificati come fibrillazione atriale persistente (in coerenza con la classificazione della FA illustrata nei capitoli introduttivi), in quanto l'episodio aritmico è cessato in seguito ad intervento terapeutico del medico.

Il grafico illustra le percentuali dei singoli tipi di FA rilevati nel nostro campione.



Grafico 2: pazienti che hanno effettuato un accesso al PS per FA distinti a seconda del tipo di FA diagnostica

Le caratteristiche dei pazienti, distinte per tipo di FA sono riportate nella tabella 17. Tramite il test Anova univariata si è proceduto al confronto dell'età media nei diversi tipi di FA. L'analisi dimostra che vi è una differenza di età media statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra i diversi tipi di fibrillazione atriale: per poter distinguere quali gruppi dimostrano una difformità di età, abbiamo eseguito l'analisi post-hoc con il metodo di Bonferroni, che ha mostrato chiaramente che i pazienti affetti da FA permanente erano più anziani (vedi tabella 17)

Accessi dei pz con FA (n)	Primo Episodio (n)		Parossistica (n)		Persistente (n)		Permanente (n)	
265	114		32		86		33	
<i>Insorgenza (n pz, %)</i>	<i>N.D.</i> 65 57,0%	<i>D.<48h</i> 49 42,98%	<i>N.D.</i> 17 53%	<i>D.<48h</i> 15 46,8%	<i>N.D.</i> 27 31%	<i>D.<48h</i> 59 68,60%	<i>N.D.</i> 26 78,%	<i>D.<48h</i> 7 21,21%
<i>Età media (anni ± d.s.)</i>	69,98 ± 9,99		73 ± 4,16		67,86 ± 10,73		79 ± 6	
<i>Maschi (n)</i>	53		18		45		16	
<i>Femmine (n)</i>	61		14		41		17	

Tabella 17: Classificazione accessi FA. Legenda: N.D. = non databile, D.= databile, d.s.= deviazione standard

Allo stesso modo abbiamo analizzato i parametri clinici e il valore degli elettroliti plasmatici nei diversi gruppi confrontandoli con il test di Anova. I gruppi erano omogenei per le variabili PAS, PAD, Na⁺, K⁺, e Cl⁻. Vi era una differenza con significativà border-line (p=0,065) per il parametro FC nei gruppi FA primo episodio e FA permanente, caratterizzati rispettivamente da un FC pari a 119,05 ± 25,70 b/min e di 121,66 ± 45,36 b/min.

Variabili Cliniche (media)	FA 1 Episodio	FA Parossistica	FA Persistente	FA Permanente
FC (bpm ± ds)	119,05 ± 25,70	100,42 ±18,74	116,73 ± 28,47	121,66 ± 45,36
PAS (mmHg ± ds)	143,63 ± 23,37	140,57 ± 20,22	140,69 ± 24,07	152,66 ± 44,00
PAD (mmHg ± ds)	85,59 ± 13,55	89,50 ± 14,80	88,01 ± 15,92	87,80 ± 14,87
Na ⁺ (mEq/L ± ds)	139,17 ± 17,91 ??	124,37 ± 50,39 ??	139,11 ± 16,27	137,2 ± 3,63
K ⁺ (mEq/L ± ds)	4,05 ± 0,97	3,53 ± 1,55	3,72 ± 1,37	3,02 ± 2,85
Cl ⁻ (mEq/L ± ds)	101,70 ± 13,41	89,42 ± 36,41	103,98 ± 3,50	101,00 ± 6,48

Tabella 18 Variabili cliniche distinte per tipo di FA. Legenda: FA= fibrillazione atriale, PAS= pressione arteriosa sistolica, PAD= pressione arteriosa diastolica, FC= frequenza cardiaca.

4.2 ATTINENZA ALLE LINEE GUIDA

INDAGINI STRUMENTALI DI MINIMA

Nella popolazione oggetto del nostro studio l'elettrocardiogramma e gli esami ematochimici completi sono state eseguite su tutti i pazienti (n=265, 100%).

L'ecocardiogramma invece è stato eseguito con frequenza ridotta. In particolare il dato è ancor più rilevante se osserviamo le richieste di ecocardiografia nei pazienti per cui si è deciso di tentare il ripristino del ritmo sinusale: l'esame è stato svolto nel 43% dei pazienti affetti da FA di primo riscontro, nel 54% dei soggetti con FA persistente e nel 50% dei casi di FA permanente. Nel gruppo di pazienti trattati con il controllo della frequenza le percentuali di esecuzione della diagnostica ecografica si attestano al 34,%, 66%, 73%, 62% rispettivamente nei gruppi FA d'esordio, FAP, FA persistente e permanente.

La visita a parere cardiologica è stata richiesta con percentuali che variano dal 80 al 100% dei casi, eccezion fatta per la fibrillazione atriale permanente.

L'indicazione all'esecuzione della radiografia del torace è stata effettuata in tutti i pazienti che si presentavano con dispnea.

I dati sono presentati nella tabella 19, distinti per tipo di FA e per strategia attuata.

Tipo di FA	Intention to Treat	N pz, %	ECG N pz, %	Ecocardio N pz, %	Visita cardiologica N pz, %	Rx torace N pz, %	EE N pz, %
FA 1 Episodio (114)	Controllo Ritmo	37 32,45%	37 100%	16 43,24%	37 100%	20 100%	37 100%
	Controllo Frequenza	41 35,97%	41 100%	14 34,14%	33 80,48%	-	41 100%
	Nessuna Terapia	36 31,57%	36 100%	10 27,77%	30 83,33%	-	36 100%
FA Parossistica (32)	Controllo Ritmo	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	-	0 0%
	Controllo Frequenza	6 18,75%	6 100%	4 66,6%	4 66,6%	-	6 100%
	Nessuna Terapia	26 81,25%	26 100%	0 0%	0 0%	-	26 100%
FA Persistente (86)	Controllo Ritmo	56 65,11%	56 100%	30 53,57%	54 96,42%	18 100%	56 100%
	Controllo Frequenza	11 12,79%	11 100%	8 72,72%	11 100%	-	11 100%
	Nessuna Terapia	19 22,09%	19 100%	14 73,68%	16 84,21%	-	19 100%
FA Permanente (33)	Controllo Ritmo	4 12,12%	4 100%	2 50%	3 75%	3 100%	4 100%
	Controllo Frequenza	13 39,39%	13 100%	8 61,53%	6 46,15%	6 100%	13 100%
	Nessuna Terapia	16 48,48%	13 100%	9 56,25%	8 50%	-	13 100%

Tabella 19: analisi del tasso d'esecuzione delle indagini di minima nella gestione del paziente affetto da FA. Legenda: EE= esami ematochimici, RX torace= radiografia del torace

PRESIDI FARMACOLOGICI UTILIZZATI

La gestione del paziente affetto da FA in acuto nel dipartimento di Emergenza ed Accettazione dell'Ospedale San Gerardo ha mostrato che su una popolazione costituita da 265 accessi, i pazienti non trattati farmacologicamente in Pronto Soccorso erano 97, mentre 168 soggetti hanno ricevuto un trattamento volto o al controllo del ritmo o della frequenza. Tutti i pazienti in cui vi era indicazione all'attuazione delle misure di prevenzione del rischio tromboembolico sono stati trattati correttamente con la somministrazione di eparina a basso peso

molecolare (EBPM). Nei soggetti ad elevato rischio (CHA₂DS₂VASc score>2 o con 1 FR maggiore), si è proceduto all'embricazione con TAO. Analizzando i documenti clinici dei pazienti che non hanno ricevuto alcuna terapia (n=97), abbiamo constatato che:

- 58 soggetti erano affetti da FA con una frequenza ventricolare normale, dunque non necessitavano di nessun trattamento in acuto. All'interno di questo gruppo, 54 pazienti, sono stati avviati alla cardioversione elettrica elettiva
- In 26 pazienti non è stata somministrata alcuna terapia per ripristino spontaneo del ritmo sinusale (episodi di FAP).
- 13 pazienti non hanno ricevuto alcuna terapia in Pronto Soccorso, in quanto è stato disposto celermente il ricovero nei reparti di competenza (Unità di Terapia Intensiva Coronarica, Medicina Interna, Geriatria).

CONTROLLO DELLA FREQUENZA

Su un totale di 71 pazienti nei quali si è deciso di intervenire con agenti terapeutici volti al controllo della frequenza ventricolare media, i farmaci maggiormente utilizzati nel dipartimento sono stati la digitale (n=57, 80%) e l'associazione di digitale e amiodarone (n=7, 10%). Nessun paziente è stato trattato con calcioantagonisti non diidropiridinici. L'utilizzo degli agenti betabloccanti è stato marginale (n=1, 1%) così come dell'associazione tra lo stesso e la digitale (n=2, 3%).

ITT CF in PS		
Farmaco utilizzato	Pazienti (n)	%
Digitale	57	80,28
Digitale + amiodarone	7	9,85
digitale + amiodarone+betabloccante	1	1,41
Digitale + BDZ	2	2,82
Digitale + betabloccante	2	2,82
BDZ	1	1,41
Betabloccante	1	1,41
Totale	71	100

Tabella 20: pazienti trattati con controllo FC in PS. Legenda: ITT= intention to treat, BDZ= benzodiazepine. La tabella riassume le scelte terapeutiche del medico d'urgenza nella gestione della FA, presso il dipartimento d'Emergenza ed Accettazione dell'Ospedale San Gerardo.

CONTROLLO DEL RITMO

Novantasette pazienti hanno ricevuto un trattamento con un farmaco antiaritmico, al fine di ripristinare il ritmo sinusale.

I farmaci antiaritmici più frequentemente impiegati dal personale medico sono: amiodarone (n=49), propafenone (n=21), e la flecainide (n=11). In alcuni casi particolari è stata somministrata una terapia di associazione comprendente uno dei farmaci in precedenza descritti, e agenti betabloccanti o digitale. La cardioversione farmacologica si è dimostrata efficace nella gestione di 72 pazienti trattati su 97 (74%), con percentuali di efficacia diverse per ogni farmaco. In particolare il dato riguardante l'amiodarone (37/49, 76%), rispecchia l'efficacia risultante dai dati della letteratura internazionale. La flecainide ha dimostrato un'efficacia assoluta (11/11, 100%), il propafenone è stato

efficace in 17 pazienti su 21 trattati con un tasso di successo del 86%. Infine nessun paziente è stato trattato con ibutilide.

Farmaco utilizzato	Pazienti (n)	RS (n)	Efficacia (%)
Amiodarone	49	37	75,51
Propafenone	21	17	85,6
Flecainide	11	11	100
Amiodarone + propafenone	2	0	0
Amiodarone + flecainide	1	1	100
Amiodarone + betabloccante	1	1	100
Amiodarone + digitale	9	3	33,3
Amiodarone+ betabloccante+ tapazole	1	0	0
Flecainide+ digitale	2	2	100
Totale	97	72	74,22

Tabella 21 pazienti trattati con controllo ritmo in PS. Legenda: ITT= intention to treat,. La tabella riassume le scelte terapeutiche del medico d'urgenza nella gestione della FA, presso il dipartimento d'Emergenza ed Accettazione dell'Ospedale San Gerardo

DIFFERENZE TRA I GRUPPI ITT-CR E ITT-CF

I 265 pazienti oggetto di studio sono stati suddivisi in :

1. gruppo controllo del ritmo ITT-CR: 151 pazienti di cui 97 soggetti trattati con CVF e 54 avviati a CVE
2. gruppo controllo della frequenza ITT-CF: 114 pazienti (71 trattati + 43 non trattati in alcun modo)

I dati relativi sono stati analizzati mediante test T di Student e test del χ^2 per confrontare le variabili tra i due gruppi

I gruppi differiscono in maniera statisticamente significativa per le seguenti variabili.

- Et : $69,78 \pm 10,14$ anni nel gruppo ITT CR vs $76,91 \pm 10,46$ nel gruppo ITT CF ($p < 0,001$)
- Frequenza cardiaca: $116,04 \pm 27,30$ b/min nel ITT-CR vs $107,05$ b/min $\pm 31,38$ nel gruppo ITT-CF ($p = 0,013$)
- Pressione arteriosa sistolica: $143,25 \pm 24,39$ mmHg nel gruppo ITT-CR vs $137,46 \pm 21,82$ mmHg nel gruppo ITT-CF ($p = 0,046$)
- Pressione arteriosa diastolica: $85,88 \pm 1,18$ mmHg nel gruppo ITT-CR vs $80,02 \pm 1,23$ mmHg nel gruppo ITT-CF ($p = 0,003$)
- Tipo di fibrillazione atriale: nel gruppo ITT-CR si osservavano 5 % di FAP, 48% di FA persistente e 3% di FA permanente contro a percentuali di 21%, 11%, 25% rispettivamente nel gruppo ITT-CF ($p < 0.001$)
- Scompenso Cardiaco: nel gruppo ITT-CR si osservano 3% di pazienti affetti da SCC vs il 10% di pazienti scompensati presenti nel gruppo ITT-CF ($p = 0,032$)
- Fumo: collateralmente si evidenzia un numero maggiore di fumatori nel gruppo ITT-CR pari ad una percentuale del 13% vs il 4% nel gruppo ITT-CF ($p = 0,004$)

Variabili Cliniche (media)	ITT CR	ITT FC	P value
ETA' (anni \pm ds)	$69,78 \pm 10,14$	$76,91 \pm 10,45$	0,001
FC (bpm \pm ds)	$116,04 \pm 27,30$	$107,05 \pm 31,38$	0,013
PAS (mmHg \pm ds)	$143,26 \pm 24,39$	$137,46 \pm 21,82$	0,046
PAD (mmHg \pm ds)	$85,88 \pm 1,18$	$80,02 \pm 1,23$	0,003

Tabella 22 Test T di Student per le variabili et , fc,PAS,PAD nei gruppi ITT-CR e ITT-CF.

Variabile	ITT CR		ITT FC		P value
SESSO (n)	F 69 45,7%	M 82 54,3%	F 63 55,3%	M 51 44,7 %	0,123
ACE- INIBITORE	NO 106 70,2%	Si 45 54,2%	NO 76 66,7%	Si 38 33,3%	0,539
SARTANO	NO 117 77,5%	Si 34 22,5%	NO 94 82,5%	Si 20 17,5%	0,320
STATINA	NO 114 75,5%	Si 37 24,5 %	NO 91 79,8%	Si 23 20,2%	0,405
IPERTENSIONE E ARTERIOSA	Assente 48 32,0%	Presente 102 68,0%	Assente 31 27,2%	Presente 83 72,8%	0,398
CARDIOPATIA ISCHEMICA	Assente 119 79,8%	Presente 32 21,2%	Assente 89 78,1%	Presente 25 21,9%	0,885
VALVULOPATIA	Assente 137 90,7%	Presente 14 9,3%	Assente 97 85,1%	Presente 17 14,9%	0,157
DIABETE MELLITO	Assente 139 92,1%	Presente 12 7,9%	Assente 98 86,0%	Presente 16 14,0%	0,110
DISLIPIDEMIA	Assente 139 92,1%	Presente 12 7,9%	Assente 102 89,5%	Presente 12 10,5%	0,469
SCOMPENSO CARDIACO	Assente 146 96,7%	Presente 5 3,3%	Assente 103 90,4%	Presente 11 9,6%	0,032
TIREOPATIA	Assente 148 98,1%	Presente 3 1,9%	Assente 112 98,2%	Presente 2 1,8%	0,964
ALCOOL	Assente 147 97,4%	Presente 4 2,6%	Assente 113 99,1%	Presente 1 0,9%	0,294
FUMO	Assente 132 87,4%	Presente 19 12,6%	Assente 111 97,4%	Presente 3 3,6%	0,004
OBESITA'	Assente 147 97,4%	Presente 4 2,6%	Assente 111 97,4%	Presente 3 2,6%	0,993

Tabella 23 Test del χ^2 per le variabili nominali tra i gruppi ITT CR e CF.

Tipo di FA (n)	ITT CR	ITT CF	P value
1 EPISODIO	65 (43,0%)	49 (43,0%)	0,9917
PAROSSISTICA	8 (5,3%)	24 (21,1%)	<0,001
PERSISTENTE	73 (48,3%)	13 (11,4%)	<0,001
PERMANENTE	5 (3,3%)	28 (24,6%)	<0,001

Tabella 24 test χ^2 tipo di FA tra i gruppi ITT CR e CF

In seguito abbiamo condotto le stesse analisi statistiche all'interno del gruppo ITT-CR, al fine di osservare quali tra le variabili raccolte fossero statisticamente differenti nel gruppo di pazienti che sono stati avviati alla cardioversione elettrica (gruppo CVE, n=54), rispetto al gruppo di pazienti in cui si è tentata la cardioversione farmacologica (gruppo CVF, n=97).

Variabili Cliniche (media)	CVE	CVF	P value
ETA' (anni \pm ds)	72,53 \pm 7,32	68,26 \pm 11,15	0,012
FC (bpm \pm ds)	105,9 \pm 26,01	121,69 \pm 26,48	0,001
PAS (mmHg \pm ds)	149,68 \pm 26,95	139,68 \pm 22,19	0,015
PAD (mmHg \pm ds)	87,10 \pm 1,17	83,17 \pm 1,19	0,141

Tabella 25 Test T di Student per le variabili età, fc,PAS,PAD nei gruppi CVE e CVF

Variabile clinica	CVE		CVF		P value
SESSO (n)	F 20 37,0%	M 34 63,0%	F 49 50,5%	M 48 49,5%	0,111
ACE-INIBITORE	NO 36 66,7%	Sì 18 33,3%	NO 70 72,2%	Sì 27 27,8%	0,497
SARTANO	NO 40 74,1%	Sì 14 25,9%	NO 77 79,4%	Sì 20 20,6%	0,454
STATINA	NO 43 79,6%	Sì 11 20,4%	NO 71 73,2%	Sì 26 26,8%	0,378
FARMACI	NO	Sì	NO	Sì	0,146

ANTIARITMICI	47 87,0%	7 13,0 %	75 77,3%	22 22,7%	
IPERTENSIONE ARTERIOSA	Assente 19 35,8%	Presente 34 64,2%	Assente 29 29,9%	Presente 68 70,1%	0,455
CARDIOPATIA ISCHEMICA	Assente 46 85,2%	Presente 8 14,8%	Assente 73 75,3%	Presente 24 24,7%	0,153
VALVULOPATIA	Assente 50 92,6%	Presente 4 7,4%	Assente 87 89,7%	Presente 10 10,3%	0,556
DIABETE MELLITO	Assente 50 92,6%	Presente 4 7,4%	Assente 89 91,8%	Presente 8 8,2%	0,855
DISLIPIDEMIA	Assente 50 92,6%	Presente 4 7,4%	Assente 89 91,8%	Presente 8 8,2%	0,855
SCOMPENSO CARDIACO	Assente 51 94,4%	Presente 3 5,6%	Assente 95 97,9%	Presente 2 2,1%	0,250
TIREOPATIA	Assente 53 98,1%	Presente 1 1,9%	Assente 97 100%	Presente 0 0%	0,964
ALCOOL	Assente 52 96,3%	Presente 2 3,7%	Assente 95 97,9%	Presente 2 2,1%	0,547
FUMO	Assente 88,9 87,4%	Presente 11,1 12,6%	Assente 84 86,6%	Presente 13 13,4%	0,684
OBESITA'	Assente 53 98,1%	Presente 1 1,9%	Assente 94 96,9%	Presente 3 3,1%	0,649

Tabella 26 Test del χ^2 per le variabili nominali tra i gruppi ITT CVE e CVF

Tipo di FA (n)	CVE	CVF	P value
1 EPISODIO	28 (51,9%)	37 (38,1%)	0,130
PAROSSISTICA	8 (18,4%)	0 (0%)	<0,0001
PERSISTENTE	16 (29,6%)	57 (58,8%)	0,0006
PERMANENTE	2 (3,7%)	3 (3,1%)	0,24

Tabella 27 test χ^2 tipo di FA tra i gruppi CVE e CVF

I gruppi differiscono in maniera statisticamente significativa per le seguenti variabili:

- Et : 72,53 anni \pm 7,32 nel gruppo CVE vs 68,25 \pm 11,15 nel gruppo CVF (p=0,012)
- Frequenza cardiaca: 105,90 \pm 26,01 b/min nel gruppo CVE vs 121,69 \pm 26,48 b/min nel gruppo CVF (p=0,001)
- Pressione arteriosa sistolica: 149,68 \pm 26,95 mmHg nel gruppo CVE vs 139,68 \pm 22,19 mmHg nel gruppo CVF (p=0,015)
- Tipo di fibrillazione atriale: nel gruppo CVE si osservavano 52 % di FA d'esordio, 18% di FAP e 30% di FA persistente contro a percentuali di 38%, 0%, 59% rispettivamente nel gruppo CVF (p< 0.001)

4.3 PREDITTORI DI RIPRISTINO DEL RITMO SINUSALE

Sono state poi confrontate le variabili che differivano tra i pazienti in cui la cardioversione era risultata efficace in Pronto Soccorso (gruppo RS n=72) rispetto ai pazienti in cui il ripristino del ritmo attraverso farmaci antiaritmici era fallito (gruppo FA n=25)

Le differenze riscontrate sono state:

- Età, i pazienti del gruppo RS mostravano un'età media di $66,79 \pm 10,91$ anni contro $72,48 \pm 10,97$ anni dei soggetti appartenenti al gruppo FA ($p=0,027$)
- Ipertensione arteriosa, la percentuale di soggetti ipertesi nel gruppo RS era del 64% contro l'88% nel gruppo FA ($p=0,023$).

Variabili Cliniche (media)	Ritmo Sinusale dopo Terapia in PS (n 97)		P value
	RS	FA	
ETA' (anni \pm ds)	Sì $66,79 \pm 10,91$	NO $72,48 \pm 10,97$	0,027
FC (bpm \pm ds)	Sì $118,87 \pm 26,32$	NO $129,8 \pm 25,72$	0,075
PAS (mmHg \pm ds)	Sì $139,13 \pm 22,16$	NO $141,28 \pm 22,65$	0,678
PAD (mmHg \pm ds)	Sì $83,98 \pm 1,21$	NO $86,27 \pm 1,15$	0,512

Tabella 28 test T per I variabili età,FC,PAS,PAD tra i gruppi RS e FA

- Valvulopatia, la percentuale di individui affetti da vizi valvolari nel gruppo RS era del 6% contro il 24,0% di soggetti nel gruppo FA ($p=0,017$)

- Terapia anticoagulante orale (TAO): la percentuale di pazienti che assumeva farmaci antagonisti della vitamina K era del 15% nel gruppo RS vs il 52% nel gruppo FA (p=0,0002)

Variabile	Ritmo Sinusale dopo Terapia in PS (n 97)		P value
	RS	FA	
SESSO	M 36 50%	M 12 48,0%	0,863
	F 36 50%	F 13 52,0%	
ACE-INIBITORE	Assente 53 73,6%	Assente 17 68,0%	0,590
	Presente 19 26,4%	Presente 8 32,0%	
SARTANO	Assente 56 77,8%	Assente 21 84,0%	0,508
	Presente 16 22,2%	Presente 4 16,0%	
TAO	Assente 61 84,72%	Assente 12 48,00%	0,002
	Presente 11 15,28%	Presente 13 52,00%	
STATINA	Assente 53 73,6%	Assente 18 72,0%	0,875
	Presente 19 26,4%	Presente 7 28,0%	
FARMACI ANTIARITMICI	Assente 56 77,8%	Assente 19 76%	0,855
	Presente 16 22,2%	Presente 6 24,0%	
IPERTENSIONE ARTERIOSA	Assente 26 36,1%	Assente 3 12,0%	0,024
	Presente 46 63,9%	Presente 22 88,0%	
CARDIOPATIA ISCHEMICA	Assente 56 77,8%	Assente 17 68,0%	0,329
	Presente 16 22,2%	Presente 8 32,0%	
VALVULOPATIA	Assente 68 94,4%	Assente 19 76,0%	0,017

	Presente 4 5,6%	Presente 6 24,0%	
DIABETE MELLITO	Assente 67 93,1%	Assente 22 88,0%	0,429
	Presente 5 6,9%	Presente 3 12,0%	
DISLIPIDEMIA	Assente 65 90,3%	Assente 24 96,0%	0,370
	Presente 7 9,7%	Presente 1 4,0%	
SCOMPENSO CARDIACO	Assente 70 97,2%	Assente 25 100%	0,400
	Presente 2 2,8%	Presente 0 0%	
ALCOOL	Assente 71 98,6%	Assente 24 96,0%	0,429
	Presente 1 1,4%	Presente 1 4,0%	
FUMO	Assente 62 86,1%	Assente 22 88,0%	0,811
	Presente 10 13,9%	Presente 3 12,0%	
OBESITA'	Assente 70 97,2%	Assente 24 96,0%	0,761
	Presente 2 2,8%	Presente 1 4,0%	

Tabella 29: Test del χ^2 per le variabili nominali gruppi RS - FA

Tipo di FA	Ritmo Sinusale dopo Terapia in PS (n 97)		P value
	RS	FA	
1 EPISODIO	31 43,1%	6 24,0%	0,09
PERSISTENTE	40 55,6%	17 68,0%	0,27
PERMANENTE	1 1,4%	4 8,0%	0,16

Tabella 30 test del χ^2 per tipo di FA, tra i gruppi RS e FA.

E' stata inoltre condotta una regressione logistica binaria comprendendo le variabili che mostravano un'associazione con l'outcome "ripristino del ritmo sinusale dopo terapia" all'interno gruppo CVF. Abbiamo scelto di costruire due modelli per la stima dell'odds ratio (OR):

Modello 1: nel primo modello sono state inserite le patologie concomitanti della nostra popolazione che si dimostravano associate alla variabile dipendente (successo della CVF). Le covariate inserite nella regressione sono state: frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, sesso, età, ipertensione arteriosa, cardiopatia, valvulopatia, scompenso cardiaco.

Le comorbidity predittive di fallimento del tentativo di cardioversione farmacologica erano:

Valvulopatia (0 vs 1), OR 6,34 p=0,0137 (95% IC 1,45-27,5)

Ipertensione arteriosa (0 vs 1), OR 4,71 p=0,026 (95% IC 1,19-18,55)

Dove il numero "0" e "1" indicano rispettivamente l'assenza e la presenza delle malattie all'interno dei soggetti in cui si è tentata la cardioversione in PS.

FR	Stima dell'odds ratio (OD)	Limiti di Confidenza di Waald (95%)	Valore di P	χ^2 score
VALVULOPATIA (0 vs1)	6,337	1,459-27,516	0,0137	6,827
IPERTENSIONE ARTERIOSA (0 vs1)	4,715	1,198-18,551	0.0265	5,5462

Tabella 31. Primo modello di regressione binaria Stepwise per le variabili associate all'insuccesso della cardioversione in PS. Legenda: 0= assenza della comorbidità, 1= presenza della comorbidità

Modello 2: Nel secondo modello abbiamo aggiunto anche la terapia domiciliare. Covariate inserite nella regressione: frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, sesso, età, ipertensione arteriosa, cardiopatia, valvulopatia, scompenso cardiaco, tao.

Dopo l'introduzione nell'analisi multivariata dei dati relativi alla terapia farmacologica domiciliare (con p del test < 0,2), emerge chiaramente che il più importante predittore dell'insuccesso della CVF è l'assunzione di TAO:

TAO (0 vs 1): OR 6,00 p=0,0005 (95% IC 2,18-16,55)

FR	Stima dell'odds ratio (OD)	Limiti di Confidenza di Waald (95%)	Valore di P	χ^2 score
TAO (0 vs1)	6,008	2,18-16,55	0,0005	13,439

Tabella 32 Secondo modello di regressione binaria Stepwise per le variabili associate all'insuccesso della cardioversione in PS con aggiunta della terapia domiciliare. Legenda: 0= assenza della terapia anticoagulante orale, 1= presenza della terapia anticoagulante orale.

4.4 ANALISI DEL FOLLOW-UP A 6 MESI

Tutti i pazienti che hanno avuto una cardioversione efficace in PS (CVF+CVE=81) sono stati seguiti nei sei mesi successivi.

Di questo gruppo 64 erano stati cardiovertiti farmacologicamente , il restante numero (17) avevano subito una cardioversione farmacologica. Tra gli 81 soggetti il 40% hanno recidivato (gruppo follow-up negativo FN=32), mentre il 60% (gruppo follow-up positivo FP= 49) hanno mantenuto il ritmo sinusale.

Variabili Cliniche (media)	Persistenza di RS a 6 mesi (n 81)		P value
	FP (n 49)	FN (32)	
ETA' (anni \pm ds)	68,89 \pm 8,60	70,25 \pm 8,16	0,086
FC (bpm \pm ds)	120,77 \pm 31,8	114,18 \pm 31,8	0,305
PAS (mmHg \pm ds)	140,36 \pm 21,66	146,59 \pm 27,54	0,260
PAD (mmHg \pm ds)	87,57 \pm 14,16	86,62 \pm 15,90	0,027

Tabella 33 Test T per le variabili età,FC,PAS,PAD nei gruppi FP e FN

Variabile	Persistenza di RS a 6 mesi (n 81)		P value
	FP (n 49)	FN (32)	
SESSO	M 28 57,14%	M 16 50%	0,863
	F 21 42,86%	F 16 50%	
ACE-INIBITORE	Assente 37 75,51%	Assente 19 59,38%	0,124
	Presente 12 24,49%	Presente 13 40,63%	
SARTANO	Assente 39 79,59%	Assente 25 78,13%	0,870
	Presente 10 20,41%	Presente 7 21,88%	
ASPIRINA	Assente 30 61,22%	Assente 28 87,50%	0,012
	Presente 19 38,78%	Presente 4 12,50%	
STATINA	Assente 34 69,39%	Assente 25 78,13%	0,387
	Presente 15 30,61%	Presente 7 21,88%	
FARMACI ANTIARITMICI	Assente 34 69,39%	Assente 17 53,13%	0,1384
	Presente 15 30,16%	Presente 15 46,88%	
IPERTENSIONE ARTERIOSA	Assente 20 40,82%	Assente 9 28,13%	0,244
	Presente 29 59,18%	Presente 23 71,88%	
CARDIOPATIA ISCHEMICA	Assente 36 73,47%	Assente 28 87,50%	0,167
	Presente 13 26,53%	Presente 4 12,50%	
VALVULOPATIA	Assente 46 90,63%	Assente 29 93,88%	0,676
	Presente 3 9,38%	Presente 3 6,12%	
DIABETE MELLITO	Assente 34 69,39%	Assente 25 78,13%	1,000
	Presente 15 30,16%	Presente 7 21,88%	

DISLIPIDEMIA	Assente 65 90,3%	Assente 24 96,0%	0,450
	Presente 7 9,7%	Presente 1 4,0%	
SCOMPENSO CARDIACO	Assente 48 97,96%	Assente 31 96,88%	1,000
	Presente 1 2,04%	Presente 1 3,13%	
ALCOOL	Assente 48 97,96%	Assente 32 100%	1,000
	Presente 1 2,04%	Presente 0 0%	
FUMO	Assente 42 85,71%	Assente 31 96,88%	0,138
	Presente 7 14,29%	Presente 1 3,13%	
OBESITA'	Assente 48 97,96%	Assente 31 96,88%	1,000
	Presente 1 2,04%	Presente 1 3,13%	
TECNICA DI CARDIOVERSI ONE	CVF 43 87,76%	CVF 21 65,63%	0,016
	CVE 6 12,24%	CVE 11 34,38%	

Tabella 34 test del χ^2 per le variabili nominali tra i gruppi FP e FN

I gruppi erano omogenei per le variabili studiate, fatta eccezione per le seguenti:

- Tipo di cardioversione effettuata: all'interno del gruppo FN il 66% dei pazienti era stato sottoposto a CVF, mentre il 34% dei soggetti era stato avviato a CVE. Nel gruppo FP, i pazienti trattati con CVF erano l'88% del totale, i pazienti CVE il 12%. La differenza di percentuali osservata era statisticamente significativa ($p=0,016$).
- Terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA): i pazienti che assumevano l'aspirina erano il 13% nel gruppo FN contro il 39% nel gruppo FP ($p=0,012$).

Nella tabella 35, è riportato il risultato della regressione binaria. Abbiamo incluso nella computazione le variabili: età, sesso, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, tipo di cardioversione effettuata (CVF vs CVE) e ASA (terapia domiciliare con acido acetilsalicilico).

L'analisi dimostra chiaramente che l'unica variabile associata alla persistenza del ritmo sinusale a 6 mesi è l'assunzione di aspirina:

ASA (1 vs 0) OR 4,43 $p=0,0146$ (95% IC 1,34-14,64)

FR	Stima dell'odds ratio (OD)	Limiti di Confidenza di Waald (95%)	Valore di P	χ^2 score
ASA (1vs 0)	4,433	1,34-14,63	0,0146	6,5732

Tabella 35 modello di regressione binaria Stepwise per le variabili associate al mantenimento di ritmo sinusale a 6 mesi dopo la cardioversione. Legenda: 0= assenza di aspirina, 1= presenza di aspirina

5 DISCUSSIONE

Verranno analizzati in questo capitolo i rilievi più importanti esposti nel capitolo precedente, procedendo al confronto con la letteratura e con le linee guida dell'ESC[5].

5.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

L'analisi descrittiva del nostro campione ha mostrato risultati in linea con i principali dati presenti in letteratura. In primo luogo i pazienti oggetto del nostro studio erano per lo più anziani (età > 65aa) e con importanti comorbidità cardiovascolari (come già discusso in precedenza i due dati sono strettamente legati tra loro). Le comorbidità più frequenti erano l'ipertensione arteriosa (n=150, 51%), la cardiopatia ischemica (n=68, 23%) e la valvulopatia (n=35, 13%). Come esposto nel capitolo introduttivo, queste patologie sono fortemente correlate con la FA e l'importanza delle malattie concomitanti, nella genesi e nel mantenimento dell'aritmia si evince chiaramente anche nella nostra popolazione.

In apparente controtendenza con i dati della letteratura nella nostra popolazione i due sessi erano ugualmente rappresentati (dagli studi interazionali il sesso maschile è considerato un fattore di rischio per FA). Tuttavia il gruppo di sesso femminile presenta un'età media superiore rispetto ai maschi di circa 8 anni come se in effetti le donne

siano più protette dall'aritmia, dato che la FA si manifesta ad un'età più avanzata rispetto agli uomini.

I sintomi maggiormente riportati sono stati cardiopalmo e dispnea (tabella 16), anche questo dato in linea con la letteratura. Tuttavia nel nostro campione questi due sintomi sono distribuiti in modo uniforme tra tutti i tipi di FA e non si sono dimostrati caratteristici, come atteso, per la FAP e la FA permanente. Più precisamente i soggetti affetti da FA permanente riportavano più frequentemente sintomi aspecifici quali capogiro e cafolea, vertigini o instabilità posturale rispetto agli altri tipi di FA (disturbi spesso riconducibili anche all'età avanzata, e alle patologie concomitanti).

Circa il 15% della popolazione ha riferito come sintomo d'esordio della FA dolore toracico. Questo quadro clinico è risultato il più impegnativo per il medico di PS nella diagnostica differenziale, al fine di escludere un evento ischemico in atto, prima di attribuire il dolore all'aritmia.

Una porzione non indifferente del nostro campione, pari a circa il 19%, era giunta all'osservazione asintomatica su proposta del medico curante (grafico 1). Questa percentuale di soggetti è in linea con i dati descritti in letteratura (16-25%), evidenziando ancora una volta l'importanza di un attento esame obiettivo che permetterebbe ridurre il rischio tromboembolico e la mortalità attraverso l'attuazione d'interventi farmacologici o di prevenzione secondaria

Una quota non trascurabile di soggetti (n=140, 53%) presenta in anamnesi almeno un episodio di fibrillazione atriale. Il dato è molto importante perchè consente di avere informazioni riguardanti i farmaci antiaritmici somministrati in occasione del precedente episodio, così come delle eventuali reazioni avverse agli stessi e la tollerabilità del farmaco. La raccolta di queste preziose informazioni è essenziale per la corretta gestione del paziente.

ANALISI DEI DATI DISTINTI PER TIPO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE.

Abbiamo voluto verificare se i pazienti affetti dai diversi tipi di FA (FA 1 episodio, FAP, FA persistente, FA permanente) differivano per variabili cliniche quali età, FC, PAS, PAD e elettrolitici sierici (Na^+ , K^+ , Cl^-) al fine di descrivere con maggior precisione il nostro campione.

Nel nostro studio (analisi eseguita mediante test di Anova), gli individui con FA persistente presentavano, inaspettatamente un'età media minore rispetto ai soggetti con FAP. La differenza media di età tra i due gruppi era di circa 5 anni e il gruppo FA persistente era caratterizzato da un SD (deviazione standard) più ampia rispetto alla SD del gruppo FAP.

Analizzando il sottogruppo di pazienti affetti da FA persistente si poteva però rilevare una maggior frequenza di diagnosi per sindrome metabolica (obesità, ipertensione, diabete mellito) rispetto ai pazienti con FAP. Alla luce di questo rilievo, possiamo affermare che il risultato osservato non è in contrasto con le attuali conoscenze epidemiologiche, rendendo ragione della comparsa di FA persistente ad un'età relativamente più giovane, in funzione delle comorbidità presentate dai nostri pazienti. D'altro canto l'età rappresenta uno dei fattori di rischio per FA, il cui rischio relativo deve essere opportunamente contestualizzato.

L'analisi con il test di Anova dimostra anche una differenza minima con significatività border-line ($p=0,065$) tra la FC del gruppo FA d'esordio e FA permanente. Questo dato, sebbene non propriamente significativo, documenta che il gruppo FA permanente aveva una FC più elevata di circa 3 b/min. La FC era comunque ampiamente nei limiti della stabilità emodinamica, ed il valore di significatività deve verosimilmente essere attribuito alla differenza tra la numerosità dei campioni e la SD dei rispettivi gruppi. D'altro canto, dall'analisi dei verbali non vi erano differenze importanti per quanto concerne la presentazione clinica e la sintomatologia dei pazienti nei rispettivi gruppi.

5.2 ATTINENZA ALLE LINEE GUIDA

In questa sezione del nostro studio abbiamo voluto valutare l'operato dei medici alla luce delle linee guida esposte nel capitolo introduttivo. In prima istanza, ci siamo soffermati sulla verifica dell'esecuzione delle indagini strumentali definite "di minima". Abbiamo poi valutato l'adeguatezza del farmaco somministrato in funzione del singolo paziente e delle comorbidità presentate. Infine abbiamo confrontato con le indicazioni presenti in letteratura i determinanti della scelta della strategia terapeutica.

INDAGINI STRUMENTALI DI MINIMA

Come indicato nei risultati, ecg ed esami ematochimici sono stati considerati in tutti questi pazienti indispensabili per un corretto inquadramento della patologia. Sono infatti stati rischiesti nel 100% della popolazione in attinenza con le indicazioni dettate dalle recenti Linee Guida[5].

In assoluto disaccordo con tali indicazioni va invece rilevata, l'esecuzione dell'Ecocardiogramma. Alla luce delle attuali linee guida, l'esame ecocardiografico riveste un ruolo molto importante. L'indagine ecografica fornisce al medico informazioni essenziali per inquadrare correttamente il paziente quali: il volume e il diametro dell'atrio di sinistra, lo spessore parietale ventricolare, aree di discinesia, presenza di valvulopatia, ed infine la Frazione di Eiezione (FE). In linea teorica, tutti i pazienti affetti da qualsiasi tipo di FA dovrebbero essere sottoposti all'indagine, ma la valenza dell'esame ecografico è legata soprattutto al tentativo di ripristino del ritmo sinusale. Infatti la scelta del farmaco è dettata proprio dalla presenza di cardiopatia strutturale

(visibile all'eco), la quale controindica il ricorso ai farmaci di classe 1c (propafenone e flecainide). Considerando l'importanza cruciale dello studio ecografico abbiamo approfondito i dati rilevati nel nostro campione riguardanti questa metodica.

Ad una prima indagine il tasso di esecuzione dell'ecocardiografia risultava alquanto ridotto: si attestava a poco più del 10%, ravvisando una gestione non ottimale dei pazienti. Successivamente il dato è stato corretto in relazione a:

- Disponibilità di uno studio ecocardiografico recente (fino a 6 mesi),
- Accessi precedenti al Servizio per fibrillazione atriale che configuravano il paziente come noto ai sanitari,
- Esecuzione dell'ecocardiogramma in regime di ricovero, quando il paziente dal PS era stato prontamente ricoverato.

Dopo l'introduzione delle opportune correzioni i pazienti sottoposti di routine allo studio ecografico non superavano la percentuale del 73%. Andando ad analizzare le richieste in relazione al tentativo di cardioversione, l'indagine era stata effettuata solo nel 43% dei pazienti con FA d'esordio, 54% per la FA persistente e nel 50% della FA permanente. D'altro canto l'esame è stato maggiormente richiesto nel gruppo di pazienti trattati per il controllo della frequenza, ad eccezione della FA d'esordio (34%) con percentuali del 66% negli individui affetti da FAP, 73% della FA persistente e nel 62% dei casi di FA permanente. Dai risultati ottenuti possiamo concludere:

- Nella nostra popolazione l'ecocardiogramma è stato utilizzato in modo insufficiente. Questo costituisce nella pratica clinica un inadeguato inquadramento del paziente affetto da fibrillazione atriale e conseguentemente una scelta spesso errata del farmaco antiaritmico più adeguato,
- È possibile che utilizzando altri presidi terapeutici, l'obiettivo primario ovvero la cardioversione, si sarebbe raggiunta in tempi più brevi. Infatti i farmaci di classe 1c mostrano tempi di ripristino

del ritmo sinusale inferiori rispetto all'amiodarone (2 vs 6 ore in media). Questo avrebbe consentito una dimissione più veloce nonché un risparmio dal punto di vista economico in termini di utilizzo dei posti letto del reparto di osservazione breve internistica (OBI).

- l'ecocardiografia è stata maggiormente richiesta per il controllo della frequenza. Anche in questa strategia terapeutica le informazioni ottenute dall'ecocardiogramma sono preziose per discriminare la presenza di cardiopatia per la scelta del farmaco (digitale vs calcioantagonisti o betabloccanti) ma non è spiegabile il maggior ricorso rispetto al gruppo controllo del ritmo.

Va annotato che lo studio ecocardiografico non è eseguito dal medico d'urgenza all'interno del Pronto Soccorso dell'Ospedale San Gerardo. Spetta infatti allo specialista cardiologo, chiamato a consulto, decidere se sottoporre il paziente all'esame.

A differenza dello studio ecografico, la visita a parere cardiologica era stata richiesta con maggiore omogeneità. Il consulto specialistico rappresenta un momento fondamentale nella gestione del paziente affetto da fibrillazione atriale perché il cardiologo è in grado di valutare con maggior accuratezza le necessità dei soggetti con FA, così come di impostare il programma terapeutico o prescrivere esami strumentali di secondo livello. Nel gruppo FA permanente la richiesta di consulenza era sensibilmente minore rispetto agli altri tipi di FA. Infatti i pazienti affetti da questo tipo di aritmia rappresentano la popolazione più fragile e con maggiori comorbidità. Per definizione, ogni terapia volta al ripristino del ritmo sinusale è sconsigliata rendendo ragione di una minor richiesta di visite in questi pazienti, che necessitano soprattutto di una complessa valutazione internistica.

FARMACI UTILIZZATI DAI MEDICI DEL PRONTO SOCCORSO:

CONTROLLO FREQUENZA

Il farmaco più usato per il controllo della frequenza è stata la digitale. Per poter rendere ragione di questo dato abbiamo valutato le caratteristiche dei due gruppi ITT-CR e ITT-CF rilevando che nel gruppo controllo della frequenza la percentuale di pazienti affetti da scompenso cardiaco è significativamente maggiore ($p=0,032$). E' inoltre proprio questo il gruppo dove è stato eseguito il maggior numero di ecocardiogrammi (a questo punto evidentemente rivolti ad evidenziare una cardiopatia strutturale o la presenza di vizi valvolari) I medici del pronto soccorso hanno preferito il controllo della FC nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca, in piena ottemperanza alle linee guida. Tuttavia risulta comunque un eccessivo utilizzo della digitale se commisurato ai soli pazienti scompensati. Il ricorso alla digitale era anche giustificato nei pazienti affetti da BPCO che non potevano tollerare il betabloccante quale terapia per il contenimento della FC media.

CONTROLLO DEL RITMO

Il farmaco più prescritto in assoluto era l'amiodarone. A questo riguardo emergono alcune criticità connesse alla scelta degli agenti terapeutici. L'uso dello stesso è riservato al tentativo di cardioversione dei soggetti affetti da cardiopatia strutturale di grado moderato-severo, in cui l'utilizzo di antiaritmici di classe 1c pone il paziente a rischio di fenomeni proaritmici severi (torsione di punta, fibrillazione ventricolare). Dal confronto con i verbali elettronici emerge che in circa il 12% ($n=6$) dei

soggetti trattati con amiodarone, non era presente in anamnesi una storia di cardiopatia tale da giustificare il ricorso, e non si era proceduto alla verifica delle alterazioni morfofunzionali tramite lo studio ecografico. L'amiodarone sembra essere stata preferito in base all'ottimo profilo di sicurezza: la molecola è priva in acuto di potenziali reazioni avverse fatta eccezione per la bradicardia. La tossicità dell'amiodarone compare durante la profilassi, e si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo, neuropatia, fotosensibilità e interstiziopatia polmonare. Tuttavia questi pazienti avrebbero potuto beneficiare di farmaci più efficaci soprattutto in funzione dei tempi di cardioversione come descritto in precedenza.

L'utilizzo della flecainide e del propafenone era marginale, dato il ricorso preferenziale all'amiodarone. Questo dato non ci consente di verificare la reale efficacia dei farmaci a causa della scarsa numerosità dei rispettivi pazienti trattati. Nel nostro campione non si erano verificate reazioni avverse severe connesse all'utilizzo dei farmaci di classe 1c. Tutti i pazienti trattati con flecainide e propafenone hanno mostrato tempi di cardioversione più brevi riducendo in maniera significativa la durata della permanenza in PS.

DIFFERENZE TRA I GRUPPI ITT-CR E ITT-CF

Le indicazioni delle linee guida ESC di fronte ad un episodio di fibrillazione atriale acuta indicano che si deve preferire la cardioversione in "urgenza" quando la FA è insorta nelle 48 ore precedenti l'accesso e qualora l'aritmia sia fortemente sintomatica o comprometta la stabilità emodinamica del paziente. Anche il tipo di cardioversione (elettrica vs farmacologica) deve essere dettata dalla databilità della FA, e quindi perseguita acutamente in PS nei soli casi di FA acuta (<48 ore), o

differita a CVE se la FA non è correttamente databile. La nostra analisi si è concentrata sul comportamento del personale medico di fronte a un episodio di fibrillazione acuta, e di conseguenza sulle scelte che il medico ha operato: se tentare la cardioversione, o controllare la frequenza cardiaca. A tal proposito, sono state condotte analisi statistiche con l'intenzione di verificare a posteriori quali, tra le numerose variabili raccolte, differivano all'interno dei gruppi di pazienti che hanno ricevuto trattamenti diversi: controllo del ritmo o controllo della frequenza.

Come dimostrano le tabelle 22, 23, e 24, i nostri medici di PS, e consulenti cardiologi, mediamente prediligevano il ripristino del ritmo in pazienti più giovani, con frequenza cardiaca più elevata, che presentavano valori pressori aumentati ($PAS > 140 \text{ mmHg}$) e affetti da FA persistente.

Per i pazienti con scompenso cardiaco veniva invece prediletto il controllo della frequenza ventricolare media.

Per quanto riguarda la *databilità* dell'episodio aritmico non si sono osservate discrepanze tra le indicazioni delle linee guida e l'operato dei medici, infatti tutti i pazienti sottoposti a tentativo di cardioversione, e quindi appartenenti al gruppo ITT-CR, erano affetti da FA ad insorgenza databile. In solo cinque casi i medici hanno somministrato farmaci per il ripristino del ritmo in pazienti affetti da FA permanente. E' noto che il ripristino della FA permanente è spesso fallimentare perché l'aritmia è presente da molto tempo e per definizione ogni terapia volta al controllo del ritmo è bandita in questo tipo di fibrillazione atriale[5]. Tuttavia questi pazienti presentavano un episodio di FA databile clinicamente (anche se questo tipo di aritmia è frequentemente preceduto da episodi aritmici asintomatici), ed erano già stati posti in TAO, fatto che rendeva il potenziale rischio tromboembolico notevolmente ridotto. In

considerazione delle evidenze della letteratura possiamo affermare che la decisione operata in questi cinque pazienti è stata dettata dal buon senso clinico piuttosto che dall'osservanza delle linee guida.

Dall'analisi dei verbali, risulta evidente che la maggior parte dei pazienti sintomatici per cardiopalmo e dolore toracico apparteneva al gruppo ITT-CR. Questi *sintomi*, correlabili ad una minor stabilità clinica, hanno condotto il medico di PS a scegliere la cardioversione. Il dolore toracico (sia tipico che atipico per sindrome coronarica) è stato il sintomo che maggiormente ha spinto il medico d'urgenza ad indagare con attenzione il paziente. I soggetti, che si sono presentati all'osservazione per toracalgia, sono stati sottoposti ad indagini approfondite volte all'accertamento di un evento infartuale in atto prima di procedere al ripristino del ritmo sinusale. Questo dato si riflette nel ricorso ad esami di laboratorio di secondo livello (troponina T, CPK-MB, mioglobina), ecg, e ecocardiogramma. La scelta di cardiovertire i pazienti più sintomatici, in aderenza alle indicazioni dell'ESC[5], trova un corrispettivo all'interno della nostra popolazione.

Il cardiopalmo è stato il secondo sintomo, in ordine d'importanza, che ha determinato la scelta di controllo del ritmo. Le palpitazioni nei soggetti affetti da FA sono molto frequenti e possono anche essere l'unico sintomo della tachicardiomiopatia; così come l'espressione di una possibile compromissione emodinamica, potendo motivare in questo modo la scelta dei medici di PS. In realtà, la frequenza cardiaca media nel gruppo ITT-CR era relativamente contenuta, ma si è dimostrata significativamente più elevata rispetto al gruppo ITT-CF (tabella 22). Questo dato ci spinge a ipotizzare il concorso di altri fattori esterni (ad esempio ansia o stress) che abbiano agito come concausa del sintomo. All'interno del nostro campione, ventidue pazienti, che si presentavano con una frequenza cardiaca media superiore a 140 b/min, sono stati

prontamente cardiovertiti così come due pazienti con fc pari a 200 b/min.

In accordo con le linee guida, a fronte di una fc media contenuta, il medico di PS avrebbe dovuto tentare il controllo della frequenza. Tuttavia le indicazioni poste dalla società europea di cardiologia non sono costrittive e lasciano al giudizio medico ampio margine per una corretta valutazione della strategia terapeutica. E' verosimile che nel nostro gruppo di pazienti sia stata ritenuta necessaria la cardioversione perché le condizioni generali della popolazione, caratterizzate da un'alta incidenza di comorbidità potevano giustificare di fatto l'intervento. Generalmente una fc pari 116 b/min (vedi tabella 22) non comporta una sintomatologia importante nei soggetti sani. Al contrario questo valore, rapportato ad un cuore di per sé compromesso da eventi ischemici, ipertensione arteriosa ed età, può dar luogo ad un corteo sintomatologico significativo, correlato alla minore riserva funzionale, tipica del sistema cardiocircolatorio dei pazienti anziani.

In base ai nostri risultati presentati nella tabella 22, non possiamo affermare che il gruppo ITT-CR sia composto da soggetti emodinamicamente instabili. Gli individui con parametri vitali compromessi, che accedono al dipartimento di Emergenza ed Accettazione seguono un percorso differente all'interno del protocollo di Pronto Soccorso, che non ci ha consentito di arruolare i soggetti all'interno del nostro studio. Abbiamo però rilevato che i medici preferivano la cardioversione nei soggetti che si presentavano con valori di pressione arteriosa sistolica elevata (>140mmHg) (tabella 22), mentre indirizzavano al controllo della frequenza i pazienti affetti da scompenso cardiaco (tabella 23).

Il valore medio di PAS del gruppo ITT-CR era significativamente maggiore rispetto alla PAS media del gruppo ITT-CF. Nel gruppo di soggetti avviati al controllo del ritmo, erano infatti presenti 14 pazienti

con valori di pressione arteriosa sistolica maggiori di 160mmHg, che sono stati trattati direttamente con cardioversione farmacologica. L'elevato valore di PAS è correlabile in parte, all'ipertono adrenergico molto frequente nei pazienti che sono affetti da FA, secondario all'attivazione del sistema nervoso simpatico. In quest'ottica possiamo intendere l'ipertensione arteriosa come l'epifenomeno del meccanismo di compenso, legato alla perturbazione dell'emodinamica cardiaca indotta dalla fibrillazione atriale, che ha spinto il medico di PS a scegliere la cardioversione quale terapia più adatta in questi pazienti. D'altro canto, l'età media della popolazione in esame può spiegare in parte il risultato osservato, data l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione anziana.

La scelta operata dai medici del PS nei pazienti con *scompenso cardiaco*, è stata quella di contenere la frequenza ventricolare media, che è responsabile della maggior parte dei sintomi riportati dai pazienti, così come dell'improvviso peggioramento della funzionalità del ventricolo sinistro. Questa scelta è coerente con le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento della FA nella sottopopolazione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Le linee guida raccomandano in primis l'ottimizzazione della terapia di fondo e la rimozione della/e causa/e scatenante/i l'insufficienza cardiaca prima di tentare qualsiasi terapia della FA. La possibilità di attuare il controllo del ritmo è indicata nelle linee guida ESC con un livello di evidenza 2A per la gestione dell'artimia in soggetti con scompenso cardiaco acuto. Si potrebbe pensare che il ripristino del ritmo sinusale possa conferire maggior beneficio nei pazienti scompensati, rispetto al mero controllo della frequenza cardiaca: infatti nel cuore in ritmo, il riempimento telediastolico è garantito dalla sistole atriale, che consente il rapido adeguamento dei parametri emodinamici durante lo sforzo fisico. La perdita del contributo atriale agirebbe come concausa che aggrava ed amplifica il difetto di perfusione sistemica nei pazienti con fibrillazione

atriale. Non esiste al momento uno studio che documenti la superiorità del controllo del ritmo vs controllo della FC nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Lo studio AF-CHF[71] dimostra che nei pazienti scompensati non vi sono differenze in termini di mortalità tra le due opzioni terapeutiche, e che nel gruppo di controllo del ritmo i pazienti sono soggetti ad un numero maggiore di ospedalizzazioni.

La scelta di controllare il ritmo nella popolazione più giovane (tabella 22) è in accordo con le raccomandazioni dell'ESC[5]. L'età avanzata rappresenta un importante FR per la FA[1,6,10], così come esposto nel capitolo introduttivo, tale da giustificare la scelta di cardiovertire i soggetti più giovani al fine di ridurre il rischio di progressione dell'aritmia, una volta che la stessa si è instaurata (FA begets FA[47]). L'importanza di terminare quanto prima il processo fibrillatorio, si riflette anche nella decisione di ripristinare il ritmo nei pazienti con FA persistente al fine di ottenere la remissione della sintomatologia e l'interruzione del meccanismo autorigenativo dell'aritmia (tabella 24).

La percentuale di FA *di primo riscontro* è esattamente uguale all'interno dei due gruppi di trattamento: questo dato peculiare è spiegato dal fatto che la databilità della stessa (<48h) consentiva la scelta del controllo del ritmo soltanto nel 43% dei soggetti affetti, condizionando di fatto le opzioni terapeutiche.

DIFFERENZE TRA I GRUPPI CVF E CVE

La successiva analisi condotta ha voluto indagare le differenze tra il gruppo trattato con farmaci antiaritmici in PS (CVF) e il gruppo di pazienti sottoposti a cardioversione elettrica (CVE) (vedi tabelle 25,26,27).

Le linee guida non definiscono con precisione quale sia il trattamento migliore, ma propongono la cardioversione elettrica "quale efficace alternativa" al controllo farmacologico. Alla luce della letteratura possiamo affermare con sicurezza che:

- la CVE è senza dubbio più efficace della CVF nel terminare l'aritmia (90% vs 60-80% rispettivamente)
- la CVE deve essere effettuata dalla specialista cardiologo e richiede l'assistenza dell'anestesista per la sedazione del paziente
- non vi è una chiara dimostrazione di superiorità della CVE rispetto alla CVF nella persistenza del ritmo a distanza

Come evidenziato nel capitolo "Risultati", i pazienti avviati alla cardioversione elettrica dal servizio di pronto soccorso, erano:

- significativamente più anziani,
- avevano una FC mediamente minore
- a fronte di una pressione arteriosa sistolica maggiore rispetto ai pazienti trattati con cardioversione farmacologica.

-L'analisi dei verbali dimostra che il ricorso alla cardioversione elettrica avviene, nella maggioranza dei casi, in seguito al fallimento della terapia farmacologica e nei pazienti con FA non databile, che non sono suscettibili di trattamento in acuto a causa dell'elevato rischio tromboembolico. L'insuccesso della CVF è più frequente nei soggetti anziani poiché nel tempo la malattia tende a progredire verso forme di FA più durature e meno responsive alla terapia farmacologica, anche per l'aumento dei fattori di rischio per FA che caratterizzano i soggetti anziani. Questo suggerisce che la CVE è riservata alla popolazione più anziana.

-La frequenza cardiaca di pazienti avviati a CVE è significativamente più bassa rispetto al gruppo CVF, pur senza differire in modo significativo per la terapia farmacologica domiciliare (la percentuale di pazienti che assumevano in terapia domiciliare farmaci antiaritmici o agenti

betabloccanti non differiva significativamente nei gruppi CVE e CVF). Pertanto non si può attribuire la differenza di FC media osservata alla terapia domiciliare. Ancora una volta la spiegazione potrebbe essere riscontrata nell'età media più elevata del gruppo CVE. I pazienti avviati alla cardioversione elettrica erano più anziani e quindi, più frequentemente, presentavano alterazioni patologiche del sistema di conduzione cardiaco. In particolare si osservavano numerosi BAV (blocco atrio-ventricolare), ed EAS (emiblocco anteriore sinistro), che possono in parte spiegare la differenza osservata, portando al rallentamento della FA. D'altro canto, il gruppo CVE differisce dal CVF anche per la sintomaticità della FA e per la databilità dell'aritmia. I pazienti avviati al trattamento elettrico riportavano per lo più sintomi aspecifici per FA o erano asintomatici, dimostrando buone capacità di compenso emodinamico all'aritmia. La gestione dei pazienti appare aderente alle linee guida nonché alle comuni indicazioni della buona pratica clinica.

-I pazienti avviati a CVE infine avevano mediamente una PAS maggiore rispetto al gruppo CVF. I valori pressori medi registrati si collocavano nel range di ipertensione normale alta per il gruppo CVF, e di ipertensione lieve nel gruppo CVE, secondo la classificazione dell'OMS ¹⁰⁹. La significatività osservata ($p=0,015$) riflette semplicemente l'invecchiamento della popolazione oggetto di studio. Il valore di PAS, come noto, si correla positivamente con l'età. Non riteniamo che il valore di pressione arteriosa sia stato un fattore discriminante nella scelta del trattamento farmacologico o elettrico, dato che la differenza nei gruppi era di soli 10 mmHg.

Nella nostra popolazione erano avviati preferenzialmente alla CVE, i pazienti al 1° episodio di FA, mentre quasi il 60% dei soggetti con FA persistente erano trattati con i farmaci (tabella 27). Questo dato è

interessante perché ci consente di riflettere su un tema importante: quali sono i pazienti più adatti a ricevere una cardioversione elettrica?

Alcuni studi pubblicati in letteratura asseriscono che la CVE è la terapia di scelta per il trattamento della FA persistente. I nostri risultati mostrano invece una tendenza diversa: il numero di pazienti con FA persistente era maggiore nel braccio trattato con farmaci, mentre un numero importante di soggetti con FA d'esordio risultava avviato al trattamento con shock elettrico.

Data la superiorità della cardioversione elettrica rispetto alla farmacologica nel ripristino di ritmo sinusale, si potrebbe pensare che la CVE fosse ritenuta dai medici di PS il gold standard per interrompere il primo episodio aritmico, diminuendo con questa tecnica il rischio di fallimento legato al tentativo di ripristino del ritmo sinusale tramite farmaci. Un altro importante fattore da considerare è legato all'insorgenza della FA, infatti il 43% delle FA d'esordio non era databile (tabella 17) al momento dell'osservazione. E' ampiamente documentato che l'efficacia dei farmaci antiritmici è in funzione del tempo trascorso dall'inizio della FA, infatti il successo della CVF è massimo nelle prime ore (2-6), mentre è nullo dopo che siano trascorse 48 ore dall'inizio dell'aritmia. Alla luce di questo rilievo è possibile comprendere la scelta operata dai medici del PS. Infine, siamo portati a pensare che alla base del nostro risultato vi sia un vizio di classificazione: nei criteri d'inclusione degli studi pubblicati in letteratura si fa riferimento alla FA persistente in relazione alla sola durata dell'episodio (> 7 gg), senza distinguere il primo episodio dalla recidiva dell'aritmia. Possiamo asserire che il nostro campione di soggetti avviati a CVE, possa soddisfare i requisiti degli studi che raccomandano la cardioversione elettrica quale terapia d'elezione per la FA persistente.

5.3 PREDITTORI DI MANCATO RIPRISTINO DI RITMO SINUSALE

I dati clinico-anamnestici generalmente disponibili al medico di PS sono in grado di predire l'insuccesso della terapia farmacologica volta al ripristino del ritmo sinusale. Essi si basano sulla presenza di valvulopatia, di ipertensione arteriosa e della presenza o meno in terapia della TAO.

Valvulopatia.

Il nostro studio evidenzia che il tentativo di cardioversione nei pazienti affetti da valvulopatia, ha una probabilità di 6,34 volte d'insuccesso rispetto ai pazienti che non presentano la malattia. L'intervallo di confidenza osservato (1,45-27,5) è risultato ampio in funzione della scarsa numerosità dei pazienti con valvulopatia, rispetto al totale dei soggetti reclutati, ma il valore di p (tabella 31) indica chiaramente l'associazione negativa tra la valvulopatia e il ripristino di RS dopo CVF. La stretta correlazione tra la presenza di vizio valvolare, in particolare a carico della mitrale, e l'insorgenza della FA è stata ampiamente riconosciuta in letteratura[1,2], ma non vi sono studi che correlino direttamente la valvulopatia al fallimento della cardioversione in acuto. La patologia valvolare causa infatti, attraverso la modificazione dei regimi pressori intracavitari, la dilatazione dell'atrio di sinistra che è alla base delle genesi e del mantenimento dell'aritmia. D'altro canto, siamo portati a pensare che l'eccesso di rischio sia mediato da altre comorbidità così come riportato in letteratura.. Questo dato è comunque meritevole di attenzione, in quanto la presenza della malattia

è valutabile in modo semplice ed economico attraverso l'anamnesi o tramite l'esecuzione di ecocardiogramma. In questo modo, il medico di PS ha a disposizione un fattore prognostico importante sull'efficacia del trattamento di ripristino del ritmo sinusale.

Ipertensione arteriosa.

Il nostro lavoro dimostra che l'ipertensione arteriosa è associata all'insuccesso della CVF, con una probabilità di 4,71 volte rispetto ai soggetti non affetti da ipertensione ($p=0,026$, 95% IC 1,19-18,55). L'ipertensione arteriosa è riconosciuta in letteratura come un FR per FA[2]. In particolare, se la malattia non è appropriatamente trattata, si osserva la progressione del danno d'organo subclinico che a livello cardiaco si manifesta come un aumento della massa cardiaca attraverso lo sviluppo dell'ipertrofia concentrica. Nello studio di Verdecchia¹¹⁰ et al, gli autori hanno dimostrato che l'accrescimento della massa muscolare cardiaca è un fattore di rischio indipendente per la recidiva di FA persistente.

In linea con questi dati è stato pubblicato recentemente uno studio¹¹¹ che ha valutato i farmaci utilizzati per la cardioversione della FA di recente insorgenza (<48h), le variabili associate al ripristino di ritmo sinusale e l'aderenza alle linee guida, raccolti su una popolazione di 376 pazienti arruolati in due anni consecutivi (2007-2008). I risultati dimostrano che il successo della cardioversione farmacologica era più frequente nei pazienti con valori di PAS più bassi (133mmHg vs 143mmHg, $p=0,002$). Il nostro risultato fornisce al medico di PS un ulteriore fattore prognostico utile per predire il successo della cardioversione in quanto la storia di ipertensione arteriosa è rilevabile durante l'anamnesi o dalla terapia domiciliare. D'altro canto, questo risultato ci spinge a riflettere sulla quota di pazienti ipertesi che non ricevono una terapia adeguata volta a contenere i valori pressori e alla prevenzione del danno d'organo subclinico.

TAO

Le nostre analisi hanno mostrato che tra tutti i farmaci assunti dai pazienti studiati nel nostro lavoro l'unico che risultava associato al fallimento del tentativo di ripristino del ritmo sinusale tramite CVF in PS era la terapia anticoagulante orale (tabella 32). In questi soggetti, il rischio di insuccesso è di circa 6 volte maggiore rispetto ai soggetti che non assumono TAO. In letteratura non vi sono studi che confermano il dato da noi osservato. E' quindi verosimile pensare che il nostro risultato identifichi una sottopopolazione di pazienti che presentano una serie di comorbidità importanti tali da giustificare il ricorso alla TAO, e che quest'ultime siano responsabili della mancata cardioversione. Secondo le linee guida[4], la terapia con antagonisti della vitamina K è riservata ai soggetti che presentano un CHA₂DS₂VASc score maggiore o uguale a 2 o un fattore di rischio maggiore. Più dettagliatamente questo significa che i "pazienti TAO" sono pazienti caratterizzati da: Pregresso ictus/TIA, embolismo sistemico, Età >65 anni, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa, ipertensione, diabete mellito, patologie vascolari.

All'interno della nostra popolazione, la variabile TAO raggruppa in modo più specifico i pazienti che sono destinati al fallimento della CVF, rispetto alla pura sommatoria dei fattori di rischio noti per FA. In questi soggetti parrebbe pertanto inutile tentare un ripristino del ritmo sinusale, pur tenendo presente che l'ampio intervallo di confidenza osservato indica una numerosità del campione ridotta.

In letteratura sono riportati altri fattori associati all'insuccesso della cardioversione, come i livelli circolanti di NT-proBNP, PCR e le dimensioni dell'atrio di sinistra o la presenza di altre patologie concomitanti (quali la cardiopatia ischemica, broncopneumopatia

cronica ostruttiva e lo scompenso cardiaco). Non abbiamo potuto verificare, nella nostra coorte di pazienti arruolati, il rischio relativo (OR) di questi parametri umorali e delle comorbidità poiché la distribuzione di tali patologie non differiva statisticamente nei gruppi FA e RS, per mancanza di dati puntuali

E' possibile che non tutte le raccolte anamnestiche fossero complete in relazione alla principali comorbidità dei nostri pazienti, inficiando così i risultati della nostra analisi.

E' interessante notare che l'utilizzo di farmaci antiaritmici in terapia domiciliare non si associa positivamente al successo della cardioversione (tabella 29). Il ruolo della profilassi e del pretrattamento con farmaci antiaritmici utilizzati per aumentare l'efficacia del tentativo di ripristino del ritmo sinusale è ancora dibattuto in letteratura[75,76,77] sebbene sia ampiamente utilizzato nella pratica clinica, specialmente per la CVE. Di conseguenza, si è postulato che il tentativo di cardioversione possa essere facilitato dalla terapia antiaritmica domiciliare. I benefici e la tollerabilità (in termini di effetti collaterali) della terapia antiaritmica sono stati oggetto di discussione in una sottoanalisi dello studio AFFIRM, che documenta un miglioramento della QOL (quality of life) a discapito dell'incremento di mortalità osservata in questi pazienti, secondaria alla tossicità dei farmaci (amiodarone, flecainide e propafenone).

Nella nostra popolazione gli individui affetti da FA e in terapia profilattica antiaritmica non dimostravano una differenza in termini di efficacia della cardioversione. Possiamo affermare, in base alla nostra analisi, che la terapia con farmaci antiaritmici non è un fattore che si associa al ripristino di ritmo sinusale in PS dopo CVF, di conseguenza il medico di PS potrebbe scegliere la strategia di trattamento indipendentemente della presenza di terapia profilattica.

5.4 PREDITTORI DEL MANTENIMENTO DI RITMO SINUSALE A 6 MESI

Le variabili che differivano all'interno del gruppo di soggetti che mantenevano il ritmo sinusale a sei mesi erano la terapia domiciliare con aspirina e il tipo di cardioversione (CVF vs CVE). La regressione binaria operata, ha incluso le variabili: età, FC, PAS, sesso, CAD, ASA, ACEi, AAD, tipo di FA, CVE/CVF (tabelle 33,34,35). La presenza in terapia domiciliare di aspirina è l'unica variabile in grado di predire la nostra variabile di risposta dicotomica, ovvero la persistenza in ritmo sinusale a 6 mesi.

Questo risultato sembra fare da controaltare alla variabile TAO discussa in precedenza, ovvero raggruppa con maggiore specificità e sensibilità i pazienti che presentano meno comorbidità, e quindi meno fattori di rischio per la progressione e la recidiva di aritmia. L'ASA oltre ad essere un farmaco antiaggregante è dotato di una modesta azione antiflogistica, che si esplica attraverso l'inibizione dell'enzima COX (ciclossigenasi). Potremmo pensare che vi sia anche una marginale correlazione tra le proprietà antinfiammatorie della molecola e la persistenza del ritmo. Tuttavia in letteratura non vi sono evidenze che supportano la nostra ipotesi, e tutti gli studi si concentrano sulle proprietà antiaggreganti del farmaco.

Non abbiamo osservato differenze significative in termini di follow-up (recidive di FA) nei soggetti che assumevano uno dei farmaci indicati per la upstream therapy, rispetto a chi non li assumeva (tabella 34). La

upstream therapy (o terapia a monte) è un trattamento della FA che prevede il ricorso a farmaci in grado di modulare il grado di fibrosi, così come del processo infiammatorio locale, al fine di prevenire il rimodellamento atriale, che è alla base del mantenimento e della progressione dell'aritmia. I farmaci comunemente impiegati e dai noi considerati, sono gli inibitori dell'enzima che converte l'Angiotensinogeno (ACEi), gli antagonisti dell'Angiotensina (Sartani), le statine, e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) unica classe di farmaco non inclusa nella nostra raccolta dati. Come si può osservare in tabella 34, non vi erano differenze significative nella distribuzione dei farmaci descritti in precedenza all'interno dei gruppi FP e FN.

Anche per quanto riguarda il follow-up (tabella 34), possiamo affermare che la terapia profilattica antiaritmica non comporta beneficio in quanto non vi sono differenze tra i soggetti in terapia e quelli che non assumono profilassi con amiodarone e farmaci di classe 1c in termini di mantenimento del RS. Questo dato, senz'altro contrastante con la letteratura, può essere dovuto alla finestra di follow-up scelta. I dati disponibili dei vari studi, affermano che in linea generale, la terapia profilattica consente di mantenere il ritmo in circa il 40-60% ad 1 anno dall'inizio della stessa, contro percentuali del 20-30% nei pazienti che non assumono farmaci antiaritmici quotidianamente. E' quindi ammissibile che i nostri risultati non mettano in evidenza i benefici della terapia perché la finestra di osservazione del nostro campione è dimezzata rispetto a quella comunemente utilizzata in letteratura.

BIBLIOGRAFIA:

¹ Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86: 516–521.

² Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046

³ Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, Calkins H, Brugada J, Chen SA, Prystowsky EN, Kuck KH, Natale A, Haines DE, Marchlinski FE, Calkins H, Davies DW, Lindsay BD, McCarthy PM, Packer DL, Cappato R, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Haissaguerre M, Jackman WM, Jais P, Iesaka Y, Kottkamp H, Mont L, Morady F, Nademanee K, Pappone C, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/ EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter 2424 ESC Guidelines and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9:335–379.

⁴ G. Raviele et al, Linee Guida AIAC 2010 per la gestione e il Trattamento della Fibrillazione Atriale, *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69

⁵ A. John Camm (Chairperson), Paulus K, Gregory Y.H. Lip, Ulrich S, Irene S, Sabine E, Isabelle C. Van Gelder, Nawwar Al-Attar, Gerhard H, Bernard P, Hein H, Ottavio A, Annalisa A, Dan A, Paolo C, Raffaele De C, Johan De S, Andreas G, Bulent G, Magnus H, Stefan H. H, Philippe K, Jean-Y, Piotr P, Frans H. R. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Guidelines for the management of atrial fibrillation, *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429 doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

⁶ Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.

⁷ 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;104:1092-7.

⁸ De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.

-
- ⁹ Charles R. Kerr, Karin H. Humphries, Mario Talajic, George J. Klein, Stuart J. Connolly, Martin Green, John Boone, Robert Sheldon, Paul Dorian, David Newman, Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation, *American Heart Journal*, Volume 149, Issue 3, March 2005.
- ¹⁰ Lin Y, Chen, MD Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective *Heart Rhythm* 2007;4:S1-S6.
- ¹¹ A.S. Fauci, E. Braunwald, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J. Loscalzo, Harrison, *Manuale di medicina interna* 17 ed, ISBN: 9788838639401
- ¹² Teresa S. M. Tsang, Bernard J. Gersh, Christopher P. Appleton, A. Jamil Tajik, Marion E. Barnes, Kent R. Bailey, Jae K. Oh, Cynthia Leibson, Samantha C. Montgomery, James B. Seward, Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 40, Issue 9, 6 November 2002, Pages 1636-
- ¹³ Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM, Diabetes Mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 2000, 23:443-449
- ¹⁴ Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D et al. Development of a risk score for atrial fibrillation : A community based cohort study. *Lancet*, 2009; 373:739-745.
- ¹⁵ Hiroshi Watanabe et al, Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation The Niigata Preventive Medicine Study *Circulation* 2008 March 11; 117(10): 1255–1260.
- ¹⁶ Rosegren et al, Big men and atrial fibrillation:effects of body size and weight gain on risk of AF in men. *Eur Hearh J.* 2009, 30:1113-1120
- ¹⁷ Woeber KA. Thyroxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992;327:94
- ¹⁸ Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675.
- ¹⁹ Chung MK, Martin DO, SprecherD et al, C reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanism and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001, 104: 2886-2891.
- ²⁰ Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen CA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circul* 2003,:108:3006-3010.
- ²¹ Loricchio et al Relation of C Reactive Protein to long term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *AmJ Cardiol.* 2007;99 1421-1424.
- ²² Sata N. et al. C reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J*, 2004;45:441-445.
- ²³ Frustaci et al. Histological substrates of atrial biopsies in patients with lone AF. *Circulation* 1997, 96: 1180-1184.

-
- ²⁴ Y. Nakamura, K. Nakamura and K. Fukushima-Kusano et al., Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis, *Thromb Res* 111 (2003), pp. 137–142.
- ²⁵ Patel AA, White CM, Shan SA, Dale KM, Kugler J, Coleman CI. The relationship between statin use and atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*, 2007;23:1177-1185
- ²⁶ Healey JS, Baranchuck A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:1832-1839
- ²⁷ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. the occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med*, 1993;328:1230-1235.
- ²⁸ Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea, *Circulation*,2004; 110:364-367.
- ²⁹ Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2003;107: 2589-2594.
- ³⁰ Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M, Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998 Jun 13;316(7147):1784-5.
- ³¹ Mont L, Tamborero D, Physical activity, height and left atrial size are independent risks factor for atrial fibrillation in middle aged healthy individuals. *Europace*, 2009; 11:11.17
- ³² Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*,2005;365:1415-1428
- ³³ Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007;71:252-5.
- ³⁴ Marcin Rosiak et al. Risk factors for atrial fibrillation: Not always severe heart disease, not always so “lonely”. *Cardio J* 2010;5:437-442
- ³⁵ Ettinger PO, Wu CF et al, Arrhythmias and the “Holiday Heart”: alcohol associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978, 95: 555-562.
- ³⁶ Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 2007; 153:260-266.
- ³⁷ T.S. Potpara, G.y. Lip, Lone atrial Fibrillation: what is known and what is to come. *Int J. Clin Pract*, 2011: 65, 4, 446-457.
- ³⁸ X. Jouven , M. Desnos, C. Guerot, P. Ducimetiere, Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I, *Eur Heart J* (1999) 20 (12): 896-899.
- ³⁹ Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 705-12.
- ⁴⁰ Caroline S. Fox, Helen P, Ralph B. D'Agostino, Sr, Donald M. Lloyd-Jones, Ramachandran S. V., Thomas J. W., Daniel L., Philip A. W. Emelia J. B. Brief Report Parental Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Offspring *JAMA*. 2004;291(23):2851-2855.

-
- ⁴¹ David O. Arnar, Sverrir Thorvaldsson, Teri A. Manolio, Gudmundur Thorgeirsson, Kristleifur Kristjansson, Hakon Hakonarson, and Kari Stefansson Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland *Eur Heart J* (March 2006) 27(6): 708-712 first published online January 20, 2006
- ⁴² Roberts, Robert. Mechanisms of Disease: genetic mechanisms of atrial fibrillation *JA - Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;05:276- 282
- ⁴³ Jyh-Ming Juang, Yi-Rong Chern, Chia-Ti Tsai, Fu-Tien Chiang, Jiunn-Lee Lin, Juey-Jen Hwang, Kwan-Li Hsu, Chuen-Den Tseng, Yung-Zu Tseng, Ling-Ping Lai, The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation, *International Journal of Cardiology*, Volume 116, Issue 1, 2 March 2007, Pages 107-112.
- ⁴⁴ Van Gelder R, Isabelle C. Van Den B, Maarten P et al. Gene Expression of the Natriuretic Peptide System in Atrial Tissue of Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardio Elec* 1999;10: 827-835
- ⁴⁵ D. Franco, A Chinchilla et al Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis *Cardiovasc Res* (2011) first published online March 22, 2011 .
- ⁴⁶ 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;43:2281-9..
- ⁴⁷ Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Alessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- ⁴⁸ Allessie MA, Rensma PL, Lammers WJ, Kirchoff CJ. 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, 1989:27-41.
- ⁴⁹ Jalife L, Berenfeld O, Mansour M, Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-16
- ⁵⁰ 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;99:3028-35
- ⁵¹ Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. 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.
- ⁵² 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.
- ⁵³ Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Botto GL. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687.
- ⁵⁴ Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:762-8.

- ⁵⁵ Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
- ⁵⁶ AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833
- ⁵⁷ Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
- ⁵⁸ Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647–1651.
- ⁵⁹ Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
- ⁶⁰ Bunch TJ, Weiss PJ, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimers's dementia. *Hearth Rhythm* 2010;7:433-7.
- ⁶¹ Wang TJ, Larson Mg et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive hearth failure and their joint influence on mortality: the Framingham Herath Study. *Circulation* 2003;107:2920-5
- ⁶² Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ. Management of atrial fibrillation in the setting of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl C):C45-C49.
- ⁶³ Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induce cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
- ⁶⁴ Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al.; EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-87.
- ⁶⁵ Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al.; XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141-7.
- ⁶⁶ 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;49:1951-6.
- ⁶⁷ Hohnloser S, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
- ⁶⁸ Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.; STAF Investigators. Randomized trial of ratecontrol and rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
- ⁶⁹ Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for

Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.

⁷⁰ Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126: 476-86.

⁷¹ Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.

⁷² Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* ;79:418-23.

⁷³ Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6.

⁷⁴ 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.

⁷⁵ Vassallo P, Trohman RG. Prescribing Amiodarone. An Evidence-Based Review of Clinical Indications. *JAMA* 2007; 298: 1312-1322.

⁷⁶ Ricard P, Levy S, Boccara G, Lakhil E, Bardy G. External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 2001;3:96-9.

⁷⁷ Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53-9.

⁷⁸ Van Gelder IC, Crijns HJ. Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(10 Pt 2):2675-83

⁷⁹ Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-9.

⁸⁰ Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, et al. Baseline apnoea/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;11:902-9.

⁸¹ Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, 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;31:167-73

⁸² Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23: 208-16.

⁸³ Van Gelder IC, Crijns HJ, Van GilstWH, De Langen CD, Van Wijk LM, Lie KI. Effect of flecainide on atrial fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;63:112-4.

⁸⁴ Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebocontrolled study. *J Am*

Coll Cardiol 1996;28:700-6.

⁸⁵ Lai LP, Lin JL, Lien WP, Tseng YZ, Huang SK. 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;35:1434-41.

⁸⁶ Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. 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.

⁸⁷ Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al.; RACE III Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.

⁸⁸ Beasley R, Smith DA, McHaffie DJ. Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 1985;290:9-11.

⁸⁹ Lang R, Klein HO, Weiss E, et al. Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983;83:491-9.

⁹⁰ 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: 314-20.

⁹¹ Wong CK, Lau CP, Leung WH, Cheng CH. Usefulness of labetalol in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;66:1212-5.

⁹² Zehender M, Hohnloser S, Muller B, Meinertz T, Just H. 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;19:1054-9.

⁹³ Davy JM, Herold H, Hoglund C, et al.; ERATO Study Investigators. 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) study. *Am Heart J* 2008;156:527.e1-9.

⁹⁴ Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-10.

⁹⁵ DiBianco R, Morganroth 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(4 Pt 2):1121-7.

⁹⁶ 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(3 Suppl):429S-456S.

⁹⁷ Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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;137:263-72.

⁹⁸ Philip MW B, Lian Z, Stan H. Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal Supplements* (2005) 7 (Supplement C), C12-C18

⁹⁹ Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial

fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2005;7 (Suppl C):C34-C40.

¹⁰⁰ Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; 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;367:1903-12.

¹⁰¹ Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al.; ATHENA Investigators. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death for any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009; 120:1174-80.

¹⁰² Jodi B Segal, MD, MPH, Robert L McNamara, et al. Prevention of Tromboembolism in Atrial Fibrillation. A Meta-analysis of Trials of Anticoagulants and Antiplatelet Drugs *J Gen Intern Med* 2000 January; 15(1): 56-67.

¹⁰³ Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223-9.

¹⁰⁴ Olsson SB, 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(9397):1691-8]

¹⁰⁵ SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators Ximelagatran vs Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Randomize Trial *JAMA*, February 9, 2005; 293: 690 - 698.

¹⁰⁶ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

¹⁰⁷ Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage “stunning” after spontaneous cardioversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;130:174-6.

¹⁰⁸ Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038–1045.

¹⁰⁹ Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003 Nov;21(11):1983-92.

¹¹⁰ P. Verdecchia, G. Reboldi and Gattobigio, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*, 41 (2003), pp. 218–223.

¹¹¹ Hirschl MM, Wollmann C, Globits S. A 2-year survey of treatment of acute atrial fibrillation in an ED. *Am J Emerg Med*. 2011 Jun;29(5):534-40.